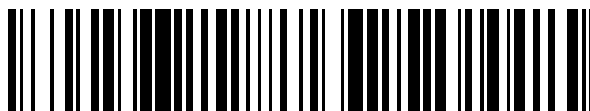


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 714**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/68** (2008.01)

**C12N 15/12** (2006.01)

**G01N 33/574** (2006.01)

**G01N 33/68** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2010 E 17179032 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3257953**

54 Título: **Métodos de identificación, evaluación, prevención y terapia de enfermedades pulmonares y kits de los mismos, incluida la identificación, evaluación, prevención y terapia de enfermedades en base al género**

30 Prioridad:

**12.03.2009 US 403369**  
**26.08.2009 US 237198 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.03.2019**

73 Titular/es:

**CANCER PREVENTION AND CURE, LTD.**  
**(100.0%)**  
**105 Washington Street**  
**Michigan City, IN 46360, US**

72 Inventor/es:

**IZBICKA, ELZBIETA;**  
**BAEK, SUNG H. y**  
**STREEPER, ROBERT T.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 703 714 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

Métodos de identificación, evaluación, prevención y terapia de enfermedades pulmonares y kits de los mismos, incluida la identificación, evaluación, prevención y terapia de enfermedades en base al género

5

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

#### (a) Campo de la invención

- 10 La invención se refiere a la detección, identificación, evaluación, prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedad pulmonar utilizando biomarcadores. Más específicamente, la invención se refiere al diagnóstico de cánceres de pulmón de células no pequeñas mediante la medición y cuantificación de los niveles de expresión de biomarcadores específicos. La invención también se refiere a la identificación de biomarcadores presentes en el suero humano u otros fluidos biológicos, que, cuando se encuentran expresados a niveles diferentes de los
- 15 encontrados en la población normal, son indicativos de patologías asociadas con los tejidos pulmonares humanos y el sistema respiratorio humano. Al identificar los biomarcadores asociados con dichas patologías, cuantificar los niveles de expresión de estos biomarcadores y comparar los niveles de expresión con aquellos niveles generalmente esperados en el suero de una persona normal, es posible detectar la presencia de las patologías en una etapa temprana de su progresión a través de simples análisis de sangre y caracterizar la progresión de la
- 20 patología, así como diferenciar entre las patologías.

#### (b) Descripción de la técnica relacionada

- Las patologías del sistema respiratorio, tal como asma y cáncer de pulmón, afectan a millones de estadounidenses.
- 25 De hecho, la American Lung Association® informa que casi 20 millones de estadounidenses padecen asma. La American Cancer Society, Inc. estimó 229.400 nuevos casos de cáncer del sistema respiratorio y 164.840 muertes por cánceres del sistema respiratorio solo en 2007. Mientras que la tasa de supervivencia a cinco años de todos los casos de cáncer cuando el cáncer se detecta mientras aún está localizado es del 46%, la tasa de supervivencia a cinco años de los pacientes con cáncer de pulmón es solo del 13%. Por consiguiente, solo el 16% de los cánceres
- 30 de pulmón se descubren antes de que la enfermedad se haya diseminado. Los cánceres de pulmón generalmente se clasifican en dos tipos principales según la patología de las células cancerosas. Cada tipo lleva el nombre de los tipos de células que se transformaron para convertirse en cancerosas. Los cánceres de pulmón de células pequeñas se derivan de células pequeñas en los tejidos pulmonares humanos, mientras que los cánceres de pulmón de células no pequeñas generalmente incluyen todos los cánceres de pulmón que no son del tipo de células pequeñas.
- 35 Los cánceres de pulmón de células no pequeñas se agrupan porque el tratamiento es generalmente el mismo para todos los tipos de células no pequeñas. Juntos, los cánceres de pulmón de células no pequeñas, o NSCLC, constituyen aproximadamente el 75% de todos los cánceres de pulmón.

- Un factor importante en la baja tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón es el hecho de que el
- 40 cáncer de pulmón es difícil de diagnosticar temprano. Los métodos actuales para diagnosticar el cáncer de pulmón o identificar su existencia en un ser humano se limitan a tomar radiografías, exploraciones de tomografía computarizada (TC) y pruebas similares de los pulmones para determinar físicamente la presencia o ausencia de un tumor. Por lo tanto, el diagnóstico de cáncer de pulmón a menudo se realiza solo en respuesta a los síntomas que se han presentado durante un periodo de tiempo significativo, y después de que la enfermedad ha estado presente
- 45 en el ser humano el tiempo suficiente para producir una masa físicamente detectable.

- De manera similar, los métodos actuales de detección de asma se realizan típicamente mucho después de la presentación de síntomas tales como sibilancias recurrentes, tos y opresión en el pecho. Los métodos actuales para detectar el asma típicamente están restringidos a las pruebas de función pulmonar, tal como las pruebas de
- 50 espirometría o pruebas de esfuerzo. Además, el médico ordena a menudo que estas pruebas se realicen junto con una multitud de otras pruebas para descartar otras patologías o enfermedades reactivas de las vías respiratorias tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, neumonía e insuficiencia cardíaca congestiva.

- No existe en la técnica un método sencillo y fiable para diagnosticar patologías de tejidos pulmonares humanos en
- 55 una etapa temprana de su desarrollo. Además, no hay un análisis de sangre disponible en la actualidad que sea capaz de indicar la presencia de una patología del tejido pulmonar en particular. Por lo tanto, es deseable desarrollar un método para determinar la existencia de cánceres de pulmón en una etapa temprana de la progresión de la enfermedad. También es deseable desarrollar un método para diagnosticar el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Además, es deseable identificar proteínas específicas presentes en la sangre humana que, cuando se alteran en términos de intensidades relativas de expresión, son indicativas de la presencia de cánceres de pulmón de células no pequeñas.

## RESUMEN DE LA INVENCION

Los presentes inventores han identificado una serie de biomarcadores que son útiles para caracterizar el estado fisiológico de un sujeto con respecto a enfermedades pulmonares, tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas o enfermedad reactiva de las vías respiratorias. Estos biomarcadores se presentan en las Tablas 1-23.

La Tabla 1A enumera biomarcadores cuyo nivel de expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en individuos normales cuando se mide en individuos con una o más enfermedades pulmonares. La Tabla 1B enumera los biomarcadores cuyo nivel de expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en individuos normales cuando se mide en individuos con cáncer de pulmón de células no pequeñas o enfermedad reactiva de las vías respiratorias, y para mostrar un nivel de expresión diferencial entre el cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias. La Tabla 1C enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en individuos normales cuando se mide en individuos con cáncer de pulmón de células no pequeñas o con enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

La Tabla 2 enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en individuos normales cuando se mide en individuos con enfermedad reactiva de las vías respiratorias. La Tabla 3 enumera los biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en individuos normales cuando se mide en individuos con cáncer de pulmón de células no pequeñas. La Tabla 4 enumera los biomarcadores cuyos niveles de expresión se ha encontrado que son diferentes cuando se miden entre individuos con cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

La Tabla 5A enumera biomarcadores cuyo nivel de expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en hombres normales cuando se mide en hombres con una o más enfermedades pulmonares. La Tabla 5B enumera los biomarcadores cuyo nivel de expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en hombres normales cuando se mide en hombres con cáncer de pulmón de células no pequeñas o enfermedad reactiva de las vías respiratorias, y para mostrar un nivel de expresión diferencial entre el cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias. La Tabla 5C enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en hombres normales cuando se mide en hombres con cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

La Tabla 6 enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en hombres normales cuando se mide en hombres con enfermedad reactiva de las vías respiratorias. La Tabla 7 enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en hombres normales cuando se mide en hombres con cáncer de pulmón de células no pequeñas. La Tabla 8 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión se ha encontrado que son diferentes cuando se miden entre hombres con cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

La Tabla 9A enumera biomarcadores cuyo nivel de expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en mujeres normales cuando se mide en mujeres con una o más enfermedades pulmonares. La Tabla 9B enumera los biomarcadores cuyo nivel de expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en mujeres normales cuando se mide en mujeres con cáncer de pulmón de células no pequeñas o enfermedad reactiva de las vías respiratorias, y para mostrar un nivel de expresión diferencial entre el cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias. La Tabla 9C enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en mujeres normales cuando se mide en mujeres con cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

La Tabla 10 enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en mujeres normales cuando se mide en mujeres con enfermedad reactiva de las vías respiratorias. La Tabla 11 enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en mujeres normales cuando se mide en mujeres con cáncer de pulmón de células no pequeñas. La Tabla 12 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión se ha encontrado que son diferentes cuando se miden entre mujeres con cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

La Tabla 13A enumera biomarcadores cuya expresión difiere significativamente entre poblaciones masculina y femenina de enfermedades reactivas de las vías respiratorias. La Tabla 13B enumera biomarcadores cuya expresión no difiere significativamente entre las poblaciones masculina y femenina de enfermedades reactivas de las vías respiratorias. La Tabla 14A enumera biomarcadores cuya expresión difiere significativamente entre las poblaciones masculina y femenina de cáncer de pulmón de células no pequeñas. La Tabla 14B enumera biomarcadores cuya expresión no difiere significativamente entre las poblaciones masculina y femenina de cáncer de pulmón de células no pequeñas. La Tabla 15A enumera los biomarcadores clasificados por la desviación estándar relativa en la intensidad de fluorescencia para la población normal. La Tabla 15B enumera los biomarcadores clasificados por la desviación estándar relativa en la intensidad de fluorescencia para la población femenina normal. La Tabla 15C enumera los biomarcadores clasificados por la desviación estándar relativa en la intensidad de fluorescencia para la población masculina normal.

La Tabla 16A enumera biomarcadores cuyo nivel de expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en hombres normales cuando se mide en hombres con una o más enfermedades pulmonares. La Tabla 16B enumera los biomarcadores cuyo nivel de expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en hombres normales cuando se mide en hombres con cáncer de pulmón de células no pequeñas o enfermedad reactiva de las vías respiratorias, y para mostrar un nivel de expresión diferencial entre el cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias. La Tabla 16C enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en hombres normales cuando se mide en hombres con cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

La Tabla 17 enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en hombres normales cuando se mide en hombres con enfermedad reactiva de las vías respiratorias. La Tabla 18 enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en hombres normales cuando se mide en hombres con cáncer de pulmón de células no pequeñas. La Tabla 19 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión se ha encontrado que son diferentes cuando se miden entre hombres con cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

La Tabla 20A enumera biomarcadores cuyo nivel de expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en mujeres normales cuando se mide en mujeres con una o más enfermedades pulmonares. La Tabla 20B enumera los biomarcadores cuyo nivel de expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en mujeres normales cuando se mide en mujeres con cáncer de pulmón de células no pequeñas o enfermedad reactiva de las vías respiratorias, y para mostrar un nivel de expresión diferencial entre el cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias. La Tabla 20C enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en mujeres normales cuando se mide en mujeres con cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

La Tabla 21 enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en mujeres normales cuando se mide en mujeres con enfermedad reactiva de las vías respiratorias. La Tabla 22 enumera biomarcadores cuya expresión se ha encontrado que es diferente del nivel en mujeres normales cuando se mide en mujeres con cáncer de pulmón de células no pequeñas. La Tabla 23 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión se ha encontrado que son diferentes cuando se miden entre mujeres con cáncer de pulmón de células no pequeñas y enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

La significancia para las Tablas 1-15 se determinó usando la prueba t de Student. La importancia para las Tablas 16-23 se determinó utilizando el método de Kruskal-Wallis.

La presente invención proporciona diversos métodos de diagnóstico, pronóstico y terapéuticos que dependen de la identificación de estos biomarcadores.

La invención proporciona un método de caracterización fisiológica en un sujeto que comprende determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador de cualquier número de las Tablas 1-12 o 16-23 en una muestra fisiológica del sujeto, en el que el grado de expresión de dicho al menos un biomarcador es indicativo de una enfermedad pulmonar, tal como de cáncer de pulmón de células no pequeñas, o puede ayudar a distinguir enfermedades de pulmón, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas. La invención también proporciona métodos de caracterización fisiológica en un sujeto que comprende determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador de las Tablas 13B, 14B o 15B, que también aparece en las Tablas 1-12 o 16-23 en una muestra fisiológica del sujeto, preferiblemente el biomarcador es al menos uno de los biomarcadores n.º 1-10 de las Tablas 1-12 o 16-23, en el que el grado de expresión de dicho al menos un biomarcador es indicativo de una enfermedad

pulmonar, tal como de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Como alternativa, o adicionalmente, se puede determinar el grado de expresión de los interactores de primer orden de estos biomarcadores.

- 5 o 16-23, en donde el grado de expresión de dicho al menos un polipéptido y dicho al menos un biomarcador de cualquier número de las Tablas 1-12 o 16-23 es indicativo de una enfermedad pulmonar, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas o enfermedad reactiva de las vías respiratorias.
- 10 La invención proporciona un método para diagnosticar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto que comprende determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador de la Tabla 3, Tabla 7, Tabla 11, Tabla 18 o Tabla 22 en una muestra fisiológica del sujeto, en el que el grado de expresión de dicho al menos un biomarcador es indicativo de la presencia o desarrollo de cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- 15 La invención proporciona un método para predecir la probabilidad de que un sujeto responda a una intervención terapéutica que comprende determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador descrito en el presente documento en una muestra fisiológica del sujeto, en el que el grado de expresión de dicho al menos un biomarcador ayuda a predecir la respuesta de un sujeto a dicha intervención terapéutica.
- 20 La invención también proporciona un método para monitorizar un sujeto que comprende determinar un primer grado de expresión de al menos un biomarcador descrito en el presente documento en una muestra fisiológica del sujeto, un segundo grado de expresión de dicho al menos un biomarcador en una muestra fisiológica del sujeto en un momento posterior a dicha primera determinación, y comparar dicho primer grado de expresión y dicho segundo grado de expresión.

25

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- La Figura 1A muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población normal (NO) del Ejemplo 1, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.
- 30 La Figura 1B muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población de cáncer de pulmón de células no pequeñas (LC) del Ejemplo 1, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.
- La Figura 1C muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población de asma (AST) del Ejemplo 1, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.
- 35 La Figura 1D muestra el cambio porcentual en la media de intensidad de fluorescencia para cada uno de los biomarcadores en la población de LC frente a la población de NO, la población de AST frente a la población de NO, y la población de LC frente a la población de AST del Ejemplo 1.
- La Figura 1E muestra la probabilidad asociada con los valores de t de Student obtenida comparando la intensidad de fluorescencia media y la variabilidad medida para cada biomarcador en las poblaciones del Ejemplo 1, donde las poblaciones a comparar son la población de LC frente a la población de NO, la población de AST frente a la población de NO, y la población de LC frente a la población de AST, respectivamente.
- 40 La Figura 2A muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población normal (NO) del Ejemplo 2, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.
- 45 La Figura 2B muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población de cáncer de pulmón de células no pequeñas (LC) del Ejemplo 2, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.
- La Figura 2C muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población de asma (AST) del Ejemplo 2, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.
- 50 La Figura 2D muestra el cambio porcentual en la media de intensidad de fluorescencia para cada uno de los biomarcadores en la población de LC frente a la población de NO, la población de AST frente a la población de NO, y la población de AST frente a LC del Ejemplo 2.
- La Figura 2E muestra la probabilidad asociada con los valores de t de Student obtenida comparando la intensidad de fluorescencia media y la variabilidad medida para cada biomarcador en las poblaciones del Ejemplo 2, donde las poblaciones a comparar son la población de LC frente a la población de NO, la población de AST frente a la población de NO, y la población de AST frente a la población de LC, respectivamente.
- 55 La Figura 3A muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población normal (NO) del Ejemplo 3, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.

La Figura 3B muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población de cáncer de pulmón de células no pequeñas (LC) del Ejemplo 3, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.

La Figura 3C muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población de asma (AST) del Ejemplo 3, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.

La Figura 3D muestra el cambio porcentual en la media de intensidad de fluorescencia para cada uno de los biomarcadores en la población de AST frente a la población de NO, la población de LC frente a la población de NO, y la población de AST frente a la población de LC del Ejemplo 3.

La Figura 3E muestra la probabilidad asociada con los valores de t de Student obtenida comparando la intensidad de fluorescencia media y la variabilidad medida para cada biomarcador en las poblaciones del Ejemplo 3, donde las poblaciones a comparar son la población de AST frente a la población de NO, la población de LC frente a la población de NO, y la población de AST frente a LC, respectivamente.

La Figura 4A muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población femenina normal (NO) del Ejemplo 3, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.

La Figura 4B muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población femenina de cáncer de pulmón de células no pequeñas (LC) del Ejemplo 3, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.

La Figura 4C muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población femenina de asma (AST) del Ejemplo 3, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.

La Figura 4D muestra el cambio porcentual en la media de intensidad de fluorescencia para cada uno de los biomarcadores en la población de AST frente a la población femenina de NO, la población de LC frente a la población femenina de NO, y la población de AST frente a población femenina de LC del Ejemplo 3.

La Figura 4E muestra la probabilidad asociada con los valores de t de Student obtenida comparando la intensidad de fluorescencia media y la variabilidad medida para cada biomarcador en las poblaciones femeninas del Ejemplo 3, donde las poblaciones a comparar son la población de AST frente a la población femenina de NO, la población de LC frente a la población femenina de NO, y la población de AST frente a la población femenina de LC, respectivamente.

La Figura 5A muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población masculina normal (NO) del Ejemplo 3, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.

La Figura 5B muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población masculina de cáncer de pulmón de células no pequeñas (LC) del Ejemplo 3, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.

La Figura 5C muestra el nivel de intensidad de fluorescencia promedio de los biomarcadores en la población masculina de asma (AST) del Ejemplo 3, así como la desviación estándar y la desviación estándar relativa.

La Figura 5D muestra el cambio porcentual en la media de intensidad de fluorescencia para cada uno de los biomarcadores en la población de AST frente a la población masculina de NO, la población de LC frente a la población masculina de NO, y la población de AST frente a la población masculina de LC del Ejemplo 3.

La Figura 5E muestra la probabilidad asociada con los valores de t de Student obtenida comparando la intensidad de fluorescencia media y la variabilidad medida para cada biomarcador en las poblaciones masculinas del Ejemplo 3, donde las poblaciones a comparar son poblaciones masculinas de AST frente a NO, las poblaciones masculinas de LC frente a NO, y las poblaciones masculinas de LC frente a AST, respectivamente.

La Figura 6A muestra el cambio porcentual en la media de intensidad de fluorescencia para cada uno de los biomarcadores en la población masculina de AST en comparación con la población femenina de AST, la población masculina de LC en comparación con la población femenina de LC, y la población masculina de NO en comparación con la población femenina de NO del Ejemplo 3.

La Figura 6B muestra la probabilidad asociada con los valores de t de Student obtenida comparando la intensidad de fluorescencia media y la variabilidad medida para cada biomarcador en las poblaciones masculina y femenina del Ejemplo 3, donde las poblaciones a comparar son las poblaciones masculina y femenina de AST, las poblaciones masculina y femenina de LC, y las poblaciones masculina y femenina de NO, respectivamente.

La Figura 7A muestra el cambio porcentual en la concentración media de cada uno de los biomarcadores en las poblaciones femeninas de LC frente a NO, poblaciones femeninas de AST frente a NO, y las poblaciones femeninas de AST frente a LC del Ejemplo 3.

La Figura 7B muestra la probabilidad asociada con la prueba de Kruskal-Wallis calculada comparando la

concentración medida para cada biomarcador en las poblaciones femeninas del Ejemplo 3, donde las poblaciones a comparar son poblaciones femeninas de AST frente a NO, las poblaciones femeninas de LC frente a NO, y las poblaciones femeninas de AST frente a LC, respectivamente.

La Figura 8A muestra el cambio porcentual en la concentración media de cada uno de los biomarcadores en las poblaciones masculinas de LC frente a NO, las poblaciones masculinas de AST frente a NO, y las poblaciones masculinas de AST frente a LC del Ejemplo 3.

La Figura 8B muestra la probabilidad asociada con la prueba de Kruskal-Wallis calculada comparando la concentración medida para cada biomarcador en las poblaciones masculinas del Ejemplo 3, donde las poblaciones a comparar son poblaciones masculinas de AST frente a NO, las poblaciones masculinas de LC frente a NO, y las poblaciones masculinas de AST frente a LC, respectivamente.

La Figura 9 muestra las relaciones entre los biomarcadores de la Tabla 16B.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a diversos métodos de detección, identificación, evaluación, prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedad pulmonar utilizando biomarcadores que incluyen detección, identificación, evaluación, prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades en base al género. Estos métodos implican determinar el grado de expresión de biomarcadores específicos para los cuales una expresión alterada es indicativa de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

### Definiciones

Como se usa en el presente documento, un "biomarcador" o "marcador" es una molécula biológica que se mide objetivamente como un indicador característico del estado fisiológico de un sistema biológico. Para los fines de la presente divulgación, las moléculas biológicas incluyen iones, moléculas pequeñas, péptidos, proteínas, péptidos y proteínas que tienen modificaciones postraduccionales, nucleósidos, nucleótidos y polinucleótidos que incluyen ARN y ADN, glucoproteínas, lipoproteínas, así como diversas modificaciones covalentes y no covalentes de estos tipos de moléculas. Las moléculas biológicas incluyen cualquiera de estas entidades nativas, características de, y/o esenciales para la función de un sistema biológico. La mayoría de los biomarcadores son polipéptidos, aunque también pueden ser ARNm o ARNm modificado que representa la forma de traducción previa del producto génico expresado como el polipéptido, o pueden incluir modificaciones postraduccionales del polipéptido.

Como se usa en el presente documento, un "sujeto" significa cualquier animal, pero es preferiblemente un mamífero, tal como, por ejemplo, un ser humano. En muchas formas de realización, el sujeto será un paciente humano que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad pulmonar.

Como se usa en el presente documento, una "muestra fisiológica" incluye muestras de fluidos y tejidos biológicos. Los fluidos biológicos incluyen sangre entera, plasma sanguíneo, suero sanguíneo, esputo, orina, sudor, linfa y lavado alveolar. Las muestras de tejido incluyen biopsias de tejido pulmonar sólido u otros tejidos sólidos, tejidos de biopsia de ganglios linfáticos, biopsias de focos metastásicos. Se conoce bien un método de obtención de muestras fisiológicas.

Como se usa en el presente documento, "intervención terapéutica" incluye la administración de uno o más agentes terapéuticos tales como una molécula pequeña o macromolécula, radiación, cirugía, o cualquier combinación de los mismos.

Como se usa en el presente documento, los "agentes de detección" incluyen reactivos y sistemas que detectan específicamente los biomarcadores descritos en el presente documento. Los agentes de detección incluyen reactivos tales como anticuerpos, sondas de ácido nucleico, aptámeros, lectinas u otros reactivos que tienen afinidad específica por un marcador particular o marcadores suficientes para discriminar entre el marcador particular y otros marcadores que pueden estar en muestras de interés, y sistemas tales como sensores, incluidos sensores que aprovechan ligandos unidos o inmovilizados de otra manera como se ha descrito anteriormente.

### Identificación de biomarcadores

La identificación de los biomarcadores indicativos de cáncer de pulmón de células no pequeñas y/o asma se realizó comparando los niveles de expresión medidos de cincuenta y nueve biomarcadores seleccionados en el plasma de pacientes de poblaciones a las que se les había diagnosticado esas patologías respectivas con una población que no había sido diagnosticada con las patologías, según lo confirmado por un médico. Este método se detalla en los

Ejemplos 1-3.

### Interactores de primer orden

5 Para promover y controlar la multitud de funciones fisiológicas celulares y orgánicas necesarias para mantener la vida, las moléculas biológicas deben interactuar entre sí. Estas interacciones pueden considerarse un tipo de comunicación. En esta comunicación las diversas moléculas biológicas pueden considerarse mensajes. Estas moléculas, como parte necesaria de sus funciones de transducción de señales, necesariamente interactúan con una amplia diversidad de objetivos que incluyen otros tipos de moléculas biológicas.

10 Un tipo de molécula de interacción se conoce comúnmente como un receptor. Otro tipo de interacción intermolecular directa es la unión de un cofactor a una enzima. Estas interacciones intermoleculares forman redes de moléculas de señalización que trabajan juntas para llevar a cabo y controlar las funciones esenciales de la vida de las células y los organismos. Los biomarcadores particulares de esta invención están relacionados fisiológicamente con otros  
15 biomarcadores cuyo nivel aumenta o disminuye de una manera coordinada con el nivel de biomarcadores particulares. Estos otros biomarcadores se denominan "interactores de primer orden" con respecto a los biomarcadores particulares de la invención.

Los "interactores de primer orden" son aquellas entidades moleculares que interactúan directamente con una  
20 molécula biológica particular. Por ejemplo, el fármaco morfina interactúa directamente con los receptores de opiáceos y, en última instancia, disminuye la sensación de dolor. Por lo tanto, los receptores de opiáceos son interactores de primer orden según la definición de "interactor de primer orden". Los interactores de primer orden incluyen vecinos directos aguas arriba y aguas abajo para dichos biomarcadores en las vías de comunicación en las que interactúan. Estas entidades incluyen proteínas, ácidos nucleicos y moléculas pequeñas que pueden estar  
25 conectadas por relaciones que incluyen, pero sin limitación, regulación directa (o indirecta), expresión, reacción química, síntesis molecular, unión, unión del promotor, modificación de proteínas y transporte molecular. Los expertos en la técnica y los expertos en fisiología y biología celular conocen bien los grupos de biomarcadores cuyos niveles están coordinados. De hecho, los interactores de primer orden para un biomarcador particular se conocen en la técnica y se pueden encontrar utilizando diversas bases de datos y software de bioinformática disponible tal como  
30 ARIADNE PATHWAY STUDIO, ExPASY Proteomics Server Qlucore Omics Explorer, Protein Prospector, PQuad, ChEMBL, y otros (véase, por ejemplo, ARIADNE PATHWAY STUDIO, Ariadne, Inc., <www.ariadne.genomics.com> o ChEMBL Database, European Bioinformatics Institute, European Molecular Biology Laboratory, <www.ebi.ac.uk>).

Cuando los niveles de los biomarcadores particulares de esta invención son anormales, los niveles de  
35 biomarcadores de interactores de primer orden cuya expresión está coordinada con los biomarcadores particulares también son anormales. Por lo tanto, la determinación de que los niveles de un biomarcador particular son anormales puede lograrse midiendo el nivel de un interactor de primer orden coordinado con el mismo. El experto, por supuesto, confirmará que el nivel de un interactor de primer orden que se utiliza en lugar o además de un biomarcador particular variará de una manera definida y reproducible de acuerdo con el comportamiento del  
40 biomarcador particular.

La invención proporciona que para cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, los métodos a realizar con un biomarcador particular pueden realizarse, como alternativa, con los interactores de primer orden de ese biomarcador particular. Por ejemplo, la invención proporciona métodos de caracterización fisiológica que  
45 comprenden determinar el grado de expresión de HGF. Como tal, la invención también proporciona métodos de caracterización fisiológica que comprenden determinar el grado de expresión de un interactor de primer orden de HGF. Los interactores de primer orden de HGF incluyen, pero sin limitación, los identificados en el Ejemplo 12.

### Tablas que identifican biomarcadores significativos

50 La Tabla 1A enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre al menos una de las poblaciones de AST frente a NO, poblaciones de LC frente a NO, y poblaciones de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la significancia y la  
55 magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.



**TABLA 1A**

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-13	28	MMP-12
2	I-TAC	29	PAI-1
3	MCP-1	30	Amilina (Total)
4	MMP-1	31	IL-1 $\alpha$
5	MPO	32	sFSI
6	HGF	33	IL-4
7	Eotaxina	34	MIP-1 $\beta$
8	MMP-9	35	IL-10
9	MMP-7	36	SE-selectina
10	IP-10	37	IL-17
11	SAA	38	GM-CSF
12	Resistina	39	G-CSF
13	IL-5	40	TGF- $\alpha$
14	Leptina	41	TFN- $\gamma$
15	sVCAM-1	42	Fractalquina
16	Adiponectina	43	VEGF
17	CRP	44	IL-7
18	Péptido C	45	IL-12 (p40)
19	MMP-3	46	Sfas
20	SAP	47	MIF
21	IL-1ra	48	IL-1 $\beta$
22	IL-15	49	IL-2
23	EGF	50	MIP-1 $\alpha$
24	IL12 (p70)	51	Insulina
25	MMP-8	52	GLP-1
26	IL-8	53	Ligando sCD40
27	IL-6		

La Tabla 1B enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones de AST frente a NO, las poblaciones de LC frente a NO, y las poblaciones de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. No se incluyen 5 biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

**TABLA 1B**

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-13
2	I-TAC
3	MCP-1
4	MMP-1
5	MPO
6	HGF
7	Eotaxina
8	MMP-9
9	MMP-7
10	IP-10
11	SAA
12	Resistina
13	IL-5
14	Leptina
15	sVCAM-1
16	Adiponectina
17	CRP
18	Péptido C

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
19	MMP-3
20	SAP
21	IL-1ra
22	IL-15

La Tabla 1C enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre las poblaciones de AST frente a NO y las poblaciones de LC frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en 5 orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

**TABLA 1C**

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	EGF
2	IL12 (p70)
3	IL-8
4	IL-6
5	MMP-12
6	PAI-1
7	Amilina (Total)
8	IL-4
9	MIP-1β
10	IL-10
11	SE-selectina
12	IL-17
13	GM-CSF
14	G-CSF
15	TGF-α
16	IFN-γ
17	Fractalquina
18	VEGF
19	IL-12 (p40)
20	IL-7
21	Insulina

La Tabla 2 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente 10 significativa entre las poblaciones de AST frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

**TABLA 2**

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS INDICATIVOS DE ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-13	24	IL-7
2	I-TAC	25	sVCAM-1
3	EGF	26	SE-selectina
4	MCP-1	27	Leptina
5	HGF	28	Adiponectina
6	MPO	29	IL-17
7	IL12 (p70)	30	CRP
8	MMP-9	31	GM-CSF
9	IL-8	32	MIP-1β
10	Eotaxina	33	TGF-α
11	IL-6	34	IL-10

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS INDICATIVOS DE ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
12	IP-10	35	Fractalquina
13	IL-1 $\alpha$	36	IFN- $\gamma$
14	PAI-1	37	Péptido C
15	Resistina	38	VEGF
16	sFSI	39	G-CSF
17	IL-5	40	IL-1ra
18	Amilina (Total)	41	IL-15
19	MMP-1	42	MMP-3
20	MMP-12	43	IL-12 (p40)
21	IL-4	44	SAP
22	SAA	45	Insulina
23	MMP-7		

La Tabla 3 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre las poblaciones de LC frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

**TABLA 3**

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC)</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-13	25	IL-5
2	EGF	26	IL-4
3	I-TAC	27	Leptina
4	MMP-1	28	SE-selectina
5	IL12 (p70)	29	MIP-1 $\alpha$
6	Eotaxina	30	Péptido C
7	MMP-8	31	IL-1ra
8	MCP-1	32	SAP
9	MPO	33	G-CSF
10	IP-10	34	IL-17
11	SAA	35	MMP-3
12	HGF	36	IFN- $\gamma$
13	MMP-9	37	TGF- $\alpha$
14	MMP-12	38	sVCAM-1
15	Amilina (Total)	39	IL-15
16	PAI-1	40	GM-CSF
17	MMP-7	41	Fractalquina
18	IL-6	42	IL-1 $\beta$
19	MIP-1 $\beta$	43	VEGF
20	Adiponectina	44	GLP-1
21	IL-10	45	IL-7
22	CRP	46	Insulina
23	Resistina	47	IL-12 (p40)
24	MIF	48	IL-8

La Tabla 4 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre las poblaciones de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 4

BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS QUE DISTINGUEN ENTRE ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y NSCLC			
N.º	Biomarcador	N.º	Biomarcador
1	MMP-7	17	MMP-3
2	MMP-1	18	IL-5
3	SAA	19	SAP
4	MMP-8	20	Eotaxina
5	IL-8	21	MMP-9
6	MCP-1	22	CRP
7	Leptina	23	Adiponectina
8	IL-1 $\alpha$	24	IP-10
9	HGF	25	IL-1ra
10	I-TAC	26	Sfas
11	sVCAM-1	27	IL-2
12	MPO	28	IL-15
13	sFSI	29	IL12 (p70)
14	Péptido C	30	IL-6
15	IL-13	31	Ligando sCD40
16	Resistina	32	VEGF

La Tabla 5A enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre al menos una de poblaciones masculinas de AST frente a NO, poblaciones masculinas de LC frente a NO, y poblaciones masculinas de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la significancia y la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 5A

BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN MASCULINA			
N.º	Biomarcador	N.º	Biomarcador
1	I-TAC	27	IL-5
2	MPO	28	Resistina
3	HGF	29	IL-1 $\beta$
4	MMP-1	30	IL-7
5	MMP-8	31	IL-4
6	Eotaxina	32	MIP-1 $\beta$
7	IL-8	33	Leptina
8	MMP-7	34	GM-CSF
9	PAI-1	35	G-CSF
10	IP-10	36	TGF- $\alpha$
11	sVCAM-1	37	IL-17
12	IL-10	38	CRP
13	Adiponectina	39	IL-15
14	SAP	40	VEGF
15	IFN- $\gamma$	41	Fractalquina
16	IL-13	42	MMP-3
17	EGF	43	IL-12 (p40)
18	MCP-1	44	Péptido C
19	MIF	45	IL-1ra
20	IL-12(p70)	46	GLP-1
21	MMP-9	47	MIP-1 $\alpha$
22	IL-6	48	sFSI
23	Amilina (Total)	49	Insulina
24	SAA	50	Sfas
25	IL-1 $\alpha$	51	SE-selectina
26	TNF- $\alpha$	52	MMP-12

La Tabla 15B enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones masculinas de AST frente a NO, las poblaciones masculinas de LC frente a NO, y las poblaciones masculinas AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 5B

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN MASCULINA</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	I-TAC
2	MPO
3	HGF
4	MMP-1
5	MMP-8
6	Eotaxina
7	IL-8
8	MMP-7
9	PAI-1
10	IP-10
11	sVCAM-1
12	IL-10
13	Adiponectina
14	SAP
15	IFN- $\gamma$

La Tabla 5C enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre las poblaciones masculinas de AST frente a NO y las poblaciones masculinas de LC frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

15

TABLA 5C

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN MASCULINA</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-13
2	EGF
3	MCP-1
4	MIF
5	IL-12(p70)
6	MMP-9
7	IL-6
8	TNF- $\alpha$
9	IL-5
10	Resistina
11	IL-1 $\beta$
12	IL-7
13	IL-4
14	MIP-1 $\beta$
15	Leptina
16	GM-CSF
17	G-CSF
18	TGF- $\alpha$
19	IL-17
20	IL-15
21	VEGF
22	Fractalquina
23	IL-12 (p40)

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN MASCULINA</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
24	MIP-1 $\alpha$

La Tabla 6 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre las poblaciones masculinas de AST frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 6

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS EN LA POBLACIÓN MASCULINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-13	23	IL-4
2	I-TAC	24	IP-10
3	MPO	25	MIP-1 $\beta$
4	HGF	26	GM-CSF
5	EGF	27	G-CSF
6	MCP-1	28	TGF- $\alpha$
7	IL-8	29	Leptina
8	MIF	30	IL-17
9	IL-6	31	sVCAM-1
10	MMP-9	32	GLP-1
11	IL-12(p70)	33	IL-15
12	Eotaxina	34	MMP-7
13	IL-1 $\alpha$	35	VEGF
14	PAI-1	36	IL-10
15	MMP-8	37	Fractalquina
16	TNF- $\alpha$	38	IL-12 (p40)
17	IL-5	39	IFN- $\gamma$
18	MMP-1	40	Adiponectina
19	IL-1 $\beta$	41	SE-selectina
20	sFSI	42	SAP
21	Resistina	43	MIP-1 $\alpha$
22	IL-7		

La Tabla 7 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre las poblaciones masculinas de LC frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 7

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA NSCLC EN LA POBLACIÓN MASCULINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-13	25	CRP
2	I-TAC	26	IL-10
3	EGF	27	Adiponectina
4	MPO	28	IL-7
5	HGF	29	IL-4
6	MMP-1	30	MMP-3
7	MMP-8	31	G-CSF
8	MIF	32	MIP-1 $\alpha$
9	Eotaxina	33	IL-17
10	IL-12(p70)	34	IFN- $\gamma$
11	MCP-1	35	IL-1ra
12	MMP-9	36	Péptido C
13	PAI-1	37	TGF- $\alpha$

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA NSCLC EN LA POBLACIÓN MASCULINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
14	SAA	38	IL-15
15	IP-10	39	Fractalquina
16	Amilina (Total)	40	IL-1 $\beta$
17	MMP-7	41	GM-CSF
18	Resistina	42	sVCAM-1
19	IL-6	43	SAP
20	MIP-1 $\beta$	44	VEGF
21	TNF- $\alpha$	45	IL-12 (p40)
22	Leptina	46	Insulina
23	IL-8	47	MMP-12
24	IL-5		

La Tabla 8 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre las poblaciones masculinas de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLAS

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS QUE DISTINGUEN ENTRE ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y NSCLC EN LA POBLACIÓN MASCULINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	MMP-1	15	SAP
2	MMP-8	16	HGF
3	MMP-7	17	Péptido C
4	Amilina (Total)	18	I-TAC
5	SAA	19	Sfas
6	IL-8	20	PAI-1
7	Insulina	21	IL-1ra
8	IL-1 $\alpha$	22	Adiponectina
9	sVCAM-1	23	IFN- $\gamma$
10	IP-10	24	IL-10
11	CRP	25	GLP-1
12	MPO	26	IL-6
13	MMP-3	27	IL-13
14	Eotaxina	28	IL-15

La Tabla 9A enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre al menos una de las poblaciones femeninas de AST frente a NO, las poblaciones femeninas de LC frente a NO, y las poblaciones femeninas de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la significancia y la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 9A

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	I-TAC	27	G-CSF
2	Leptina	28	SAP
3	IP-10	29	MMP-3
4	MMP-7	30	GM-CSF
5	SAA	31	sICAM-1
6	MPO	32	TNF- $\alpha$
7	Eotaxina	33	IL-10
8	MMP-9	34	MIP- $\beta$
9	Adiponectina	35	IL-1 $\alpha$
10	CRP	36	Ligando sCD40

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
11	Péptido C	37	IL-6
12	sVCAM-1	38	MMP-12
13	IL-15	39	MMP-2
14	IL-1ra	40	IL-5
15	IL-13	41	IL-4
16	EGF	42	Sfas
17	IL-12(p70)	43	MMP-8
18	MCP-1	44	IL-1 $\beta$
19	MMP-1	45	IL-12 (p40)
20	HGF	46	IL-2
21	IL-8	47	VEGF
22	Resistina	48	TGF- $\alpha$
23	sFS1	49	IFN- $\gamma$
24	PAI-1	50	GLP-1
25	MIF	51	Amlina (Total)
26	SE-selectina	52	Insulina

La Tabla 9B enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones femeninas de AST frente a NO, las poblaciones femeninas de LC frente a NO, y las poblaciones femeninas de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 9B

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	I-TAC
2	Leptina
3	IP-10
4	MMP-7
5	SAA
6	MPO
7	Eotaxina
8	MMP-9
9	Adiponectina
10	CRP
11	Péptido C
12	sVCAM-1
13	IL-15
14	IL-1ra

10 La Tabla 9C enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre las poblaciones femeninas de AST frente a NO y las poblaciones femeninas de LC frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

15

TABLA 9C

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-13
2	EGF
3	IL-12(p70)
4	MCP-1
5	PAI-1
6	MIF



<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
7	SE-selectina
8	G-CSF
9	GM-CSF
10	sICAM-1
11	IL-2
12	TGF- $\alpha$

La Tabla 10 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre las poblaciones femeninas de AST frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 10

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-13	24	Péptido C
2	I-TAC	25	IL-4
3	EGF	26	Adiponectina
4	MCP-1	27	Sfas
5	Leptina	28	TNF- $\alpha$
6	IL-12(p70)	29	G-CSF
7	IP-10	30	MIP-1 $\beta$
8	MPO	31	MMP-3
9	HGF	32	IL-15
10	MMP-9	33	IL-12 (p40)
11	Eotaxina	34	IL-2
12	SAA	35	sICAM-1
13	Resistina	36	IL-1 $\beta$
14	sFS1	37	GM-CSF
15	PAI-1	38	IL-1ra
16	MMP-2	39	VEGF
17	MMP-7	40	GLP-1
18	CRP	41	Amilina (Total)
19	Ligando sCD40	42	IL-1 $\alpha$
20	MIF	43	Insulina
21	SE-selectina	44	IL-6
22	sVCAM-1	45	TGF- $\alpha$
23	IL-5		

La Tabla 11 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre las poblaciones femeninas de LC frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 11

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA NSCLC EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-13	17	MMP-12
2	EGF	18	MIF
3	IL-12(p70)	19	SE-selectina
4	I-TAC	20	PAI-1
5	SAA	21	SAP
6	IP-10	22	IL-1ra
7	MMP-1	23	Péptido C

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA NSCLC EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
8	MCP-1	24	sICAM-1
9	Eotaxina	25	sVCAM-1
10	Leptina	26	IL-15
11	MMP-9	27	G-CSF
12	Adiponectina	28	GM-CSF
13	MMP-7	29	IFN- $\gamma$
14	MPO	30	IL-2
15	IL-8	31	TGF- $\alpha$
16	CRP		

La Tabla 12 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre las poblaciones femeninas de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 12

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS QUE DISTINGUEN ENTRE ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y NSCLC EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	MMP-7	16	MMP-8
2	MMP-1	17	IL-15
3	IL-8	18	SAP
4	IL-10	19	MMP-3
5	SAA	20	MMP-9
6	HGF	21	Eotaxina
7	I-TAC	22	IL-1ra
8	Leptina	23	CRP
9	Resistina	24	IP-10
10	sFS1	25	IL-6
11	MPO	26	MIP-1 $\beta$
12	Péptido C	27	IL-13
13	sVCAM-1	28	IL-5
14	IL-1 $\alpha$	29	PAI-1
15	Adiponectina	30	IFN- $\gamma$

La Tabla 13A enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginal entre las poblaciones masculina y femenina de AST. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 13A

<b>BIOMARCADORES CON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE POBLACIONES FEMENINA Y MASCULINA DE ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-6	18	Sfas
2	IL-1 $\alpha$	19	Resistina
3	IL-5	20	I-TAC
4	G-CSF	21	IL-17
5	IL-4	22	HGF
6	IL-7	23	MMP-9
7	Leptina	24	IP-10
8	GM-CSF	25	CRP
9	MIF	26	Péptido C
10	IL-15	27	sVCAM-1
11	TGF- $\alpha$	28	PAI-1

<b>BIOMARCADORES CON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE POBLACIONES FEMENINA Y MASCULINA DE ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
12	MIP-1 $\beta$	29	SAP
13	MMP-1	30	IL-10
14	Ligando sCD40	31	Fractalquina
15	MMP-2	32	Amilina (Total)
16	VEGF	33	MPO
17	IL-12 (p40)		

La Tabla 13B enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones masculina y femenina de AST. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

**TABLA 13B**

<b>BIOMARCADORES CON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE POBLACIONES FEMENINA Y MASCULINA DE ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcadores</b>
1	Adiponectina
2	MMP-3
3	IL-1ra
4	IPN- $\gamma$
5	SE-selectina
6	IL-2
7	IL-13
8	SAA
9	Eotaxina
10	sICAM-1
11	EGF
12	MMP-7
13	IL-12(p70)
14	MMP-12
15	sFS1
16	IL-8
17	MMP-13
18	Insulina
19	MMP-8
20	MCP-1
21	GLP-1
22	IL-1 $\beta$
23	TNF- $\alpha$
24	MIP-1 $\alpha$

La Tabla 14A enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa o marginalmente significativa entre las poblaciones masculina y femenina de LC. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

**TABLA 14A**

<b>BIOMARCADORES CON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE POBLACIONES MASCULINA Y FEMENINA DE NSCLC</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	HGF
2	MMP-1
3	Leptina
4	PAI-1

<b>BIOMARCADORES CON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE POBLACIONES MASCULINA Y FEMENINA DE NSCLC</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
5	Resistina
6	IP-10
7	Adiponectina
8	MIF
9	IL-8
10	IL-10
11	MIP-1 $\alpha$
12	SAA
13	I-TAC
14	MMP-3
15	IL-1 $\beta$

La Tabla 14B enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones masculina y femenina de LC. La significancia se determinó como se muestra en los Ejemplos 1-3 usando una prueba t de Student. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

**TABLA 14B**

<b>BIOMARCADORES CON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE POBLACIONES MASCULINA Y FEMENINA DE NSCLC</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-15	22	Sfas
2	Eotaxina	23	IL-6
3	Fractalquina	24	SE-selectina
4	sICAM-1	25	EGF
5	IL-1ra	26	MMP-9
6	GM-CSF	27	Insulina
7	IL-12 (40)	28	MMP-8
8	TGF- $\alpha$	29	GLP-1
9	MPO	30	IL-5
10	IL-13	31	MMP-2
11	MMP-7	32	IL-4
12	IL-17	33	MIP-1 $\beta$
13	IL-2	34	IL-12(p70)
14	SAP	35	Ligando sCD40
15	IPN- $\gamma$	36	IL-1 $\alpha$
16	sVCAM-1	37	IL-7
17	CRP	38	MMP-12
18	MCP-1	39	TNF- $\alpha$
19	VEGF	40	Amilina (Total)
20	Péptido C	41	sFS1
21	G-CSF	42	MMP-13

La Tabla 15A enumera biomarcadores clasificados, en orden ascendente, por la desviación estándar relativa en la intensidad de fluorescencia para la población normal.

**TABLA 15A**

<b>BIOMARCADORES CLASIFICADOS POR LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR RELATIVA EN LA INTENSIDAD DE LA FLUORESCENCIA PARA LA POBLACIÓN NORMAL</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	G-CSF	30	Eotaxina
2	IL-15	31	PAI-1
3	Fractalquina	32	sFS1
4	TGF- $\alpha$	33	Leptina

<b>BIOMARCADORES CLASIFICADOS POR LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR RELATIVA EN LA INTENSIDAD DE LA FLUORESCENCIA PARA LA POBLACIÓN NORMAL</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
5	SAP	34	IL-6
6	IL-10	35	MMP-9
7	VEGF	36	IP-10
8	IL-12 (p40), libre	37	Insulina
9	sVCAM-1	38	EGF
10	IL-17	39	MMP-1
11	TNF- $\alpha$	40	GLP-1
12	MMP-3	41	SAA
13	IFN- $\gamma$	42	IL-1 $\alpha$
14	IL-1 $\beta$	43	MIF
15	Péptido C	44	MMP-12
16	IL-7	45	Amilina (Total)
17	GM-CSF	46	Sfas
18	MIP-1 $\beta$	47	MPO
19	sICAM-1	48	IL-8
20	MMP-7	49	Ligando sCD40
21	IL-4	50	MMP-2
22	MCP-1	51	HGF
23	Adiponectina	52	MMP-13
24	MIP-1 $\alpha$	53	IL-2
25	Resistina	54	MMP-8
26	CRP	55	IL12 p40
27	SE-selectina	56	IL-2
28	IL-1ra	57	I-TAC
29	IL-5		

La Tabla 15B enumera biomarcadores clasificados, en orden ascendente, por la desviación estándar relativa en la intensidad de fluorescencia para la población femenina normal.

5

TABLA 15B

<b>BIOMARCADORES CLASIFICADOS POR LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR RELATIVA EN LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA PARA LA POBLACIÓN FEMENINA NORMAL</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	G-CSF	30	MIP-1 $\alpha$
2	IL-15	31	sFS1
3	GM-CSF	32	Eotaxina
4	IL-1ra	33	PAI-1
5	Fractalquina	34	IP-10
6	IL-10	35	IL-5
7	IL-2	36	MMP-2
8	TGF- $\alpha$	37	MMP-9
9	VEGF	38	IL-6
10	IL-12 (p40)	39	MMP-1
11	SAP	40	EGF
12	TNF- $\alpha$	41	IL-12(p70)
13	sVCAM-1	42	MIF
14	IL-17	43	Leptina
15	MMP-3	44	Ligando sCD40
16	IL-7	45	HGF
17	MIP-1 $\beta$	46	Insulina
18	Péptido C	47	MPO
19	sICAM-1	48	SAA
20	IPN- $\gamma$	49	GLP-1

<b>BIOMARCADORES CLASIFICADOS POR LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR RELATIVA EN LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA PARA LA POBLACIÓN FEMENINA NORMAL</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
21	MMP-7	50	IL-1 $\alpha$
22	IL-1 $\beta$	51	MMP-8
23	IL-4	52	I-TAC
24	Adiponectina	53	IL-8
25	Resistina	54	MMP-12
26	Sfas	55	IL-13
27	MCP-1	56	Amlina (Total)
28	CRP	57	MMP-13
29	SE-selectina		

La Tabla 15C enumera biomarcadores clasificados, en orden ascendente, por la desviación estándar relativa en la intensidad de fluorescencia para la población masculina normal.

5

TABLA 15C

<b>BIOMARCADORES CLASIFICADOS POR LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR RELATIVA EN LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA PARA LA POBLACIÓN MASCULINA NORMAL</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-1 $\beta$	30	HGF
2	IL-15	31	Leptina
3	G-CSF	32	IL-5
4	MIP-1 $\alpha$	33	Eotaxina
5	TGF- $\alpha$	34	MMP-9
6	Fractalquina	35	IL-1ra
7	SAP	36	PAI-1
8	IFN- $\gamma$	37	sFS1
9	IL-10	38	IL-6
10	sVCAM-1	39	Insulina
11	TNF- $\alpha$	40	EGF
12	VEGF	41	Amlina (Total)
13	IL-12 (p40)	42	MMP-1
14	MCP-1	43	IL-8
15	MIP-1 $\beta$	44	IP-10
16	Péptido C	45	SAA
17	MMP-3	46	GLP-1
18	IL-17	47	MMP-12
19	IL-7	48	IL-1 $\alpha$
20	sICAM-1	49	MMP-13
21	MIF	50	Ligando sCD40
22	GM-CSF	51	MMP-2
23	MMP-7	52	Sfas
24	IL-4	53	MPO
25	Adiponectina	54	IL-2
26	SE-selectina	55	I-TAC
27	CRP	56	IL-12(p70)
28	Resistina	57	IL-13
29	MMP-8		

La Tabla 16A enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre al menos una de las poblaciones masculinas de AST frente a NO, las poblaciones masculinas de LC frente a NO, y las poblaciones masculinas de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en el Ejemplo 4 usando el método de Kruskal-Wallis. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la significancia y la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 16A

BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN MASCULINA			
N.º	Biomarcador	N.º	Biomarcador
1	HGF	19	MIP-1 $\alpha$
2	MMP-8	20	MMP-13
3	I-TAC	21	G-CSF
4	EGF	22	IFN- $\gamma$
5	PAI-1	23	MMP-7
6	MMP-1	24	IP-10
7	MPO	25	CRP
8	MIF	26	Insulina
9	Eotaxina	27	VEGF
10	MMP-12	28	SAP
11	SAA	29	Adiponectina
12	Resistina	30	sVCAM-1
13	sFS1	31	Sfas
14	Leptina	32	IL-1ra
15	Péptido C	33	IL-12 (p40)
16	MMP-9	34	MIP-1 $\beta$
17	MCP-1	35	sICAM-1
18	MMP-3		

La Tabla 16B enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones masculinas de AST frente a NO, las poblaciones masculinas de LC frente a NO, y las poblaciones masculinas de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en el Ejemplo 4 usando el método de Kruskal-Wallis. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 16B

BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN MASCULINA	
N.º	Biomarcador
1	HGF
2	MMP-8
3	I-TAC
4	EGF
5	PAI-1
6	MMP-1
7	MPO
8	MIF
9	Eotaxina
10	MMP-12
11	SAA
12	Resistina
13	sFS1
14	Leptina
15	Péptido C

10

La Tabla 16C enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones masculinas de AST frente a NO y las poblaciones masculinas de LC frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en el Ejemplo 4 usando el método de Kruskal-Wallis. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

15

TABLA 16C

BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN MASCULINA	
N.º	Biomarcador
1	HGF

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN MASCULINA</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
2	MMP-8
3	I-TAC
4	MMP-9
5	EGF
6	PAI-1
7	MMP-1
8	MPO
9	MIF
10	MCP-1
11	Eotaxina
12	MMP-3
13	MIP-1 $\alpha$
14	MMP-12
15	MMP-13
16	IP-10
17	VEGF
18	Resistina
19	sFS1
20	Péptido C
21	Sfas
22	SAA
23	Insulina
24	SAP
25	Leptina

La Tabla 17 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones masculinas de AST frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en el Ejemplo 4 usando el método de Kruskal-Wallis. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran 5 en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 17

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS EN LA POBLACIÓN MASCULINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	HGF	16	sFS1
2	I-TAC	17	MMP-13
3	EGF	18	VEGF
4	MMP-8	19	Péptido C
5	PAI-1	20	Resistina
6	MPO	21	sVCAM-1
7	MMP-9	22	G-CSF
8	MCP-1	23	Sfas
9	MIP-1 $\alpha$	24	sICAM-1
10	Eotaxina	25	Leptina
11	MMP-1	26	SAP
12	MIF	27	Insulina
13	MMP-3	28	IFN- $\gamma$
14	MMP-12	29	SAA
15	IP-10		

La Tabla 18 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones masculinas de LC frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en el Ejemplo 4 usando el método de Kruskal-Wallis. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran 10 en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.



TABLA 18

BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA NSCLC EN LA POBLACIÓN MASCULINA			
N.º	Biomarcador	N.º	Biomarcador
1	HGF	17	MMP-7
2	MMP-8	18	Resistina
3	MMP-9	19	CRP
4	I-TAC	20	VEGF
5	EGF	21	SAA
6	MMP-1	22	Adiponectina
7	PAI-1	23	IL-1ra
8	MPO	24	Sfas
9	MIF	25	MIP-1 $\beta$
10	MMP-3	26	sFS1
11	MMP-12	27	Péptido C
12	Eotaxina	28	Insulina
13	MMP-13	29	SAP
14	MCP-1	30	Leptina
15	MIP-1 $\alpha$	31	IL-12 (p40)
16	IP-10	32	

La Tabla 19 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones masculinas de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en el Ejemplo 4 usando el método de Kruskal-Wallis. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 19

BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS QUE DISTINGUEN ENTRE ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y NSCLC EN LA POBLACIÓN MASCULINA			
N.º	Biomarcador	N.º	Biomarcador
1	I-TAC	12	Resistina
2	HGF	13	Adiponectina
3	MPO	14	MMP-12
4	sFS1	15	MMP-7
5	PAI-1	16	CRP
6	Péptido C	17	G-CSF
7	sVCAM-1	18	IFN- $\gamma$
8	Eotaxina	19	SAA
9	EGF	20	MMP-1
10	Leptina	21	MMP-8
11	MIF	22	

La Tabla 20A enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre al menos una de las poblaciones femeninas de AST frente a NO, las poblaciones femeninas de LC frente a NO, y las poblaciones femeninas de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en el Ejemplo 4 usando el método de Kruskal-Wallis. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la significancia y la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 20A

BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN FEMENINA			
N.º	Biomarcador	N.º	Biomarcador
1	I-TAC	22	MMP-1
2	PAI-1	23	Fractalquina
3	MMP-7	24	IL-1 $\alpha$
4	MMP-3	25	CRP
5	IL-8	26	MIP-1 $\beta$
6	MPO	27	IP-10
7	Leptina	28	IL-1ra

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
8	sFS1	29	MIP-1 $\alpha$
9	HGF	30	VEGF
10	Resistina	31	IFN- $\gamma$
11	Péptido C	32	Adiponectina
12	MMP-13	33	Eotaxina
13	SAP	34	IL-6
14	sVCAM-1	35	MMP-12
15	MMP-8	36	sICAM-1
16	IL-10	37	MIF
17	MMP-9	38	Sfas
18	G-CSF	39	IL-12 (p40)
19	EGF	40	IL-4
20	MCP-1	41	Insulina
21	SAA		

La Tabla 20B enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones femeninas de AST frente a NO, las poblaciones femeninas de LC frente a NO, y las poblaciones femeninas de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en el Ejemplo 4 usando el método de Kruskal-Wallis. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 20B

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>	
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	I-TAC
2	PAI-1
3	MMP-7
4	MMP-3
5	IL-8
6	MPO
7	Leptina
8	sFS1
9	HGF
10	Resistina
11	Péptido C
12	MMP-13
13	SAP
14	sVCAM-1
15	MMP-8

La Tabla 20C enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones femeninas de AST frente a NO y las poblaciones femeninas de LC frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en el Ejemplo 4 usando el método de Kruskal-Wallis. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 20C

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	MMP-9	17	HGF
2	G-CSF	18	IL-8
3	I-TAC	19	Resistina
4	EGF	20	IL-6
5	MCP-1	21	Sfas
6	PAI-1	22	Péptido C

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
7	SAA	23	MMP-7
8	MPO	24	sVCAM-1
9	MMP-3	25	sICAM-1
10	CRP	26	MMP-8
11	IP-10	27	MIF
12	Leptina	28	MMP-13
13	sFS1	29	SAP
14	IFN- $\gamma$	30	MIP-1 $\alpha$
15	Adiponectina	31	VEGF
16	Eotaxina	32	IL-1ra

La Tabla 21 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones femeninas de AST frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en el Ejemplo 4 usando el método de Kruskal-Wallis. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 21

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	MMP-9	18	Adiponectina
2	I-TAC	19	Eotaxina
3	EGF	20	Péptido C
4	PAI-1	21	IL-6
5	MCP-1	22	sVCAM-1
6	G-CSF	23	IL-4
7	IL-1 $\alpha$	24	MMP-3
8	MPO	25	Sfas
9	IL-8	26	MMP-8
10	Leptina	27	sICAM-1
11	sFS1	28	MIF
12	HGF	29	MMP-13
13	IP-10	30	SAP
14	Resistina	31	MMP-7
15	IFN- $\gamma$	32	MIP-1 $\alpha$
16	SAA	33	VEGF
17	CRP	34	IL-1ra

La Tabla 22 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones femeninas de LC frente a NO. La significancia se determinó como se muestra en el Ejemplo 4 usando el método de Kruskal-Wallis. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 22

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA NSCLC EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	MMP-9	20	IL-6
2	G-CSF	21	Sfas
3	EGF	22	sICAM-1
4	IL-10	23	Resistina
5	MCP-1	24	MMP-8
6	SAA	25	sFS1
7	MMP-3	26	sVCAM-1
8	PAI-1	27	Fractalquina
9	I-TAC	28	HGF

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS PARA NSCLC EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
10	CRP	29	MIF
11	MMP-1	30	MMP-13
12	MPO	31	Péptido C
13	IP-10	32	SAP
14	Adiponectina	33	Insulina
15	MMP-7	34	IL-8
16	Eotaxina	35	MIP-1 $\alpha$
17	IFN- $\gamma$	36	MIP-1 $\beta$
18	Leptina	37	VEGF
19	MMP-12	38	IL-1ra

La Tabla 23 enumera biomarcadores cuyos niveles de expresión tienen una diferencia significativa entre las poblaciones femeninas de AST frente a LC. La significancia se determinó como se muestra en el Ejemplo 4 usando el método de Kruskal-Wallis. No se incluyen biomarcadores de significancia marginal. Los marcadores se enumeran en orden descendente basándose en la magnitud de la diferencia en la intensidad de fluorescencia.

TABLA 23

<b>BIOMARCADORES SIGNIFICATIVOS QUE DISTINGUEN ENTRE ENFERMEDAD REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y NSCLC EN LA POBLACIÓN FEMENINA</b>			
<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>N.º</b>	<b>Biomarcador</b>
1	IL-8	12	MPO
2	HGF	13	MMP-8
3	sFS1	14	MMP-12
4	I-TAC	15	SAP
5	Péptido C	16	MMP-13
6	IL-1 $\alpha$	17	MIP-1 $\beta$
7	Resistina	18	MMP-1
8	IL-12 (p40)	19	MMP-3
9	Leptina	20	Fractalquina
10	sVCAM-1	21	MMP-7
11	PAI-1	22	IL-10

#### Determinación del grado de expresión

10

El grado de expresión generalmente se refiere a una medición cuantitativa de un producto de expresión que típicamente es una proteína o polipéptido. La invención contempla determinar el grado de expresión a nivel de ARN (pre-traducciona) o de proteína (que puede incluir una modificación post-traducciona). En particular, la invención contempla determinar los cambios en las concentraciones de biomarcadores que se reflejan en un aumento o

15

disminución en el nivel de transcripción, traducción, modificación postranscripcional, o el grado o alcance de degradación de la proteína, donde estos cambios están asociados con una patología particular o progresión de la enfermedad.

Se recogen muestras para garantizar que el grado de expresión en un sujeto es proporcional a la concentración de dicho biomarcador en la muestra. Las mediciones se realizan de manera que el valor medido sea proporcional a la concentración del biomarcador en la muestra. Por lo tanto, el valor medido es proporcional al grado de expresión. La selección de técnicas de muestreo y técnicas de medición que cumplen estos requisitos se encuentra dentro de los conocimientos de la técnica.

20

Típicamente, el grado de expresión de al menos un biomarcador indicativo de una enfermedad pulmonar es un nivel de al menos un biomarcador que difiere en un grado estadísticamente significativo del nivel de expresión promedio en individuos normales; en otras palabras, al menos un biomarcador se desvía estadísticamente de lo normal. La significancia estadística y la desviación pueden determinarse utilizando cualquier método conocido para comparar medias de poblaciones o comparar un valor medido con el valor medio para una población. Dichos métodos incluyen las pruebas t de Student para marcadores únicos y múltiples considerados en conjunto, análisis de varianza (ANOVA), etc.

30

Como alternativa a, o en combinación con la determinación del grado de expresión, los métodos descritos en el presente documento implican determinar si el nivel de un biomarcador está dentro de un nivel normal (por ejemplo, intervalo) o está fuera del nivel normal (es decir, anormal). Aquellos que miden los niveles de moléculas biológicas en muestras fisiológicas determinan de manera rutinaria el nivel normal de un biomarcador en particular en la población que miden regularmente, típicamente descrito como el intervalo normal de valores según lo determinado por el laboratorio en particular. Por lo tanto, el experto estará inevitablemente familiarizado con los niveles normales de un biomarcador particular y puede determinar si el nivel del biomarcador está fuera del nivel o intervalo normal.

Más típicamente, el grado de expresión de al menos un biomarcador indicativo de una enfermedad pulmonar es un nivel de al menos un biomarcador que también difiere en una magnitud suficiente para que las diferencias sean analíticamente significativas del nivel de expresión promedio en individuos normales de tal manera que se pueda determinar un diagnóstico, pronóstico y/o evaluación de una enfermedad pulmonar. Los expertos en la técnica entienden que se prefieren mayores diferencias en magnitud para ayudar en el diagnóstico, pronóstico y/o evaluación de una enfermedad pulmonar. Véase, *Instrumental Methods of Analysis*, Séptima Edición, 1988.

Muchas proteínas expresadas por un sujeto normal se expresarán en mayor o menor grado en sujetos que tienen una enfermedad o afección, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas o asma. Un experto en la técnica apreciará que la mayoría de las enfermedades manifiestan cambios en múltiples biomarcadores diferentes. Como tal, la enfermedad puede caracterizarse por un patrón de expresión de una pluralidad de marcadores. De hecho, los cambios en un patrón de expresión para una pluralidad de biomarcadores pueden usarse en diversos métodos de diagnóstico y pronóstico, así como en métodos de supervisión, selección de terapia y evaluación de pacientes. La invención proporciona dichos métodos. Estos métodos comprenden determinar un patrón de expresión de una pluralidad de marcadores para un estado fisiológico particular, o determinar cambios en tal patrón que se correlacionan con cambios en el estado fisiológico, como se caracteriza por cualquier técnica para el reconocimiento de patrones adecuado.

En la técnica se conocen numerosos métodos para determinar el grado de expresión. Los medios para determinar la expresión incluyen, pero sin limitación, radioinmunoensayo, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), cromatografía líquida de alta presión con detección radiométrica o espectrométrica a través de la absorción de luz visible o ultravioleta, análisis cualitativo y cuantitativo espectrométrico de masas, transferencia de Western, electroforesis en gel de 1 o 2 dimensiones con visualización cuantitativa por medio de la detección de sondas o núcleos radiactivos, fluorescentes o quimioluminiscentes, detección basada en anticuerpos con fotometría absorbente o fluorescente, cuantificación por luminiscencia de cualquiera de una serie de sistemas indicadores de quimioluminiscencia, ensayos enzimáticos, ensayos de inmunoprecipitación o inmunocaptura, inmunoensayos en fase sólida y líquida, conjuntos o chips de proteínas, conjuntos o chips de ADN, ensayos de placas, ensayos que utilizan moléculas que tienen afinidad de unión que permiten la discriminación, tal como aptámeros y polímeros de impresión molecular, y cualquier otra determinación analítica cuantitativa de la concentración de un biomarcador por cualquier otra técnica adecuada, actuación instrumental de cualquiera de las técnicas o instrumentación de detección que se describen.

La etapa de determinar el grado de expresión se puede realizar por cualquier medio para determinar la expresión conocida en la técnica, especialmente los medios analizados en el presente documento. En formas de realización preferidas, la etapa de determinar el grado de expresión comprende realizar inmunoensayos con anticuerpos.

#### 45 Selección de biomarcadores para la determinación

Un experto en la técnica será fácilmente capaz de seleccionar anticuerpos apropiados para su uso en la presente invención. El anticuerpo elegido es preferiblemente selectivo para un antígeno de interés, posee una alta especificidad de unión para dicho antígeno, y tiene una reactividad cruzada mínima con otros antígenos. La capacidad de un anticuerpo para unirse a un antígeno de interés se puede determinar, por ejemplo, mediante métodos conocidos tales como ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), citometría de flujo e inmunohistoquímica. Preferiblemente, el antígeno de interés al que se une el anticuerpo está presente diferencialmente en células o muestras biológicas tomadas de pacientes enfermos en oposición a células o muestras biológicas tomadas de pacientes sanos. La presencia diferencial del antígeno en diferentes poblaciones puede determinarse comparando la unión del anticuerpo con las muestras tomadas de cada una de las poblaciones de interés (por ejemplo, la población enferma frente a la población sana). Véanse, por ejemplo, los Ejemplos 1-4; véanse también las Figuras 1-8. Por ejemplo, se puede determinar que el antígeno de interés se expresa a niveles más altos en células cancerosas que en células no cancerosas. Véanse, por ejemplo, los Ejemplos 1-4; véanse también las Figuras 1-8. Además, el anticuerpo debería tener una especificidad de unión relativamente alta para el

antígeno de interés. La especificidad de unión del anticuerpo se puede determinar por métodos conocidos, tales como inmunoprecipitación, o mediante un ensayo de unión *in vitro*, tal como radioinmunoensayo (RIA) o ELISA. La divulgación de los métodos para seleccionar anticuerpos capaces de unirse a antígenos de interés con alta especificidad de unión y reactividad cruzada mínima se proporcionan, por ejemplo, en la Pat. de Estados Unidos N.º 7.288.249.

La invención proporciona diversos métodos que comprenden la etapa de determinar el grado de expresión de uno o más biomarcadores descritos en el presente documento. En una forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquiera de los biomarcadores de cualquier número de las Tablas 1-14 o 16-23. Los biomarcadores en las Tablas 1-14 y 16-23 generalmente se enumeran en orden decreciente del grado de expresión. Los biomarcadores más cercanos a la parte superior de estas Tablas generalmente muestran una mayor sensibilidad (por ejemplo, detectan diferencias en niveles más bajos). El uso de dichos biomarcadores puede ayudar a discriminar entre las afecciones de enfermedad. Los biomarcadores en la Tabla 15 se enumeran en orden ascendente basándose en la desviación estándar relativa en la intensidad de fluorescencia. Los biomarcadores más cercanos a la parte superior de la Tabla 15 también son generalmente más sensibles debido a un menor grado de varianza distinta de la varianza que se debe a la presencia de una patología. En particular, estos biomarcadores tienen menos variabilidad general y, por lo tanto, son útiles para reducir el ruido de fondo cuando se compara el grado de expresión de los individuos enfermos en comparación con el grado de expresión en individuos normales.

En consecuencia, un método preferido comprende determinar el grado de expresión de los biomarcadores n.º 1-20 de una Tabla particular, o la lista total de biomarcadores si la Tabla contiene menos de 20. Como alternativa, este modo comprende determinar el grado de expresión de los biomarcadores n.º 1-10, más preferiblemente los biomarcadores n.º 1-8, incluso más preferiblemente los biomarcadores n.º 1-6, y mucho más preferiblemente los biomarcadores n.º 1-4, o un subconjunto de los biomarcadores en cualquiera de estos grupos. En otra forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquier combinación de biomarcadores de una Tabla particular. En otra forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-20 (o la lista máxima si es inferior a 20) de una Tabla particular, preferiblemente cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-10, más preferiblemente cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-8, incluso más preferiblemente cualquier combinación de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-6, y mucho más preferiblemente cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-4, o un subconjunto de los biomarcadores en cualquiera de estos grupos. En un modo preferido, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquiera de un subconjunto particular de tres biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-6, 1-8, 1-10, 1-15, o 1-20 de una Tabla particular. Como alternativa, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquiera de un subconjunto particular de cuatro, cinco, seis o siete biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-8, 1-10, 1-15, o 1-20 de una Tabla particular. Como alternativa, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquiera de un subconjunto particular de ocho, nueve, diez, once, doce o trece biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-15 o 1-20 de una Tabla particular. Por supuesto, el experto reconocerá que está dentro de la contemplación de esta invención determinar simultáneamente el grado de expresión de otros biomarcadores, estén o no asociados con la enfermedad de interés.

La determinación de los niveles de expresión para una pluralidad de biomarcadores facilita la observación de un patrón de cambios en la expresión, y dichos patrones proporcionan diagnósticos más sensibles y más precisos que la detección de biomarcadores individuales. Por ejemplo, un patrón de cambios incluirá una pluralidad de biomarcadores particulares que se expresan simultáneamente en niveles anormales. Un patrón de cambios también puede comprender la elevación anormal de algunos biomarcadores particulares simultáneamente con una reducción anormal en otros biomarcadores particulares. El experto observará dichos patrones en los datos presentados en las Figuras incluidas en el presente documento (véase el Análisis en el Ejemplo 4 más adelante). Dicha determinación puede realizarse en un formato multiplexado o basado en matriz, tal como un inmunoensayo multiplexado.

En otra forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquiera de los biomarcadores de al menos dos Tablas (por ejemplo, Tabla 2 y Tabla 3). En otra forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de los biomarcadores n.º 1-20 (o la lista máxima si es inferior a 20) de una Tabla particular y los biomarcadores n.º 1-20 (o la lista máxima si es inferior a 20) de una Tabla diferente, preferiblemente los biomarcadores n.º 1-10 de una o ambas Tablas, más preferiblemente los biomarcadores n.º 1-8 de una o ambas Tablas, incluso más preferiblemente los biomarcadores n.º 1-6 de una o ambas Tablas, y mucho más preferiblemente los biomarcadores n.º 1-4 de una o ambas Tablas, o un subconjunto de los biomarcadores en

cualquiera de estos grupos. En otra forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de una Tabla particular y una Tabla diferente. En otra forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-20 (o la lista máxima si es inferior a 20) de una Tabla particular, y cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-20 (o la lista máxima si es inferior a 20) de una Tabla diferente, preferiblemente cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-10 de una o ambas Tablas, más preferiblemente cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-8 de una o ambas Tablas, incluso más preferiblemente cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-6 de una o ambas Tablas, y mucho más preferiblemente cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-4 de una o ambas Tablas, o un subconjunto de los biomarcadores en cualquiera de estos grupos. En otra forma de realización, la pluralidad de biomarcadores de una Tabla no está presente en ninguna de las demás Tablas. En un modo preferido, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquiera de un subconjunto particular de tres biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-6, 1-8, 1-10, 1-15, o 1-20 de una Tabla particular y cualquiera de un subconjunto particular de tres biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-6, 1-8, 1-10, 1-15, o 1-20 de una Tabla diferente. Como alternativa, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquiera de un subconjunto particular de cuatro, cinco, seis o siete biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-8, 1-10, 1-15, o 1-20 de una Tabla particular y cualquiera de un subconjunto particular de cuatro, cinco, seis, o siete biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-8, 1-10, 1-15, o 1-20 de una Tabla diferente. Como alternativa, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquiera de un subconjunto particular de ocho, nueve, diez, once, doce o trece biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-15 o 1-20 de una Tabla particular y cualquiera de un subconjunto particular de ocho, nueve, diez, once, doce o trece biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-15 o 1-20 de una Tabla diferente. Por supuesto, el experto reconocerá que está dentro de la contemplación de esta invención determinar simultáneamente el grado de expresión de otros biomarcadores, estén o no asociados con la enfermedad de interés.

Se entenderá que los mismos tipos de combinaciones son aplicables cuando el método comprende determinar el grado de expresión de cualquiera de los biomarcadores de al menos tres Tablas diferentes (por ejemplo, Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4). Por ejemplo, en una forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-20 (o la lista máxima si es inferior a 20) de una primera Tabla, cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-20 (o la lista máxima si es inferior a 20) de una segunda Tabla, y cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-20 (o la lista máxima si es inferior a 20) de una tercera Tabla, preferiblemente cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-10 de cada Tabla, más preferiblemente cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-8 de cada Tabla, incluso más preferiblemente cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-6 de cada Tabla, y mucho más preferiblemente cualquier combinación de una pluralidad de biomarcadores de los biomarcadores n.º 1-4 de cada Tabla. En un modo preferido, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquiera de un subconjunto particular de tres biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-6, 1-8, 1-10, 1-15, o 1-20 de una primera Tabla, cualquiera de un subconjunto particular de tres biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-6, 1-8, 1-10, 1-15, o 1-20 de una segunda Tabla, y cualquiera de un subconjunto particular de tres biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-6, 1-8, 1-10, 1-15, o 1-20 de una tercera Tabla. Como alternativa, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquiera de un subconjunto particular de cuatro, cinco, seis o siete biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-8, 1-10, 1-15, o 1-20 de una primera Tabla, cualquiera de un subconjunto particular de cuatro, cinco, seis, o siete biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-8, 1-10, 1-15, o 1-20 de una segunda Tabla, y cualquiera de un subconjunto particular de cuatro, cinco, seis, o siete biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-8, 1-10, 1-15, o 1-20 de una tercera Tabla. Como alternativa, el método comprende determinar el grado de expresión de cualquiera de un subconjunto particular de ocho, nueve, diez, once, doce o trece biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-15 o 1-20 de una primera Tabla, cualquiera de un subconjunto particular de ocho, nueve, diez, once, doce o trece biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-15 o 1-20 de una segunda Tabla, y cualquiera de un subconjunto particular de ocho, nueve, diez, once, doce o trece biomarcadores seleccionados de los biomarcadores n.º 1-15 o 1-20 de una tercera Tabla. Por supuesto, el experto reconocerá que está dentro de la contemplación de esta invención determinar simultáneamente el grado de expresión de otros biomarcadores, estén o no asociados con la enfermedad de interés.

La determinación de los niveles de expresión para una pluralidad de biomarcadores facilita la observación de un patrón de cambios en la expresión, y dichos patrones proporcionan diagnósticos más sensibles y más precisos que

la detección de biomarcadores individuales. Esta determinación puede realizarse en un formato multiplexado o basado en matriz, tal como un inmunoensayo multiplexado.

En otras formas de realización, se determina el grado de expresión de no más de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 o 40.

5

La selección de biomarcadores para su uso en un ensayo de diagnóstico o pronóstico puede facilitarse utilizando relaciones conocidas entre biomarcadores particulares y sus interactores de primer orden. Muchos, si no todos, los biomarcadores identificados por los presentes inventores (véanse las Tablas 1-23) participan en diversas vías de comunicación de la célula o el organismo. Se espera que la desviación de un componente de una vía de comunicación de lo normal esté acompañada por desviaciones relacionadas en otros miembros de la vía de comunicación. El trabajador calificado puede vincular fácilmente miembros de una vía de comunicación utilizando diversas bases de datos y software de bioinformática disponible (véase, por ejemplo, ARIADNE PATHWAY STUDIO, Ariadne, Inc., <www.ariadne.genomics.com> o ChEMBL Database, European Bioinformatics Institute, European Molecular Biology Laboratory, <www.ebi.ac.uk>). Es probable que un método de diagnóstico basado en determinar si los niveles de una pluralidad de biomarcadores son anormales cuando la pluralidad de biomarcadores incluye algunos biomarcadores que no están en la misma vía de comunicación que otros en la pluralidad, maximice la información recopilada midiendo los niveles de biomarcadores.

Se apreciará que los criterios de selección analizados anteriormente, incluyendo la preferencia para seleccionar subconjuntos particulares de marcadores, pueden emplearse para cualquiera de los métodos descritos en el presente documento con respecto a aquellas Tablas asociadas con los métodos particulares.

#### Métodos de caracterización fisiológica

La presente invención se refiere a métodos para la caracterización fisiológica de individuos en diversas poblaciones como se describe a continuación. Como se usa en el presente documento, un método de caracterización fisiológica de acuerdo con los métodos de esta invención incluye métodos para diagnosticar enfermedades particulares, métodos para predecir la probabilidad de que un individuo responda a una intervención terapéutica, métodos para supervisar la reacción de un individuo a una intervención terapéutica, métodos para determinar si un individuo está en riesgo de contraer una enfermedad individual, métodos para determinar el grado de riesgo de una enfermedad en particular, métodos para categorizar el grado de gravedad de la enfermedad de un paciente, y métodos para diferenciar entre enfermedades que tienen algunos síntomas en común. En general, estos métodos se basan en determinar el grado de expresión de biomarcadores particulares como se ha descrito anteriormente.

#### 35 A. Población general

La invención proporciona métodos de caracterización fisiológica en un sujeto. En una forma de realización, la invención proporciona un método de caracterización fisiológica en un sujeto que comprende determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador de la Tabla 1A en una muestra fisiológica del sujeto donde el grado de expresión de al menos un biomarcador es indicativo de una enfermedad pulmonar tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En otra forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador de la Tabla 1B en el que el grado de expresión de al menos un biomarcador es indicativo de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

45

En otra forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador de la Tabla 1C en el que el grado de expresión de al menos un biomarcador es indicativo de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona métodos de caracterización fisiológica en un sujeto que comprende determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 1A en una muestra fisiológica del sujeto, donde un patrón de expresión de la pluralidad de los marcadores se correlaciona con un estado o afección fisiológica, o cambios en una patología (por ejemplo, estadios en el cáncer de pulmón de células no pequeñas) o afección. En otra forma de realización preferida, un patrón de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 1A es indicativo de una enfermedad pulmonar tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Preferiblemente, la pluralidad de biomarcadores se selecciona basándose en la baja probabilidad de clasificación de patrones erróneos basada en el valor de t de Student como se calcula en los Ejemplos. En otra forma de realización



preferida, los patrones de expresión de biomarcadores de la Tabla 1A se correlacionan con una mayor probabilidad de que un sujeto tenga o pueda tener una enfermedad o afección particular. En una forma de realización más preferida, los métodos para determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 1A en un sujeto detectan un aumento de la probabilidad de que un sujeto esté desarrollando, tenga o pueda tener una enfermedad pulmonar tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Los patrones de expresión pueden caracterizarse por cualquier técnica conocida en la técnica para el reconocimiento de patrones. La pluralidad de biomarcadores puede comprender cualquiera de las combinaciones de biomarcadores descritas anteriormente con respecto a la Tabla 1A.

En una forma de realización, el sujeto está en riesgo de padecer la enfermedad pulmonar de cáncer de células no pequeñas.

Los sujetos "en riesgo" incluyen aquellos individuos que son asintomáticos pero que son más propensos que la mayoría de la población a desarrollar la enfermedad, debido a antecedentes personales o familiares, conducta, exposición a agentes causantes de la enfermedad (por ejemplo, carcinógenos), o alguna otra razón. Los individuos "en riesgo" se identifican tradicionalmente agregando los factores de riesgo determinados para el individuo. La presente invención proporciona una detección mejorada de individuos "en riesgo" mediante la determinación del grado de expresión de biomarcadores relevantes. En una forma de realización, los niveles de biomarcadores particulares asociados con la enfermedad (particularmente los biomarcadores de la Tabla 2 o la Tabla 3) se determinan para un individuo, y los niveles que difieren de los esperados para la población normal sugieren que el individuo está "en riesgo". En otra forma de realización, se determina el número de biomarcadores relevantes (de la Tabla 2 o la Tabla 3 según sea apropiado para la enfermedad) que se desvían estadísticamente de lo normal, con un mayor número de marcadores desviados que indican un mayor riesgo.

Las formas de realización descritas anteriormente se refieren a los biomarcadores de la Tabla 1A. Sin embargo, se apreciará que los biomarcadores de la Tabla 1B o 1C pueden sustituirse por los biomarcadores de la Tabla 1A en cualquiera de las formas de realización descritas. También se apreciará que la pluralidad de biomarcadores a determinar en estos métodos particulares puede seleccionarse de las tablas identificadas utilizando los criterios analizados anteriormente en la sección titulada "Selección de biomarcadores para la determinación".

## B. Población masculina

La invención proporciona un método de caracterización fisiológica en un sujeto masculino. En una forma de realización, la invención proporciona un método de caracterización fisiológica en un sujeto masculino que comprende obtener una muestra de dicho sujeto masculino, y para determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador de la Tabla 5A o 16A en una muestra fisiológica del sujeto masculino donde el grado de expresión de al menos un biomarcador es indicativo de enfermedad pulmonar, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En otra forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador de la Tabla 5B o 16C en el que el grado de expresión de al menos un biomarcador es indicativo de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En otra forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador de la Tabla 5C o 16C en el que el grado de expresión de al menos un biomarcador es indicativo de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona métodos de caracterización fisiológica en un sujeto masculino que comprende determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 5A o 16A en una muestra fisiológica del sujeto masculino, donde un patrón de expresión de la pluralidad de los marcadores se correlacionan con un estado o afección fisiológica, o cambios en una patología (por ejemplo, estadios en el cáncer de pulmón de células no pequeñas) o afección. En otra forma de realización preferida, un patrón de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 5A o 16A es indicativo de una enfermedad pulmonar tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Preferiblemente, la pluralidad de biomarcadores se selecciona basándose en la baja probabilidad de clasificación de patrones erróneos basada en el valor de t de Student como se calcula en los Ejemplos. En otra forma de realización preferida, los patrones de expresión de biomarcadores de la Tabla 5A o 16A se correlacionan con una mayor probabilidad de que un sujeto masculino tenga o pueda tener una enfermedad o afección particular. En una forma de

realización más preferida, los métodos para determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 5A o 16A en un sujeto masculino detectan un aumento de la probabilidad de que un sujeto masculino esté desarrollando, tenga o pueda tener una enfermedad pulmonar tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas.

5

Los patrones de expresión pueden caracterizarse por cualquier técnica conocida en la técnica para el reconocimiento de patrones. La pluralidad de biomarcadores puede comprender cualquiera de las combinaciones de biomarcadores descritas anteriormente con respecto a la Tabla 5A o 16A.

- 10 En una forma de realización, el sujeto masculino está en riesgo de padecer la enfermedad pulmonar de cáncer de células no pequeñas. Los sujetos e individuos "en riesgo" se han analizado anteriormente. En una forma de realización, los niveles de biomarcadores particulares asociados con la enfermedad (particularmente los biomarcadores de las Tablas 6, 7, 17 o 18) se determinan para un individuo masculino, y los niveles que difieren de los esperados para la población normal sugieren que el individuo masculino está "en riesgo". En otra forma de
- 15 realización, se determina el número de biomarcadores relevantes (de las Tablas 6, 7, 17 o 18 según sea apropiado para la enfermedad) que se desvían estadísticamente de lo normal, con un mayor número de marcadores desviados que indican un mayor riesgo.

- Las formas de realización descritas anteriormente se refieren a los biomarcadores de la Tabla 5A o 16A. Sin embargo, se apreciará que los biomarcadores de la Tabla 5B o 5C pueden sustituirse por los biomarcadores de la Tabla 5A, y que los biomarcadores de la Tabla 16B o 16C pueden sustituirse por los biomarcadores de la Tabla 16A en cualquiera de las formas de realización descritas. También se apreciará que la pluralidad de biomarcadores a determinar en estos métodos particulares puede seleccionarse de las tablas identificadas utilizando los criterios analizados anteriormente en la sección titulada "Selección de biomarcadores para la determinación".

25

### C. Población femenina

- La invención proporciona un método de caracterización fisiológica en un sujeto femenino. En una forma de realización, la invención proporciona un método de caracterización fisiológica en un sujeto femenino que comprende
- 30 obtener una muestra de dicho sujeto femenino, y para determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador de la Tabla 9A o 20A en una muestra fisiológica del sujeto femenino donde el grado de expresión de al menos un biomarcador es indicativo de enfermedad pulmonar, tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- En otra forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador de la Tabla 9B o 20B en el que el grado de expresión de al menos un biomarcador es indicativo de cáncer de
- 35 pulmón de células no pequeñas.

- En otra forma de realización, el método comprende determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador de la Tabla 9C o 20C en el que el grado de expresión de al menos un biomarcador es indicativo de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

40

- En una forma de realización preferida, la invención proporciona métodos de caracterización fisiológica en un sujeto femenino que comprende determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 9A o 20A en una muestra fisiológica del sujeto femenino, donde un patrón de expresión de la pluralidad de los marcadores se correlacionan con un estado o afección fisiológica, o cambios en una patología (por ejemplo, estadios
- 45 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas) o afección. En otra forma de realización preferida, un patrón de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 9A o 20A es indicativo de una enfermedad pulmonar tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas.

- Preferiblemente, la pluralidad de biomarcadores se selecciona basándose en la baja probabilidad de clasificación de patrones erróneos basada en el valor de t de Student como se calcula en los Ejemplos. En otra forma de realización preferida, los patrones de expresión de biomarcadores de la Tabla 9A o 20A se correlacionan con una mayor probabilidad de que un sujeto femenino tenga o pueda tener una enfermedad o afección particular. En una forma de realización más preferida, los métodos para determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 9A o 20A en un sujeto femenino detectan un aumento de la probabilidad de que un sujeto femenino esté
- 50 desarrollando, tenga o pueda tener una enfermedad pulmonar tal como cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- 55

Los patrones de expresión pueden caracterizarse por cualquier técnica conocida en la técnica para el reconocimiento de patrones. La pluralidad de biomarcadores puede comprender cualquiera de las combinaciones de biomarcadores descritas anteriormente con respecto a la Tabla 9A o 20A.

En una forma de realización, el sujeto femenino está en riesgo de padecer la enfermedad pulmonar de células no pequeñas o enfermedad reactiva de las vías respiratorias (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.). Los sujetos e individuos "en riesgo" se han analizado anteriormente. En una forma de realización, los niveles de biomarcadores particulares asociados con la enfermedad (particularmente los biomarcadores de las Tablas 10, 11, 21 o 22) se determinan para un individuo femenino, y los niveles que difieren de los esperados para la población normal sugieren que el individuo masculino está "en riesgo". En otra forma de realización, se determina el número de biomarcadores relevantes (de las Tablas 10, 11, 21 o 22 según sea apropiado para la enfermedad) que se desvían estadísticamente de lo normal, con un mayor número de marcadores desviados que indican un mayor riesgo.

Las formas de realización descritas anteriormente se refieren a los biomarcadores de la Tabla 9A o 20A. Sin embargo, se apreciará que los biomarcadores de la Tabla 9B o 9C pueden sustituirse por los biomarcadores de la Tabla 9A, y que los biomarcadores de la Tabla 20B o 20C pueden sustituirse por los biomarcadores de la Tabla 9A en cualquiera de las formas de realización descritas. También se apreciará que la pluralidad de biomarcadores a determinar en estos métodos particulares puede seleccionarse de las tablas identificadas utilizando los criterios analizados anteriormente en la sección titulada "Selección de biomarcadores para la determinación".

### **Enfermedad pulmonar**

La invención proporciona métodos para diagnosticar cáncer de pulmón de células no pequeñas. Estos métodos incluyen determinar el grado de expresión de al menos un biomarcador descrito en el presente documento, en el que el uno o más biomarcadores son indicativos de la presencia o desarrollo de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Por ejemplo, el grado de expresión de los biomarcadores descritos en el presente documento se puede usar para determinar el grado de progresión del cáncer de pulmón de células no pequeñas, la presencia de lesiones precancerosas, o la estadificación del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En formas de realización particulares, el sujeto se selecciona de aquellos individuos que presentan uno o más síntomas de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los síntomas pueden incluir tos, dificultad para respirar, sibilancias, dolor en el pecho y hemoptisis; dolor en el hombro que se desplaza por la parte externa del brazo o parálisis de las cuerdas vocales que conduce a la ronquera; la invasión del esófago puede llevar a dificultades para tragar. Si se obstruye una vía aérea grande, puede producirse el colapso de una parte del pulmón y causar infecciones que conducen a abscesos o neumonía. Las metástasis a los huesos pueden producir un dolor insoportable. Las metástasis en el cerebro pueden causar síntomas neurológicos, incluyendo cefaleas con visión borrosa, convulsiones o síntomas comúnmente asociados con un ictus, tal como debilidad o pérdida de sensibilidad en partes del cuerpo. Los cánceres de pulmón a menudo producen síntomas que son resultado de la producción de sustancias de tipo hormonal por las células tumorales. Un síndrome paraneoplásico común observado en el NSCLC es la producción de sustancias de tipo hormona paratiroidea que causan un aumento del calcio en el torrente sanguíneo.

### **Métodos para diagnosticar el cáncer de pulmón de no pequeñas**

La presente invención está dirigida a métodos para diagnosticar cáncer de pulmón de células no pequeñas en individuos en diversas poblaciones como se describe a continuación. En general, estos métodos se basan en determinar el grado de expresión de biomarcadores particulares como se describe en el presente documento.

### **A. Población general**

La invención proporciona un método para diagnosticar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto que comprende, (a) obtener una muestra fisiológica del sujeto; y (b) determinar el grado de expresión en dicho sujeto de al menos un biomarcador de la Tabla 3, en el que el grado de expresión de dicho al menos un biomarcador es indicativo de la presencia o desarrollo de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona métodos para diagnosticar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto que comprende determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 3 en una muestra fisiológica del sujeto, en los que un patrón de la expresión de la pluralidad de marcadores es indicativo de cáncer de pulmón de células no pequeñas o se correlaciona con cambios en una patología de cáncer de pulmón de células no pequeñas (es decir, estadios clínicos o de diagnóstico). En otra forma de realización preferida, los patrones de expresión se correlacionan con una mayor probabilidad de que un

sujeto tenga o pueda tener cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los patrones de expresión pueden caracterizarse por cualquier técnica conocida en la técnica para el reconocimiento de patrones. La pluralidad de biomarcadores puede comprender cualquiera de las combinaciones de biomarcadores descritas anteriormente con respecto a la Tabla 3. De hecho, se apreciará que la pluralidad de biomarcadores a determinar en estos métodos  
5 particulares puede seleccionarse de las tablas identificadas utilizando los criterios analizados anteriormente en la sección titulada "Selección de biomarcadores para la determinación".

En una forma de realización, el sujeto está en riesgo de cáncer de pulmón de células no pequeñas. En una forma de realización, los niveles de biomarcadores particulares asociados con el cáncer de células no pequeñas se  
10 determinan para un individuo, y los niveles que difieren de los esperados para la población normal sugieren que el individuo está "en riesgo". En otra forma de realización, se determina el número de biomarcadores relevantes de la Tabla 3 que se desvían estadísticamente de lo normal, con un mayor número de marcadores desviados que indican un mayor riesgo de cáncer de células no pequeñas. En otra forma de realización, el sujeto se selecciona de aquellos individuos que presentan uno o más síntomas de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

15 En cualquiera de las formas de realización anteriores, los biomarcadores preferidos para su uso en este método comprenden al menos un biomarcador de la Tabla 14B. Más preferiblemente, todos los biomarcadores en esta forma de realización se encuentran en la Tabla 14B.

## 20 B. Población masculina

La invención también proporciona un método para diagnosticar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto masculino que comprende, (a) obtener una muestra fisiológica del sujeto masculino; y (b) determinar el grado de expresión en dicho sujeto de al menos un biomarcador de la Tabla 7 o 18, en el que el grado de expresión de  
25 dicho al menos un biomarcador es indicativo de la presencia o desarrollo de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En una forma de realización preferida, la invención proporciona métodos para diagnosticar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto masculino que comprende determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 7 o 18 en una muestra fisiológica del sujeto masculino, en los que un patrón de la expresión de la pluralidad de marcadores es indicativo de cáncer de pulmón de células no pequeñas o se correlaciona con cambios en una patología de cáncer de pulmón de células no pequeñas (es decir, estadios clínicos o de diagnóstico). En otra forma de realización preferida, los patrones de expresión se correlacionan con una mayor probabilidad de que un sujeto tenga o pueda tener cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los patrones de  
35 expresión pueden caracterizarse por cualquier técnica conocida en la técnica para el reconocimiento de patrones. La pluralidad de biomarcadores puede comprender cualquiera de las combinaciones de biomarcadores descritas anteriormente con respecto a la Tabla 7 o 18. De hecho, se apreciará que la pluralidad de biomarcadores a determinar en estos métodos particulares puede seleccionarse de las tablas identificadas utilizando los criterios analizados anteriormente en la sección titulada "Selección de biomarcadores para la determinación".

40 En una forma de realización, el sujeto masculino está en riesgo de cáncer de pulmón de células no pequeñas. En una forma de realización, los niveles de biomarcadores particulares asociados con el cáncer de células no pequeñas se determinan para un individuo masculino, y los niveles que difieren de los esperados para la población masculina normal sugieren que el individuo está "en riesgo". En otra forma de realización, se determina el número de biomarcadores relevantes de la Tabla 7 que se desvían estadísticamente de lo normal, con un mayor número de marcadores desviados que indican un mayor riesgo de cáncer de células no pequeñas. En otra forma de realización, el sujeto masculino se selecciona de aquellos individuos que presentan uno o más síntomas de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

50 En otra forma de realización, los biomarcadores para su uso en este método comprenden al menos un biomarcador de la Tabla 14A.

## C. Población femenina

55 La invención también proporciona un método para diagnosticar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto femenino que comprende, (a) obtener una muestra fisiológica del sujeto femenino; y (b) determinar el grado de expresión en dicho sujeto de al menos un biomarcador de la Tabla 11 o 22, en el que el grado de expresión de dicho al menos un biomarcador es indicativo de la presencia o desarrollo de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

- En una forma de realización preferida, la invención proporciona métodos para diagnosticar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto femenino que comprende determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 11 o 22 en una muestra fisiológica del sujeto femenino, en los que un patrón de la expresión de la pluralidad de marcadores es indicativo de cáncer de pulmón de células no pequeñas o se correlaciona con cambios en una patología de cáncer de pulmón de células no pequeñas (es decir, estadios clínicos o de diagnóstico). En otra forma de realización preferida, los patrones de expresión se correlacionan con una mayor probabilidad de que un sujeto femenino tenga o pueda tener cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los patrones de expresión pueden caracterizarse por cualquier técnica conocida en la técnica para el reconocimiento de patrones. La pluralidad de biomarcadores puede comprender cualquiera de las combinaciones de biomarcadores descritas anteriormente con respecto a la Tabla 11 o 22. De hecho, se apreciará que la pluralidad de biomarcadores a determinar en estos métodos particulares puede seleccionarse de las tablas identificadas utilizando los criterios analizados anteriormente en la sección titulada "Selección de biomarcadores para la determinación".
- En una forma de realización, el sujeto femenino está en riesgo de cáncer de pulmón de células no pequeñas. En una forma de realización, los niveles de biomarcadores particulares asociados con el cáncer de células no pequeñas se determinan para un individuo femenino, y los niveles que difieren de los esperados para la población femenina normal sugieren que el individuo está "en riesgo". En otra forma de realización, se determina el número de biomarcadores relevantes de la Tabla 11 o 22 que se desvían estadísticamente de lo normal, con un mayor número de marcadores desviados que indican un mayor riesgo de cáncer de células no pequeñas. En otra forma de realización, el sujeto femenino se selecciona de aquellos individuos que presentan uno o más síntomas de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En otra forma de realización, los biomarcadores para su uso en este método comprenden al menos un biomarcador de la Tabla 14A.

#### **Métodos para supervisar la terapia**

- La presente invención está dirigida a métodos para supervisar la terapia en individuos en diversas poblaciones como se describe a continuación. En general, estos métodos se basan en determinar el grado de expresión de biomarcadores particulares.

#### **A. Población general**

- La invención también proporciona un método para supervisar un sujeto que comprende (a) determinar un primer grado de expresión en dicho sujeto de al menos un biomarcador de la Tabla 1A en una muestra obtenida del sujeto; (b) determinar un segundo grado de expresión en dicho sujeto de dicho al menos un biomarcador de la Tabla 1A usando una segunda muestra obtenida del sujeto en un momento diferente al de dicho primer grado de expresión; y (d) comparar dicho primer grado de expresión y dicho segundo grado de expresión. Típicamente, el sujeto ha experimentado una intervención terapéutica entre el momento en que se obtuvieron la primera y la segunda muestras. Se puede considerar que la detección de cambios en el patrón de expresión entre la primera y segunda determinaciones refleja los efectos de la intervención terapéutica. Esta forma de realización también es útil para identificar biomarcadores particulares que presentan cambios en su grado de expresión en respuesta a intervenciones terapéuticas particulares.
- En una forma de realización preferida, el método comprende determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 1A. La pluralidad de biomarcadores puede comprender cualquiera de las combinaciones de biomarcadores descritas anteriormente con respecto a la Tabla 1A. De hecho, se apreciará que la pluralidad de biomarcadores a determinar en estos métodos particulares puede seleccionarse de las tablas identificadas utilizando los criterios analizados anteriormente en la sección titulada "Selección de biomarcadores para la determinación".

Las formas de realización descritas anteriormente se refieren a los biomarcadores de la Tabla 1A. Sin embargo, se apreciará que los biomarcadores de la Tabla 1B, la Tabla 1C, la Tabla 2, la Tabla 3 o la Tabla 4 pueden sustituirse por los biomarcadores de la Tabla 1A en cualquiera de las formas de realización descritas.

#### **B. Población masculina**

La invención también proporciona un método para supervisar un sujeto masculino que comprende (a) determinar un primer grado de expresión en dicho sujeto masculino de al menos un biomarcador de la Tabla 5A o 16A en una

muestra obtenida del sujeto masculino; (b) determinar un segundo grado de expresión en dicho sujeto masculino de dicho al menos un biomarcador de la Tabla 1A o 16A usando una segunda muestra obtenida del sujeto masculino en un momento diferente al de dicho primer grado de expresión; y (d) comparar dicho primer grado de expresión y dicho segundo grado de expresión. Típicamente, el sujeto masculino ha experimentado una intervención terapéutica entre el momento en que se obtuvieron la primera y la segunda muestras. Se puede considerar que la detección de cambios en el patrón de expresión entre la primera y segunda determinaciones refleja los efectos de la intervención terapéutica. Esta forma de realización también es útil para identificar biomarcadores particulares que presentan cambios en su grado de expresión en respuesta a intervenciones terapéuticas particulares.

10 En una forma de realización preferida, el método comprende determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 5A o 16A. La pluralidad de biomarcadores puede comprender cualquiera de las combinaciones de biomarcadores descritas anteriormente con respecto a la Tabla 5A o 16A. De hecho, se apreciará que la pluralidad de biomarcadores a determinar en estos métodos particulares puede seleccionarse de las tablas identificadas utilizando los criterios analizados anteriormente en la sección titulada "Selección de biomarcadores para la determinación".

Las formas de realización descritas anteriormente se refieren a los biomarcadores de la Tabla 5A o 16A. Sin embargo, se apreciará que los biomarcadores de la Tabla 5B, Tabla 5C, Tabla 6, Tabla 7, Tabla 8, o la Tabla 16B, Tabla 16C, Tabla 17, Tabla 18, o la Tabla 19 pueden sustituir por los biomarcadores de la Tabla 5A o 16A en cualquiera de las formas de realización descritas.

### C. Población femenina

La invención también proporciona un método para supervisar un sujeto femenino que comprende (a) determinar un primer grado de expresión en dicho sujeto femenino de al menos un biomarcador de la Tabla 9A o 20A en una muestra obtenida del sujeto femenino; (b) determinar un segundo grado de expresión en dicho sujeto femenino de dicho al menos un biomarcador de la Tabla 9A o 20A usando una segunda muestra obtenida del sujeto femenino en un momento diferente al de dicho primer grado de expresión; y (d) comparar dicho primer grado de expresión y dicho segundo grado de expresión. Típicamente, el sujeto femenino ha experimentado una intervención terapéutica entre el momento en que se obtuvieron la primera y la segunda muestras. Se puede considerar que la detección de cambios en el patrón de expresión entre la primera y segunda determinaciones refleja los efectos de la intervención terapéutica. Esta forma de realización también es útil para identificar biomarcadores particulares que presentan cambios en su grado de expresión en respuesta a intervenciones terapéuticas particulares.

35 En una forma de realización preferida, el método comprende determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 9A o 20A. La pluralidad de biomarcadores puede comprender cualquiera de las combinaciones de biomarcadores descritas anteriormente con respecto a la Tabla 9A o 20A. De hecho, se apreciará que la pluralidad de biomarcadores a determinar en estos métodos particulares puede seleccionarse de las tablas identificadas utilizando los criterios analizados anteriormente en la sección titulada "Selección de biomarcadores para la determinación".

Las formas de realización descritas anteriormente se refieren a los biomarcadores de la Tabla 9A o 20A. Sin embargo, se apreciará que los biomarcadores de la Tabla 9B, Tabla 9C, Tabla 10, Tabla 11, Tabla 12, Tabla 20B, Tabla 20C, Tabla 21, Tabla 22, o la Tabla 23 pueden sustituir por los biomarcadores de la Tabla 9A o 20A en cualquiera de las formas de realización descritas.

### Métodos para predecir la respuesta de un sujeto a la intervención terapéutica

La presente invención se dirige a métodos para predecir la respuesta de un sujeto a la intervención terapéutica en diversas poblaciones como se describe a continuación. En general, estos métodos se basan en determinar el grado de expresión de biomarcadores particulares.

#### A. Población general

55 La invención también proporciona un método para predecir la respuesta de un sujeto a una intervención terapéutica que comprende, (a) obtener una muestra fisiológica del sujeto; y (b) determinar el grado de expresión en dicho sujeto de al menos un biomarcador de la Tabla 1A, en el que el grado de expresión de dicho al menos un biomarcador de la Tabla 1A ayuda a predecir la respuesta de un sujeto a dicha intervención terapéutica. Los biomarcadores preferidos para su uso en esta forma de realización son aquellos biomarcadores que responden a la

intervención terapéutica de interés mediante la supervisión de una población de sujetos. Esta forma de realización también se puede usar para la selección de aquellos pacientes con mayor probabilidad de responder al tratamiento.

En una forma de realización preferida, el método comprende determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 1A. La pluralidad de biomarcadores puede comprender cualquiera de las combinaciones de biomarcadores descritas anteriormente con respecto a la Tabla 1A. De hecho, se apreciará que la pluralidad de biomarcadores a determinar en estos métodos particulares puede seleccionarse de las tablas identificadas utilizando los criterios analizados anteriormente en la sección titulada "Selección de biomarcadores para la determinación".

Las formas de realización descritas anteriormente se refieren a los biomarcadores de la Tabla 1A. Sin embargo, se apreciará que los biomarcadores de la Tabla 1B, Tabla 1C, Tabla 2, Tabla 3, o la Tabla 4 pueden sustituir por los biomarcadores de la Tabla 1A en cualquiera de las formas de realización descritas.

### **B. Población masculina**

La invención también proporciona un método para predecir la respuesta de un sujeto masculino a una intervención terapéutica que comprende, (a) obtener una muestra fisiológica del sujeto masculino; y (b) determinar el grado de expresión en dicho sujeto masculino de al menos un biomarcador de la Tabla 5A o 16A, en el que el grado de expresión de dicho al menos un biomarcador de la Tabla 5A o 16A ayuda a predecir la respuesta de un sujeto masculino a dicha intervención terapéutica. Los biomarcadores preferidos para su uso en esta forma de realización son aquellos biomarcadores que responden a la intervención terapéutica de interés mediante la supervisión de una población de sujetos masculinos. Esta forma de realización también se puede usar para la selección de aquellos pacientes masculinos con mayor probabilidad de responder al tratamiento.

En una forma de realización preferida, el método comprende determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 5A o 16A. La pluralidad de biomarcadores puede comprender cualquiera de las combinaciones de biomarcadores descritas anteriormente con respecto a la Tabla 5A o 16A. De hecho, se apreciará que la pluralidad de biomarcadores a determinar en estos métodos particulares puede seleccionarse de las tablas identificadas utilizando los criterios analizados anteriormente en la sección titulada "Selección de biomarcadores para la determinación".

Las formas de realización descritas anteriormente se refieren a los biomarcadores de la Tabla 5A o 16A. Sin embargo, se apreciará que los biomarcadores de la Tabla 5B, Tabla 5C, Tabla 6, Tabla 7, Tabla 8, Tabla 16B, Tabla 16C, Tabla 17, Tabla 18, o la Tabla 19 pueden sustituir por los biomarcadores de la Tabla 5A o 16A en cualquiera de las formas de realización descritas.

### **C. Población femenina**

La invención también proporciona un método para predecir la respuesta de un sujeto femenino a una intervención terapéutica que comprende, (a) obtener una muestra fisiológica del sujeto femenino; y (b) determinar el grado de expresión en dicho sujeto femenino de al menos un biomarcador de la Tabla 9A o 20A, en el que el grado de expresión de dicho al menos un biomarcador de la Tabla 9A o 20A ayuda a predecir la respuesta de un sujeto femenino a dicha intervención terapéutica. Los biomarcadores preferidos para su uso en esta forma de realización son aquellos biomarcadores que responden a la intervención terapéutica de interés mediante la supervisión de una población de sujetos femeninos. Esta forma de realización también se puede usar para la selección de aquellos pacientes femeninos con mayor probabilidad de responder al tratamiento.

En una forma de realización preferida, el método comprende determinar el grado de expresión de una pluralidad de biomarcadores de la Tabla 9A o 20A. La pluralidad de biomarcadores puede comprender cualquiera de las combinaciones de biomarcadores descritas anteriormente con respecto a la Tabla 9A o 20A. De hecho, se apreciará que la pluralidad de biomarcadores a determinar en estos métodos particulares puede seleccionarse de las tablas identificadas utilizando los criterios analizados anteriormente en la sección titulada "Selección de biomarcadores para la determinación".

Las formas de realización descritas anteriormente se refieren a los biomarcadores de la Tabla 9A o 20A. Sin embargo, se apreciará que los biomarcadores de la Tabla 9B, Tabla 9C, Tabla 10, Tabla 11, Tabla 12, Tabla 20B, Tabla 20C, Tabla 21, Tabla 22, o la Tabla 23 pueden sustituir por los biomarcadores de la Tabla 9A o 20A en cualquiera de las formas de realización descritas.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar diversos modos de la invención divulgados en el presente documento, pero no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

### **Ejemplo 1**

- 5 Se recogieron muestras de sangre humana de voluntarios. Se recogieron treinta muestras de individuos que no se sabía si tenían cáncer de pulmón de células no pequeñas o asma. Estas treinta muestras comprenden, y se denominan en el presente documento como, la "población normal". Se recogieron veintiocho muestras de sangre de individuos que se sabía que tenían asma y estaban diagnosticados como tal por un médico. Estas veintiocho
- 10 muestras comprenden, y se denominan en el presente documento como, la "población de asma". Se tomaron treinta muestras de sangre de individuos que se sabía que tenían cánceres de pulmón de células no pequeñas y estaban diagnosticados como tal por un médico. Estas treinta muestras comprenden, y se denominan en el presente documento como, la "población de cáncer de pulmón".
- 15 Se realizó una investigación para seleccionar biomarcadores para los cuales se creía que los niveles de expresión alterados estarían asociados con cáncer de pulmón o asma. Como se usa en el presente documento, "cáncer de pulmón" pretende incluir aquellos cánceres de pulmón que se sabe que son cánceres de pulmón de células no pequeñas. Los siguientes cincuenta y nueve biomarcadores se seleccionaron para ser analizados: CD40, factor de crecimiento de hepatocitos H("HGF"), I-TAC ("CXCL11"; "ligando de quimiocina (motivo C-X-C) 11", "quimioatrayente de linfocitos T alfa inducible por interferón"), Leptina ("LEP"), metaloproteínasa de matriz ("MMP") 1, MMP 2, MMP3, MMP 7, MMP 8, MMP 9, MMP 12, MMP 13, ligando soluble CD40 ("ligando CD40"), factor de crecimiento epidérmico ("EGF"), Eotaxina ("CCL11"), Fractalquina, factor estimulante de colonias de granulocitos ("G-CSF"), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos ("GM-CSF"), Interferón  $\gamma$  ("IFN  $\gamma$ "), Interleucina ("IL") 1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12(p40), IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, IP-10, Proteína quimiotáctica de monocitos 1 ("MCP-1"), proteína inflamatoria de macrófagos ("MIP") 1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , factor de crecimiento transformante  $\alpha$  ("TGF  $\alpha$ "), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  ("TNF  $\alpha$ "), factor de crecimiento endotelial vascular ("VEGF"), Insulina ("Ins"), péptido C, proteína 1 de tipo glucagón/amilina ("GLP-1/amilina"), amilina (total), glucagón, adiponectina, inhibidor del activador de plasminógeno 1 ("PAI-1"; "Serpina") (activo/total), resistina ("RETN"; "xcp1"), sFas, ligando Fas soluble ("sFasL"), factor de inhibición de la migración de macrófagos ("MIF"), sE-Selectina,
- 20 molécula de adhesión celular vascular soluble ("sVCAM"), molécula de adhesión intracelular soluble ("sICAM"), mieloperoxidasa ("MPO"), proteína C reactiva ("CRP"), amiloide A sérica ("SAA"; "SAA1"), y amiloide P sérica ("SAP").

- Los especímenes de plasma para cada una de las poblaciones normal, de cáncer de asma y de pulmón se
- 35 seleccionaron para cada uno de los cincuenta y nueve biomarcadores sometiendo los especímenes de plasma a análisis usando la tecnología xMAP de Luminex, un inmunoensayo cuantitativo multiplexado que utiliza tecnologías automatizadas basadas en perlas.

- Se utilizaron varios kits de ensayo diferentes con la tecnología Luminex xMAP para seleccionar los biomarcadores, concretamente, citocina/quimiocina humana de Millipore (Cat. n.º MPXHCYTO-60K, endocrino humano (Cat. n.º HENDO-65K), adipocinas séricas humanas (Cat. n.º HADKI-61K), sepsis/apoptosis humana (Cat. n.º HSEP-63K), panel cardiovascular humano 1 (Cat. n.º HCVD1-67AK) y panel cardiovascular humano 2 (HCVD2-67BK), Kit de base de perfiles MAP de fluoroquina humana B de R&D Systems, Inc. (Cat. n.º LUB00) y kit de base de perfiles MAP MMP de fluoroquina humana (Cat. n.º LMP000). Los niveles de intensidad de fluorescencia resultantes del
- 45 inmunoensayo multiplexado se registraron para cada uno de los cincuenta y nueve biomarcadores para cada espécimen de plasma para cada población. La intensidad de fluorescencia registrada es proporcional a la concentración del biomarcador correspondiente en la muestra, y al grado de su expresión en el individuo. Se calcularon los promedios, desviaciones estándar y desviaciones estándar relativas para el nivel de intensidad de fluorescencia asociado con cada biomarcador para cada población. Las Figuras 1A a 1C muestran la media
- 50 promedio, la desviación estándar y la desviación estándar relativa para cada biomarcador en las poblaciones normal (NO), de cáncer de pulmón de células no pequeñas (LC) y de asma (AST).

- La prueba de t de Student se utilizó entonces para caracterizar las diferencias entre patologías para cada biomarcador particular entre cada población. Las mediciones de la intensidad de fluorescencia media de cada
- 55 biomarcador para las muestras de pacientes normales se compararon con las de las muestras de pacientes que padecen cáncer de pulmón y también con las de muestras derivadas de pacientes que padecen asma. La Figura 1D muestra las diferencias entre las diversas medias de población para cada marcador. Además, las mediciones de la intensidad de fluorescencia media para los pacientes con cáncer de pulmón se compararon con las mediciones de la intensidad de fluorescencia media para los pacientes con asma, y la significancia se evaluó usando la estadística t de Student.



Se realizó un análisis adicional de las diferencias estadísticas para cada biomarcador entre la población normal, el asma y el cáncer de pulmón. Para caracterizar la diferencia en los niveles medios de expresión para cada biomarcador entre las poblaciones, los valores de t de Student se calcularon utilizando la función de prueba t disponible en el paquete de software Microsoft EXCEL. La función prueba de t de EXCEL se usó para calcular la probabilidad asociada con el valor de t de Student bajo el supuesto de una varianza equivalente usando una distribución de dos colas.

- 10 La significancia de la diferencia en los niveles de expresión entre las poblaciones se determinó según el criterio de que cualquier valor de t de Student con una probabilidad asociada menor a 0,05 se consideró significativo para indicar la presencia de la patología dada, ya sea asma o cáncer de pulmón. El uso de un criterio de 0,05 o menos es generalmente aceptado en la comunidad científica. Cualquier valor de t de Student con una probabilidad asociada mayor de 0,1 se consideró insignificante para indicar la presencia de la patología dada. Además, cualquier valor de t de Student con una probabilidad asociada entre 0,051 y 0,1 se determinó como marginal.

Con referencia ahora a la Figura 1E, se muestran los valores de t de Student con una probabilidad asociada calculada comparando cada biomarcador para cada población. Cabe señalar que los valores de t de Student con una probabilidad asociada mostrada en la Figura 1E se calculan sobre la base de que cada una de las poblaciones de asma, normal y de cáncer de pulmón tiene una media única y una distribución normal.

La significancia de las diferencias en los niveles de expresión de biomarcadores se usó para clasificar la importancia relativa de los biomarcadores. Los biomarcadores que se encontraron que eran más significativamente diferentes entre las patologías se clasificaron como relativamente más importantes. Se examinaron las mediciones de la intensidad de fluorescencia media, y los datos de todos los biomarcadores que tenían intensidades que no se apartaban significativamente de las intensidades promedio de las muestras en las otras poblaciones se excluyeron de un análisis adicional. Aquellos biomarcadores que tenían una desviación estándar relativa relativamente baja se clasificaron como más significativos que aquellos que tenían una desviación estándar relativamente alta.

La dirección de desviación, es decir, si el nivel promedio de un marcador en particular aumentó o disminuyó en cualquier patología en relación con cualquiera de las otras patologías, no se usó para determinar la importancia relativa de un marcador en particular. De esta manera, se reunió un grupo de biomarcadores que mostraron una alta variabilidad entre las patologías, una desviación estándar relativa relativamente baja y una buena detectabilidad instrumental (definida como intensidad de fluorescencia media no corregida distinta de cero). Estos cálculos se utilizaron para probar la eficacia del inmunoensayo y se analizaron para determinar los biomarcadores que mostraron diferencias significativas en los niveles de expresión entre los niveles de expresión de la población normal, así como para determinar los rangos de referencia que son característicos y están asociados con las patologías de cáncer de pulmón y/o asma.

Aún con referencia a la Figura 1E, las probabilidades asociadas con los valores de t de Student se calcularon para comparar la población de asma con la población normal. Las diferencias significativas entre la población de asma y la población normal se determinaron a partir de la probabilidad t de Student para los biomarcadores sE-Selectina, EGF, Leptina, IL-5, PAI-1, Resistina, NIMP-13, ligando CD40 sVCAM-1, HGF, Péptido C, sICAM-1, MMP-7, Adiponectina, GM-CSF y MIF. Esta determinación se realizó sobre la base de que, al comparar las veintiocho muestras de la población de asma con las treinta muestras de la población normal utilizando la función t de Student descrita en el presente documento, las probabilidades asociadas con el valor t de Student para cada uno de estos biomarcadores fueron menores de 0,05. Se determinó que la diferencia era insignificante entre la población de asma y la población normal para los biomarcadores CRP, MMP-9, IL-4, IL-1 $\alpha$ , SAA, IL-7 e IL-6, ya que la probabilidad t de Student para cada uno de estos fue significativamente mayor de 0,05.

Como también se muestra en la Figura 1E, las probabilidades asociadas con los valores t de Student se calcularon para comparar la población de cáncer de pulmón con la población normal. La diferencia significativa entre la población de cáncer de pulmón y la población normal se determinó a partir de la probabilidad t de Student para los biomarcadores sE-Selectina, EGF, Leptina, IL-5, PAI-1, Resistina, PCR, MMP-9, IL-4, IL -1 $\alpha$ , SAA, IL-7, ligando CD40, MMP-7 y MMP-12. De nuevo, esta determinación se realizó sobre la base de que, al comparar los treinta especímenes de la población de cáncer de pulmón con los treinta especímenes de la población normal utilizando la función t de Student descrita en el presente documento, la probabilidad t de Student para cada uno de estos biomarcadores fue menor de 0,05. Se determinó que la diferencia era insignificante entre la población de cáncer de pulmón y la población normal para los biomarcadores MMP-13, HGF, Péptido C, sICAM, Adiponectina, GM-CSF, IL-

17, TNF  $\alpha$ , ITAC y MIF, según la probabilidad t de Student para cada uno de estos biomarcadores fue significativamente mayor de 0,05.

Tres biomarcadores tenían probabilidades asociadas con los valores de t de Student solo ligeramente mayores de 0,05 entre la población de cáncer de pulmón y la población normal. Específicamente, al comparar la población de cáncer de pulmón con la población normal, IL-6 tenía una probabilidad t de Student de 0,076195528, sVCAM-1 tenía una probabilidad t de Student de 0,08869949, e IL-15 tenía una probabilidad t de Student de 0,086324372. Se considera que estos biomarcadores tienen una diferencia insignificante entre la población de cáncer de pulmón y la población normal. Sin embargo, debido al hecho de que la probabilidad t de Student para estos tres biomarcadores es cercana a 0,05, es posible que cada población varíe significativamente entre las poblaciones normales y las de cáncer de pulmón.

Finalmente, como se muestra en la Figura 1E, se realizó un análisis adicional calculando las probabilidades asociadas con los valores de t de Student para comparar la población de cáncer de pulmón con la población de asma. La diferencia significativa entre la población de cáncer de pulmón y la población normal se determinó a partir de la probabilidad t de Student para los biomarcadores sE-Selectina, EGF, Leptina, IL-5, PAI-1, Resistina, CRP, MMP-9, IL-4, IL-1 $\alpha$ , SAA, IL-7, IL-6, MMP-13 sVCAM, HGF, Péptido C, sICAM, Adiponectina, GM-CSF, IL-17, IL-15, TNF  $\alpha$  e I-TAC. Esta determinación se realizó sobre la base de que, al comparar los treinta especímenes de la población de cáncer de pulmón con los veintiocho especímenes de la población de asma utilizando la función t de Student descrita en el presente documento, la probabilidad t de Student para cada uno de estos biomarcadores fue menor de 0,05. Se determinó que la diferencia era insignificante entre la población de cáncer de pulmón y la población de asma para los biomarcadores ligando CD40, MMP-7, MMP-12 y MIF, ya que la probabilidad t de Student para cada uno de estos biomarcadores era significativamente mayor de 0,05.

## 25 **Ejemplo 2**

Se recogieron muestras de sangre humana de voluntarios. Se recogieron ciento cuarenta y dos muestras de individuos que no se sabía si tenían cáncer de pulmón de células no pequeñas o asma. Estas muestras comprenden, y se denominan en el presente documento como, la "población normal". Se recogieron ciento ocho muestras de sangre de individuos que se sabía que tenían asma y estaban diagnosticados como tal por un médico. Estas muestras comprenden, y se denominan en el presente documento como, la "población de asma". Se tomaron ciento cuarenta y seis muestras de sangre de individuos que se sabía que tenían cánceres de pulmón de células no pequeñas y estaban diagnosticados como tal por un médico. Estas comprenden, y se denominan en el presente documento como, la "población de cáncer de pulmón".

Se realizaron los mismos métodos descritos en el Ejemplo 1. Las Figuras 2A-2E muestran los resultados obtenidos. Estos resultados proporcionan una orientación para seleccionar biomarcadores adecuados para los métodos de esta invención. En particular, los valores de probabilidad para marcadores particulares son útiles a este respecto.

La Figura 2E muestra la probabilidad asociada con la eficacia de diversos biomarcadores para discriminar entre el estado fisiológico de diferentes poblaciones. Los valores de probabilidad de 0,1 o menos se resaltan en esta tabla para identificar biomarcadores de interés. Los biomarcadores utilizados en los métodos preferidos de esta invención tendrán valores de probabilidad de 0,05 o menos, más preferiblemente 0,01, e incluso más preferiblemente 0,001 o menos.

## 45 **Ejemplo 3**

Se recogieron muestras de sangre humana de voluntarios. Se obtuvieron doscientas ochenta y ocho muestras de individuos que no se sabía que tenían cáncer de pulmón de células no pequeñas o asma. Estas muestras comprenden, y se denominan en el presente documento como, la "población normal". Se recogieron ciento ochenta muestras de sangre de individuos que se sabía que tenían asma y estaban diagnosticados como tal por un médico. Estas muestras comprenden, y se denominan en el presente documento como, la "población de asma". Se recogieron trescientas sesenta muestras de sangre de individuos que se sabía que tenían cánceres de pulmón de células no pequeñas y estaban diagnosticados como tal por un médico. Estas comprenden, y se denominan en el presente documento como, la "población de cáncer de pulmón".

Se realizaron los mismos métodos descritos en el Ejemplo 1. También se utilizó un kit de citocinas Procarta de Panomics (Cat. n.º PC1017). Se usaron anticuerpos contra PAI-1 y leptina de dos kits diferentes. Millipore produjo los anticuerpos contra PAI-1<sup>A</sup> y Leptina<sup>1</sup>. Los anticuerpos contra PAI-1<sup>B</sup> se produjeron por Panomics. Las Figuras

3A-3E muestran los resultados obtenidos. Estos resultados proporcionan una orientación para seleccionar biomarcadores adecuados para los métodos de esta invención. En particular, los valores de probabilidad para marcadores particulares son útiles a este respecto.

- 5 La Figura 3E muestra la probabilidad asociada con la eficacia de diversos biomarcadores para discriminar entre el estado fisiológico de diferentes poblaciones. Los valores de probabilidad de 0,1 o menos se resaltan en esta tabla para identificar biomarcadores de interés. Los biomarcadores utilizados en los métodos preferidos de esta invención tendrán valores de probabilidad de 0,05 o menos, más preferiblemente 0,01, e incluso más preferiblemente 0,001 o menos.

10

Después, los datos obtenidos se segregaron y se analizaron por sexo.

- Las Figuras 4A-4C muestran el nivel promedio de intensidad de fluorescencia de los biomarcadores en la población femenina normal (NO), de cáncer de pulmón de células no pequeñas (LC) y de asma (AST). La Figura 4D muestra el cambio porcentual en la media de cada uno de los biomarcadores en las poblaciones femeninas de AST frente a NO, las poblaciones femeninas de LC frente a NO, y las poblaciones femeninas de AST frente a LC. La Figura 4E muestra la probabilidad asociada con los valores de t de Student calculada comparando la intensidad de fluorescencia media para cada biomarcador, donde las medias a comparar son las poblaciones femeninas de AST frente a NO, las poblaciones femeninas de LC frente a NO, y las poblaciones femeninas de AST frente a LC, respectivamente.

La misma información con respecto a la población masculina se muestra en la Figura 5A-5E.

- A continuación, se compararon los datos de población femenina y masculina. La Figura 6A muestra el cambio porcentual en la media de cada uno de los biomarcadores en la población masculina de AST en comparación con la población femenina de AST, la población masculina de LC en comparación con la población femenina de LC, y la población masculina de NO en comparación con la población femenina de NO. La Figura 6B muestra la probabilidad asociada con los valores de t de Student calculada comparando la intensidad de fluorescencia media medida para cada biomarcador en las poblaciones masculina y femenina del Ejemplo 3, donde las medias a comparar son las poblaciones masculina y femenina de AST, las poblaciones masculina y femenina de LC, y las poblaciones masculina y femenina de NO, respectivamente.

#### **Ejemplo 4**

- 35 La prueba de Kruskal-Wallis es un método estadístico no paramétrico bien conocido. Los datos obtenidos del Ejemplo 3 se segregaron por sexo y se analizaron utilizando la prueba de Kruskal-Wallis (prueba U). Los marcadores con valores de probabilidad de 0,05 o menos se consideraron significativos. Los marcadores que mostraron una significancia marginal (probabilidad entre 0,051-0,10) y las diferencias insignificantes (probabilidad por encima de 0,10) se descartaron. Los resultados para los marcadores retenidos se muestran en las Figuras 7-8.

40

- La Figura 7A muestra el cambio porcentual en la concentración media de cada uno de los biomarcadores en las poblaciones femeninas de LC frente a NO, las poblaciones femeninas de AST frente a NO, y las poblaciones femeninas de AST frente a LC. La suma escalar (es decir, la suma de los valores absolutos del cambio porcentual para las tres comparaciones) también se proporciona y se usó para clasificar los biomarcadores. La Figura 7B muestra la probabilidad asociada con la prueba de Kruskal-Wallis calculada comparando la concentración medida para cada biomarcador, donde las poblaciones a comparar son las poblaciones femeninas de AST frente a NO, las poblaciones femeninas de LC frente a NO, y las poblaciones femeninas de AST frente a LC, respectivamente.

La misma información con respecto a la población masculina se muestra en la Figura 8A y 8B.

50

- Los biomarcadores mostraron patrones únicos específicos del género y la enfermedad. Para el análisis unisex de LC, se identificaron 36 marcadores con un cambio absoluto de al menos el 25% de umbral de corte y 32 marcadores con al menos el 50% de corte. Para las mujeres, se encontraron 32 marcadores con al menos un 25% de corte y 30 con al menos un 50% de corte. Para los hombres, se encontraron 39 marcadores con al menos un 25% de corte y 37 al menos un 50% de corte. La expresión de cuatro marcadores fue única para las mujeres con LC en comparación con NO: IL-8 y amiloide P sérica (regulación descendente), amiloide A sérica y proteína C reactiva (todos de regulación ascendente). Cinco marcadores fueron únicos para los hombres con LC en comparación con NO: insulina (regulación descendente), metaloproteinasas de matriz 7 y 8, resistina y factor de crecimiento de hepatocitos (todos de regulación ascendente). Tres marcadores mostraron patrones de expresión opuestos: (i) el

VEGF se reguló negativamente en las mujeres y positivamente en los hombres con LC en comparación con el NO; (ii) la leptina se reguló positivamente en las mujeres y en los hombres; y (iii) y MIP-1a se regularon positivamente en los hombres y se regularon negativamente en las mujeres con LC frente a NO.

5 La invención proporciona diversos métodos de identificación basada en el género de las patologías. Por ejemplo, la invención proporciona métodos de caracterización fisiológica en un sujeto masculino que comprenden determinar si la insulina está regulada negativamente y/o las metaloproteinasas de matriz 7 y 8, la resistina y el factor de crecimiento de hepatocitos están regulados positivamente. Dichos patrones son indicativos de enfermedad. Los ensayos contemplados en esta invención incluyen la detección de la regulación ascendente/descendente anormal de  
10 tres, cuatro o cinco de estos biomarcadores en un sujeto masculino.

En otro ejemplo, la invención proporciona métodos de caracterización fisiológica en un sujeto femenino que comprende determinar si IL-8 y/o amiloide P sérica están regulados negativamente, y/o amiloide A sérica y la proteína C reactiva están reguladas positivamente. Dichos patrones son indicativos de enfermedad. Los ensayos  
15 contemplados en esta invención incluyen la detección de la regulación ascendente/descendente anormal de tres o cuatro de estos biomarcadores en un sujeto femenino.

### **Ejemplo 7**

#### **20 Prueba de diagnóstico para el cáncer de pulmón de células no pequeñas**

Una muestra de un fluido biológico se obtiene de un paciente para el que se desea información de diagnóstico. La muestra es preferiblemente suero sanguíneo o plasma. Se determina la concentración en la muestra de siete (7) de los siguientes 14 biomarcadores: IL-13, I-TAC, MCP-1, MMP-1, MPO, HGF, Eotaxina, MMP-9, MMP-7, IP-10, SAA,  
25 Resistina, IL-5, y sVACM-1. La concentración medida de la muestra para cada biomarcador se compara con el intervalo de concentraciones de ese marcador encontrado en el mismo fluido en individuos humanos normales, una población de individuos diagnosticados con asma, y una población de individuos diagnosticados con NSCLC. La desviación del rango normal es indicativa de enfermedad pulmonar, y la desviación del rango para la población de individuos con asma es indicativa de NSCLC. Las pruebas en un paciente usando biomarcadores del mismo  
30 conjunto de 14 se pueden usar en procedimientos análogos para el diagnóstico de asma u otras enfermedades reactivas de las vías respiratorias.

### **Ejemplo 8**

#### **35 Terapia de supervisión para el cáncer de pulmón de células no pequeñas**

Una muestra de pretratamiento de un fluido biológico se obtiene de un paciente al que se le ha diagnosticado NSCLS antes de cualquier tratamiento para la enfermedad. La muestra es preferiblemente suero sanguíneo o plasma. Se determina la concentración en la muestra de ocho (8) de los siguientes 24 biomarcadores: IL-13, EGF, I-TAC, MMP-1, IL-12 (p70), Eotaxina, MMP-8, MCP-1, MPO, IP-10, SAA, HGF, MMP-9, MMP-12, Amilina (Total),  
40 MMP-7, IL-6, MIL-1 $\beta$ , Adiponectina, IL-10, IL-5, IL-4, SE-selectina, y MIP-1 $\alpha$ . La concentración medida de la muestra para cada biomarcador puede compararse con el rango de concentraciones de ese marcador encontrado en el mismo fluido en individuos humanos normales. Después de que se haya tomado la muestra de pretratamiento, el paciente se somete a una intervención terapéutica que comprende cirugía seguida de irradiación. Se toman  
45 muestras del mismo líquido después de la cirugía, pero antes de la irradiación. Se toman muestras adicionales después de cada sesión de irradiación. Se determina la concentración en cada muestra de los mismos ocho (8) biomarcadores. Se aprecian cambios en el nivel de expresión de cada biomarcador y se comparan con otros síntomas de progresión de la enfermedad.

### **50 Ejemplo 9**

#### **Selección de biomarcadores predictivos**

Una muestra de pretratamiento de un fluido biológico se obtiene de una población de pacientes a los que se les ha diagnosticado NSCLS antes de cualquier tratamiento para la enfermedad. La muestra es preferiblemente suero sanguíneo o plasma. Se determina la concentración en la muestra de los siguientes 24 biomarcadores: IL-13, EGF, I-TAC, MMP-1, IL-12 (p70), Eotaxina, MMP-8, MCP-1, MPO, IP-10, SAA, HGF, MMP-9, MMP-12, Amilina (Total),  
55 MMP-7, IL-6, MIL-1 $\beta$ , Adiponectina, IL-10, IL-5, IL-4, SE-selectina, y MIP-1 $\alpha$ . La concentración medida de la muestra para cada biomarcador se compara con el rango de concentraciones de ese marcador encontrado en el mismo fluido

en individuos humanos normales. Después de que se haya tomado la muestra de pretratamiento, cada paciente se somete a una intervención terapéutica que comprende cirugía seguida de irradiación. Se toman muestras del mismo líquido después de la cirugía, pero antes de la irradiación. Se toman muestras adicionales después de cada sesión de irradiación. Se determina la concentración en cada muestra de los 24 biomarcadores. Se aprecian cambios en el nivel de expresión de cada biomarcador y se comparan con otros síntomas de progresión de la enfermedad. Se identifican todos los biomarcadores cuyo nivel cambia después de la terapia.

### **Ejemplo 10**

#### **10 Selección de pacientes susceptibles**

Se obtiene una muestra de un fluido biológico de un paciente que ha sido diagnosticado con NSCLS. La muestra es preferiblemente suero sanguíneo o plasma. Se determina la concentración en la muestra de cada uno de los biomarcadores identificados en el ejemplo anterior, y se seleccionan para el tratamiento pacientes para los cuales el número más alto de biomarcadores muestran valores que se desvían de lo normal.

### **Ejemplo 11**

#### **Prueba de diagnóstico para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto masculino**

Una muestra de un fluido biológico se obtiene de un paciente masculino para el que se desea información de diagnóstico. La muestra es preferiblemente suero sanguíneo o plasma. Se determina la concentración en la muestra de siete (7) de los siguientes 14 biomarcadores: I-TAC, MPO, HGF, MMP-1, MMP-8, Eotaxina, IL-8, MMP-7, IP-10, sVACM-1, IL-10, Adiponectina, SAP, e IFN- $\gamma$ . La concentración medida de la muestra para cada biomarcador se compara con el intervalo de concentraciones de ese marcador encontrado en el mismo fluido en individuos masculinos humanos normales, una población de individuos masculinos diagnosticados con asma, y una población de individuos masculinos diagnosticados con NSCLC. La desviación del rango normal es indicativa de enfermedad pulmonar, y la desviación del rango para la población de individuos con asma es indicativa de NSCLC. Las pruebas en un paciente usando biomarcadores del mismo conjunto de 14 se pueden usar en procedimientos análogos para el diagnóstico de asma u otras enfermedades reactivas de las vías respiratorias.

### **Ejemplo 12**

#### **Prueba de diagnóstico para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto masculino**

Muchos, si no todos, los biomarcadores identificados en las Tablas 1-15 participan en las vías de comunicación del tipo descrito anteriormente. Algunos de los biomarcadores están relacionados entre sí como interactores de primer orden. La selección de marcadores para su uso en un ensayo de diagnóstico o pronóstico puede facilitarse utilizando relaciones conocidas entre biomarcadores particulares y sus interactores de primer orden. Las relaciones de comunicación conocidas entre los biomarcadores enumerados en la Tabla 16B se pueden ver en la Figura 9, generada por el sistema Ariadne. La Figura 9 muestra que los interactores de primer orden de HGF (factor de crecimiento de hepatocitos) incluyen sFasL (ligando Fas soluble), PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno de serpina 1) (activo/total), Ins (insulina; que también incluye el péptido C). EGF (factor de crecimiento epidérmico), MPO (mieloperoxidasa) y MIF (factor inhibidor de la migración). Otros interactores (que no son de primer orden) incluyen RETN (resistina, xcp1), SAA1 (amiloide A sérica, SAA), CCL11 (eotaxina), LEP (leptina) y CXCL11 (ligando quimiocina 11 (motivo CXC), quimioatrayente de linfocitos T alfa inducible por interferón (I-TAC) o proteína inducible por interferón gamma 9 (IP-9). Además, la Figura 9 muestra que dos biomarcadores MMP1 y MMP-8 (Metaloproteinasas de matriz 1 y 8) no están en una vía de comunicación con HGF.

Una forma de maximizar la información recopilada midiendo una selección de biomarcadores, es seleccionar una pluralidad de biomarcadores de manera que los biomarcadores que no están en la misma vía de comunicación se incluyan en la recopilación. Usando la lista de biomarcadores en la Tabla 16B, parece que si los niveles de al menos HGF u otro biomarcador que es un interactor de primer orden con HGF y MMP-8 son anormales en un sujeto masculino, la probabilidad de que el sujeto tenga cáncer de pulmón es mucho mas alta. Si el nivel de MMP-1 también es anormal, entonces la probabilidad es aún mayor. Por lo tanto, un método de acuerdo con la presente invención para diagnosticar cáncer de pulmón en un sujeto masculino sería determinar el nivel de al menos HGF u otro biomarcador que sea un interactor de primer orden con HGF y MMP-8, y los niveles en comparación con el rango esperado para que una población normal vea los niveles de estos biomarcadores es anormal. En un modo preferido, el método de diagnóstico también incluirá determinar si el nivel de MMP-1 era normal. Más preferible,

también se determinará uno o más de CXCL11, LEP, SAA1 y/o RETN, y los niveles se comparan con el rango esperado para una población de individuos normales. Cuantos más de estos biomarcadores estén presentes en un nivel anormal, más probable será que el sujeto tenga cáncer de pulmón.

## 5 **Ejemplo 13**

### **Terapia de supervisión para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en un sujeto masculino**

Una muestra de pretratamiento de un fluido biológico se obtiene de un paciente masculino al que se le ha diagnosticado NSCLS antes de cualquier tratamiento para la enfermedad. La muestra es preferiblemente suero sanguíneo o plasma. Se determina la concentración en la muestra de ocho (8) de los siguientes 24 biomarcadores: IL-13, I-TAC, EGF, MPO, HGF, MMP-1, MMP-8, MIF, Eotaxina, IL-12 (p70), MCP-1, MMP-9, SAA, IP-10, Amilina (Total), MMP-7, Resistina, IL-6, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-5, CRP, e IL-10. La concentración medida de la muestra para cada biomarcador puede compararse con el rango de concentraciones de ese marcador encontrado en el mismo fluido en individuos humanos normales. Después de que se haya tomado la muestra de pretratamiento, el paciente se somete a una intervención terapéutica que comprende cirugía seguida de irradiación. Se toman muestras del mismo líquido después de la cirugía, pero antes de la irradiación. Se toman muestras adicionales después de cada sesión de irradiación. Se determina la concentración en cada muestra de los mismos ocho (8) biomarcadores. Se aprecian cambios en el nivel de expresión de cada biomarcador y se comparan con otros síntomas de progresión de la enfermedad.

## **Ejemplo 14**

### **Selección de biomarcadores predictivos**

Una muestra de pretratamiento de un fluido biológico se obtiene de una población de pacientes masculinos a los que se les ha diagnosticado NSCLS antes de cualquier tratamiento para la enfermedad. La muestra es preferiblemente suero sanguíneo o plasma. Se determina la concentración en la muestra de los siguientes 24 biomarcadores: IL-13, I-TAC, EGF, MPO, HGF, MMP-1, MMP-8, MIF, Eotaxina, IL-12 (p70), MCP-1, MMP-9, SAA, IP-10, Amilina (Total), MMP-7, Resistina, IL-6, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-5, CRP, e IL-10. La concentración medida de la muestra para cada biomarcador se compara con el rango de concentraciones de ese marcador encontrado en el mismo fluido en individuos humanos normales. Después de que se haya tomado la muestra de pretratamiento, cada paciente se somete a una intervención terapéutica que comprende cirugía seguida de irradiación. Se toman muestras del mismo líquido después de la cirugía, pero antes de la irradiación. Se toman muestras adicionales después de cada sesión de irradiación. Se determina la concentración en cada muestra de los 24 biomarcadores. Se aprecian cambios en el nivel de expresión de cada biomarcador y se comparan con otros síntomas de progresión de la enfermedad. Se identifican todos los biomarcadores cuyo nivel cambia después de la terapia.

## **Ejemplo 15**

### **Selección de pacientes susceptibles**

Se obtiene una muestra de un fluido biológico de un paciente masculino que ha sido diagnosticado con NSCLS. La muestra es preferiblemente suero sanguíneo o plasma. Se determina la concentración en la muestra de cada uno de los biomarcadores identificados en el ejemplo anterior, y se seleccionan para el tratamiento pacientes para los cuales el número más alto de biomarcadores muestran valores que se desvían de lo normal.

Los aspectos de la invención se describirán ahora con referencia a las siguientes reivindicaciones numeradas:

## 50 **LISTA DE SECUENCIAS**

<110> CANCER PREVENTION AND CURE, LTD.  
STREEPER, Robert T.  
IZBICKA, Elzbieta  
BAEK, Sung H.

<120> MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN, EVALUACIÓN, PREVENCIÓN Y TERAPIA DE ENFERMEDADES PULMONARES Y KITS DE LOS MISMOS QUE INCLUYEN IDENTIFICACIÓN, EVALUACIÓN, PREVENCIÓN Y TERAPIA EN BASE AL GÉNERO

<130> 75398.000014  
 <140> PCT/US2010/27243  
 5 <141> 12-03-2010  
 <150> 61/237.198  
 10 <151> 26-08-2009  
 <150> 12/403.369  
 <151> 12-13-2009  
 15 <160> 17  
 <170> PatentIn versión 3.3  
 <210> 1  
 <211> 319  
 20 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 1  
 Met Val Leu Ser Glu Leu Ala Ala Arg Leu Asn Cys Ala Glu Tyr  
                                   5                                  10                                  15  
 Lys Asn Trp Val Lys Ala Gly His Cys Leu Leu Leu Leu Arg Ser  
                                   20                                  25                                  30  
 Cys Leu Gln Gly Phe Val Gly Arg Glu Val Leu Ser Phe His Arg  
                                   35                                  40                                  45  
 Gly Leu Leu Ala Ala Ala Pro Gly Leu Gly Pro Arg Ala Val Cys  
                                   50                                  55                                  60  
 Arg Gly Gly Ser Arg Cys Ser Pro Arg Ala Arg Gln Phe Gln Pro  
                                   65                                  70                                  75  
 Gln Cys Gln Val Cys Ala Glu Trp Lys Arg Glu Ile Leu Arg His  
                                   80                                  85                                  90  
 His Val Asn Arg Asn Gly Asp Val His Trp Gly Asn Cys Arg Pro  
                                   95                                  100                                  105  
 Gly Arg Trp Pro Val Asp Ala Trp Glu Val Ala Lys Ala Phe Met  
                                   110                                  115                                  120  
 Pro Arg Gly Leu Ala Asp Lys Gln Gly Pro Glu Glu Cys Asp Ala  
                                   125                                  130                                  135  
 Val Ala Leu Leu Ser Leu Ile Asn Ser Cys Asp His Phe Val Val  
                                   140                                  145                                  150

25

# ES 2 703 714 T3

Asp Arg Lys Lys Val Thr Glu Val Ile Lys Cys Arg Asn Glu Ile  
 155 160 165  
 Met His Ser Ser Glu Met Lys Val Ser Ser Thr Trp Leu Arg Asp  
 170 175 180  
 Phe Gln Met Lys Ile Gln Asn Phe Leu Asn Glu Phe Lys Asn Ile  
 185 190 195  
 Pro Glu Ile Val Ala Val Tyr Ser Arg Ile Glu Gln Leu Leu Thr  
 200 205 210  
 Ser Asp Trp Ala Val His Ile Pro Glu Glu Asp Gln Arg Asp Gly  
 215 220 225  
 Cys Glu Cys Glu Met Gly Thr Tyr Leu Ser Glu Ser Gln Val Asn  
 230 235 240  
 Glu Ile Glu Met Gln Leu Leu Lys Glu Lys Leu Gln Glu Ile Tyr  
 245 250 255  
 Leu Gln Ala Glu Glu Gln Glu Val Leu Pro Glu Glu Leu Ser Asn  
 260 265 270  
 Arg Leu Glu Val Val Lys Glu Phe Leu Arg Asn Asn Glu Asp Leu  
 275 280 285  
 Arg Asn Gly Leu Thr Glu Asp Met Gln Lys Leu Asp Ser Leu Cys  
 290 295 300  
 Leu His Gln Lys Leu Asp Ser Gln Glu Pro Gly Arg Gln Thr Pro  
 305 310 315

Asp Arg Lys Ala

<210> 2  
 <211> 57  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 2  
 Met Ser Cys Leu Met Val Glu Arg Cys Gly Glu Ile Leu Phe Glu  
 5 10 15  
 Asn Pro Asp Gln Asn Ala Lys Cys Val Cys Met Leu Gly Asp Ile  
 20 25 30  
 Arg Leu Arg Gly Gln Thr Gly Val Arg Ala Glu Arg Arg Gly Ser  
 35 40 45  
 Tyr Pro Phe Ile Asp Phe Arg Leu Leu Asn Ser Glu  
 50 55

<210> 3  
 <211> 62  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 3  
 Met Ile Arg Ser Lys Phe Arg Val Pro Arg Ile Leu His Val Leu



## ES 2 703 714 T3

				5					10					15
Ser	Ala	His	Ser	Gln	Ala	Ser	Asp	Lys	Asn	Phe	Thr	Ala	Glu	Asn
				20					25					30
Ser	Glu	Val	Val	Val	Ser	Ser	Arg	Thr	Asp	Val	Ser	Pro	Met	Lys
				35					40					45
Ser	Asp	Leu	Leu	Leu	Pro	Pro	Ser	Lys	Pro	Gly	Cys	Asn	Asn	Val
				50					55					60

Leu Asn

$\langle 210 \rangle$  4

<211> 146

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Val Gln Gly Met Cys Ser Pro Ser Pro Phe Gly Thr Ser Arg  
5 10 15

Ala Cys Thr Val Gly Thr Gln Val Asp Ser Arg Ser Leu Pro Trp  
20 25 30

Ala Leu Gly Ala Ser Ala Gln Arg Gly Asn Ile Pro Thr Ala Thr  
35 40 45

Cys Ala Arg Thr Ala Gly Thr Leu Arg Arg Gly Leu Gln Pro Gly  
50 55 60

Trp Gly Trp Glu Asp Phe Leu Asp Glu Gly Gln Pro Gly Phe Ser  
65 70 75

Ser Arg Met Ser Trp Ser Arg Pro Pro Ala Gln Glu Gln Gly Ala  
80 85 90

Gly Arg Gly Pro Ser Trp Val Arg Gly Leu Gly Gln Pro Thr Ala  
95 100 105

Ala Phe Glu Gln Gly Pro Arg Ser Ser Val Ser Pro Gln Trp Glu  
110 115 120

Gly Gly Gly Gln Gly Pro Gly Glu Leu Gly Arg Lys His Leu Leu  
125 130 135

Gly Pro Ser Gln His His Pro Thr Asp Arg His  
140 145

<210> 5

<211> 1039

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Ala Val Gln Leu Val Pro Asp Ser Ala Leu Gly Leu Leu Met  
5 10 15

Met Thr Glu Gly Arg Arg Cys Gln Val His Leu Leu Asp Asp Arg

# ES 2 703 714 T3

20										25					30				
Lys	Leu	Glu	Leu	Leu	Val	Gln	Pro	Lys	Leu	Leu	Ala	Lys	Glu	Leu					
				35					40					45					
Leu	Asp	Leu	Val	Ala	Ser	His	Phe	Asn	Leu	Lys	Glu	Lys	Glu	Tyr					
				50					55					60					
Phe	Gly	Ile	Ala	Phe	Thr	Asp	Glu	Thr	Gly	His	Leu	Asn	Trp	Leu					
				65					70					75					
Gln	Leu	Asp	Arg	Arg	Val	Leu	Glu	His	Asp	Phe	Pro	Lys	Lys	Ser					
				80					85					90					
Gly	Pro	Val	Val	Leu	Tyr	Phe	Cys	Val	Arg	Phe	Tyr	Ile	Glu	Ser					
				95					100					105					
Ile	Ser	Tyr	Leu	Lys	Asp	Asn	Ala	Thr	Ile	Glu	Leu	Phe	Phe	Leu					
				110					115					120					
Asn	Ala	Lys	Ser	Cys	Ile	Tyr	Lys	Glu	Leu	Ile	Asp	Val	Asp	Ser					
				125					130					135					
Glu	Val	Val	Phe	Glu	Leu	Ala	Ser	Tyr	Ile	Leu	Gln	Glu	Ala	Lys					
				140					145					150					
Gly	Asp	Phe	Ser	Ser	Asn	Glu	Val	Val	Arg	Ser	Asp	Leu	Lys	Lys					
				155					160					165					
Leu	Pro	Ala	Leu	Pro	Thr	Gln	Ala	Leu	Lys	Glu	His	Pro	Ser	Leu					
				170					175					180					
Ala	Tyr	Cys	Glu	Asp	Arg	Val	Ile	Glu	His	Tyr	Lys	Lys	Leu	Asn					
				185					190					195					
Gly	Gln	Thr	Arg	Gly	Gln	Ala	Ile	Val	Asn	Tyr	Met	Ser	Ile	Val					
				200					205					210					
Glu	Ser	Leu	Pro	Thr	Tyr	Gly	Val	His	Tyr	Tyr	Ala	Val	Lys	Asp					
				215					220					225					
Lys	Gln	Gly	Ile	Pro	Trp	Trp	Leu	Gly	Leu	Ser	Tyr	Lys	Gly	Ile					
				230					235					240					
Phe	Gln	Tyr	Asp	Tyr	His	Asp	Lys	Val	Lys	Pro	Arg	Lys	Ile	Phe					
				245					250					255					
Gln	Trp	Arg	Gln	Leu	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Arg	Glu	Lys	Lys	Phe					
				260					265					270					
Ser	Val	Glu	Val	His	Asp	Pro	Arg	Arg	Ala	Ser	Val	Thr	Arg	Arg					
				275					280					285					
Thr	Phe	Gly	His	Ser	Gly	Ile	Ala	Val	His	Thr	Trp	Tyr	Ala	Cys					
				290					295					300					
Pro	Ala	Leu	Ile	Lys	Ser	Ile	Trp	Ala	Met	Ala	Ile	Ser	Gln	His					
				305					310					315					
Gln	Phe	Tyr	Leu	Asp	Arg	Lys	Gln	Ser	Lys	Ser	Lys	Ile	His	Ala					
				320					325					330					
Ala	Arg	Ser	Leu	Ser	Glu	Ile	Ala	Ile	Asp	Leu	Thr	Glu	Thr	Gly					

# ES 2 703 714 T3

				335					340					345
Thr	Leu	Lys	Thr	Ser	Lys	Leu	Ala	Asn	Met	Gly	Ser	Lys	Gly	Lys
				350					355					360
Ile	Ile	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Ser	Gly	Ser	Gln
				365					370					375
Glu	Ser	Asp	Ser	Ser	Gln	Ser	Ala	Lys	Lys	Asp	Met	Leu	Ala	Ala
				380					385					390
Leu	Lys	Ser	Arg	Gln	Glu	Ala	Leu	Glu	Glu	Thr	Leu	Arg	Gln	Arg
				395					400					405
Leu	Glu	Glu	Leu	Lys	Lys	Leu	Cys	Leu	Arg	Glu	Ala	Glu	Leu	Thr
				410					415					420
Gly	Lys	Leu	Pro	Val	Glu	Tyr	Pro	Leu	Asp	Pro	Gly	Glu	Glu	Pro
				425					430					435
Pro	Ile	Val	Arg	Arg	Arg	Ile	Gly	Thr	Ala	Phe	Lys	Leu	Asp	Glu
				440					445					450
Gln	Lys	Ile	Leu	Pro	Lys	Gly	Glu	Glu	Ala	Glu	Leu	Glu	Arg	Leu
				455					460					465
Glu	Arg	Glu	Phe	Ala	Ile	Gln	Ser	Gln	Ile	Thr	Glu	Ala	Ala	Arg
				470					475					480
Arg	Leu	Ala	Ser	Asp	Pro	Asn	Val	Ser	Lys	Lys	Leu	Lys	Lys	Gln
				485					490					495
Arg	Lys	Thr	Ser	Tyr	Leu	Asn	Ala	Leu	Lys	Lys	Leu	Gln	Glu	Ile
				500					505					510
Glu	Asn	Ala	Ile	Asn	Glu	Asn	Arg	Ile	Lys	Ser	Gly	Lys	Lys	Pro
				515					520					525
Thr	Gln	Arg	Ala	Ser	Leu	Ile	Ile	Asp	Asp	Gly	Asn	Ile	Ala	Ser
				530					535					540
Glu	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Asp	Ala	Leu	Val	Leu	Glu	Asp	Glu	Asp
				545					550					555
Ser	Gln	Val	Thr	Ser	Thr	Ile	Ser	Pro	Leu	His	Ser	Pro	His	Lys
				560					565					570
Gly	Leu	Pro	Pro	Arg	Pro	Pro	Ser	His	Asn	Arg	Pro	Pro	Pro	Pro
				575					580					585
Gln	Ser	Leu	Glu	Gly	Leu	Arg	Gln	Met	His	Tyr	His	Arg	Asn	Asp
				590					595					600
Tyr	Asp	Lys	Ser	Pro	Ile	Lys	Pro	Lys	Met	Trp	Ser	Glu	Ser	Ser
				605					610					615
Leu	Asp	Glu	Pro	Tyr	Glu	Lys	Val	Lys	Lys	Arg	Ser	Ser	His	Ser
				620					625					630
His	Ser	Ser	Ser	His	Lys	Arg	Phe	Pro	Ser	Thr	Gly	Ser	Cys	Ala
				635					640					645
Glu	Ala	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Ser	Leu	Gln	Asn	Ser	Pro	Ile	Arg

# ES 2 703 714 T3

				650						655					660
Gly	Leu	Pro	His	Trp	Asn	Ser	Gln	Ser	Ser	Met	Pro	Ser	Thr	Pro	
				665						670					675
Asp	Leu	Arg	Val	Arg	Ser	Pro	His	Tyr	Val	His	Ser	Thr	Arg	Ser	
				680						685					690
Val	Asp	Ile	Ser	Pro	Thr	Arg	Leu	His	Ser	Leu	Ala	Leu	His	Phe	
				695						700					705
Arg	His	Arg	Ser	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Gln	Gly	Lys	Leu	Leu	Gly	
				710						715					720
Ser	Glu	Asn	Asp	Thr	Gly	Ser	Pro	Asp	Phe	Tyr	Thr	Pro	Arg	Thr	
				725						730					735
Arg	Ser	Ser	Asn	Gly	Ser	Asp	Pro	Met	Asp	Asp	Cys	Ser	Ser	Cys	
				740						745					750
Thr	Ser	His	Ser	Ser	Ser	Glu	His	Tyr	Tyr	Pro	Ala	Gln	Met	Asn	
				755						760					765
Ala	Asn	Tyr	Ser	Thr	Leu	Ala	Glu	Asp	Ser	Pro	Ser	Lys	Ala	Arg	
				770						775					780
Gln	Arg	Gln	Arg	Gln	Arg	Gln	Arg	Ala	Ala	Gly	Ala	Leu	Gly	Ser	
				785						790					795
Ala	Ser	Ser	Gly	Ser	Met	Pro	Asn	Leu	Ala	Ala	Arg	Gly	Gly	Ala	
				800						805					810
Gly	Gly	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Val	Tyr	Leu	His	Ser	Gln	
				815						820					825
Ser	Gln	Pro	Ser	Ser	Gln	Tyr	Arg	Ile	Lys	Glu	Tyr	Pro	Leu	Tyr	
				830						835					840
Ile	Glu	Gly	Gly	Ala	Thr	Pro	Val	Val	Val	Arg	Ser	Leu	Glu	Ser	
				845						850					855
Asp	Gln	Glu	Gly	His	Tyr	Ser	Val	Lys	Ala	Gln	Phe	Lys	Thr	Ser	
				860						865					870
Asn	Ser	Tyr	Thr	Ala	Gly	Gly	Leu	Phe	Lys	Glu	Ser	Trp	Arg	Gly	
				875						880					885
Gly	Gly	Gly	Asp	Glu	Gly	Asp	Thr	Gly	Arg	Leu	Thr	Pro	Ser	Arg	
				890						895					900
Ser	Gln	Ile	Leu	Arg	Thr	Pro	Ser	Leu	Gly	Arg	Glu	Gly	Ala	His	
				905						910					915
Asp	Lys	Gly	Ala	Gly	Arg	Ala	Ala	Val	Ser	Asp	Glu	Leu	Arg	Gln	
				920						925					930
Trp	Tyr	Gln	Arg	Ser	Thr	Ala	Ser	His	Lys	Glu	His	Ser	Arg	Leu	
				935						940					945
Ser	His	Thr	Ser	Ser	Thr	Ser	Ser	Asp	Ser	Gly	Ser	Gln	Tyr	Ser	
				950						955					960
Thr	Ser	Ser	Gln	Ser	Thr	Phe	Val	Ala	His	Ser	Arg	Val	Thr	Arg	

# ES 2 703 714 T3

				965					970					975
Met	Pro	Gln	Met	Cys	Lys	Ala	Thr	Ser	Ala	Ala	Leu	Pro	Gln	Ser
				980					985					990
Gln	Arg	Ser	Ser	Thr	Pro	Ser	Ser	Glu	Ile	Gly	Ala	Thr	Pro	Pro
				995					1000					1005
Ser	Ser	Pro	His	His	Ile	Leu	Thr	Trp	Gln	Thr	Gly	Glu	Ala	Thr
				1010					1015					1020
Glu	Asn	Ser	Pro	Ile	Leu	Asp	Gly	Ser	Glu	Ser	Pro	Pro	His	Gln
				1025					1030					1035
Ser	Thr	Asp	Glu											

<210> 6  
 <211> 244  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

Met	Ala	Ala	Ala	Ala	Ser	Pro	Ala	Ile	Leu	Pro	Arg	Leu	Ala	Ile
				5					10					15
Leu	Pro	Tyr	Leu	Leu	Phe	Asp	Trp	Ser	Gly	Thr	Gly	Arg	Ala	Asp
				20					25					30
Ala	His	Ser	Leu	Trp	Tyr	Asn	Phe	Thr	Ile	Ile	His	Leu	Pro	Arg
				35					40					45
His	Gly	Gln	Gln	Trp	Cys	Glu	Val	Gln	Ser	Gln	Val	Asp	Gln	Lys
				50					55					60
Asn	Phe	Leu	Ser	Tyr	Asp	Cys	Gly	Ser	Asp	Lys	Val	Leu	Ser	Met
				65					70					75
Gly	His	Leu	Glu	Glu	Gln	Leu	Tyr	Ala	Thr	Asp	Ala	Trp	Gly	Lys
				80					85					90
Gln	Leu	Glu	Met	Leu	Arg	Glu	Val	Gly	Gln	Arg	Leu	Arg	Leu	Glu
				95					100					105
Leu	Ala	Asp	Thr	Glu	Leu	Glu	Asp	Phe	Thr	Pro	Ser	Gly	Pro	Leu
				110					115					120
Thr	Leu	Gln	Val	Arg	Met	Ser	Cys	Glu	Cys	Glu	Ala	Asp	Gly	Tyr
				125					130					135
Ile	Arg	Gly	Ser	Trp	Gln	Phe	Ser	Phe	Asp	Gly	Arg	Lys	Phe	Leu
				140					145					150
Leu	Phe	Asp	Ser	Asn	Asn	Arg	Lys	Trp	Thr	Val	Val	His	Ala	Gly
				155					160					165
Ala	Arg	Arg	Met	Lys	Glu	Lys	Trp	Glu	Lys	Asp	Ser	Gly	Leu	Thr
				170					175					180
Thr	Phe	Phe	Lys	Met	Val	Ser	Met	Arg	Asp	Cys	Lys	Ser	Trp	Leu
				185					190					195

Arg Asp Phe Leu Met His Arg Lys Lys Arg Leu Glu Pro Thr Ala  
200 205 210  
Pro Pro Thr Met Ala Pro Gly Leu Ala Gln Pro Lys Ala Ile Ala  
215 220 225  
Thr Thr Leu Ser Pro Trp Ser Phe Leu Ile Ile Leu Cys Phe Ile  
230 235 240

Leu Pro Gly Ile

<210> 7

<211> 536

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Glu Ile Arg Gln His Glu Trp Leu Ser Ala Ser Pro His Glu  
5 10 15  
Gly Phe Glu Gln Met Arg Leu Lys Ser Arg Pro Lys Glu Pro Ser  
20 25 30  
Pro Ser Leu Thr Arg Val Gly Ala Asn Phe Tyr Ser Ser Val Lys  
35 40 45  
Gln Gln Asp Tyr Ser Ala Ser Val Trp Leu Arg Arg Lys Asp Lys  
50 55 60  
Leu Glu His Ser Gln Gln Lys Cys Ile Val Ile Phe Ala Leu Val  
65 70 75  
Cys Cys Phe Ala Ile Leu Val Ala Leu Ile Phe Ser Ala Val Asp  
80 85 90  
Ile Met Gly Glu Asp Glu Asp Gly Leu Ser Glu Lys Asn Cys Gln  
95 100 105  
Asn Lys Cys Arg Ile Ala Leu Val Glu Asn Ile Pro Glu Gly Leu  
110 115 120  
Asn Tyr Ser Glu Asn Ala Pro Phe His Leu Ser Leu Phe Gln Gly  
125 130 135  
Trp Met Asn Leu Leu Asn Met Ala Lys Lys Ser Val Asp Ile Val  
140 145 150  
Ser Ser His Trp Asp Leu Asn His Thr His Pro Ser Ala Cys Gln  
155 160 165  
Gly Gln Arg Leu Phe Glu Lys Leu Leu Gln Leu Thr Ser Gln Asn  
170 175 180  
Ile Glu Ile Lys Leu Val Ser Asp Val Thr Ala Asp Ser Lys Val  
185 190 195  
Leu Glu Ala Leu Lys Leu Lys Gly Ala Glu Val Thr Tyr Met Asn  
200 205 210  
Met Thr Ala Tyr Asn Lys Gly Arg Leu Gln Ser Ser Phe Trp Ile  
215 220 225

# ES 2 703 714 T3

Val	Asp	Lys	Gln	His	Val	Tyr	Ile	Gly	Ser	Ala	Gly	Leu	Asp	Trp	230	235	240
Gln	Ser	Leu	Gly	Gln	Met	Lys	Glu	Leu	Gly	Val	Ile	Phe	Tyr	Asn	245	250	255
Cys	Ser	Cys	Leu	Val	Leu	Asp	Leu	Gln	Arg	Ile	Phe	Ala	Leu	Tyr	260	265	270
Ser	Ser	Leu	Lys	Phe	Lys	Ser	Arg	Val	Pro	Gln	Thr	Trp	Ser	Lys	275	280	285
Arg	Leu	Tyr	Gly	Val	Tyr	Asp	Asn	Glu	Lys	Lys	Leu	Gln	Leu	Gln	290	295	300
Leu	Asn	Glu	Thr	Lys	Ser	Gln	Ala	Phe	Val	Ser	Asn	Ser	Pro	Lys	305	310	315
Leu	Phe	Cys	Pro	Lys	Asn	Arg	Ser	Phe	Asp	Ile	Asp	Ala	Ile	Tyr	320	325	330
Ser	Val	Ile	Asp	Asp	Ala	Lys	Gln	Tyr	Val	Tyr	Ile	Ala	Val	Met	335	340	345
Asp	Tyr	Leu	Pro	Ile	Ser	Ser	Thr	Ser	Thr	Lys	Arg	Thr	Tyr	Trp	350	355	360
Pro	Asp	Leu	Asp	Ala	Lys	Ile	Arg	Glu	Ala	Leu	Val	Leu	Arg	Ser	365	370	375
Val	Arg	Val	Arg	Leu	Leu	Leu	Ser	Phe	Trp	Lys	Glu	Thr	Asp	Pro	380	385	390
Leu	Thr	Phe	Asn	Phe	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ile	Cys	Thr	Glu	395	400	405
Ile	Ala	Asn	Cys	Ser	Leu	Lys	Val	Lys	Phe	Phe	Asp	Leu	Glu	Arg	410	415	420
Glu	Asn	Ala	Cys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Lys	Asn	His	Thr	Phe	Pro	425	430	435
Arg	Leu	Asn	Arg	Asn	Lys	Tyr	Met	Val	Thr	Asp	Gly	Ala	Ala	Tyr	440	445	450
Ile	Gly	Asn	Phe	Asp	Trp	Val	Gly	Asn	Asp	Phe	Thr	Gln	Asn	Ala	455	460	465
Gly	Thr	Gly	Leu	Val	Ile	Asn	Gln	Ala	Asp	Val	Arg	Asn	Asn	Arg	470	475	480
Ser	Ile	Ile	Lys	Gln	Leu	Lys	Asp	Val	Phe	Glu	Arg	Asp	Trp	Tyr	485	490	495
Ser	Pro	Tyr	Ala	Lys	Thr	Leu	Gln	Pro	Thr	Lys	Gln	Pro	Asn	Cys	500	505	510
Ser	Ser	Leu	Phe	Lys	Leu	Lys	Pro	Leu	Ser	Asn	Lys	Thr	Ala	Thr	515	520	525
Asp	Asp	Thr	Gly	Gly	Lys	Asp	Pro	Arg	Asn	Val					530	535	

<210> 8  
 <211> 344  
 <212> PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 8

Gln	Asn	Leu	Pro	Ser	Ser	Pro	Ala	Pro	Ser	Thr	Ile	Phe	Ser	Gly	5	10	15
Gly	Phe	Arg	His	Gly	Ser	Leu	Ile	Ser	Ile	Asp	Ser	Thr	Cys	Thr	20	25	30
Glu	Met	Gly	Asn	Phe	Asp	Asn	Ala	Asn	Val	Thr	Gly	Glu	Ile	Glu	35	40	45
Phe	Ala	Ile	His	Tyr	Cys	Phe	Lys	Thr	His	Ser	Leu	Glu	Ile	Cys	50	55	60
Ile	Lys	Ala	Cys	Lys	Asn	Leu	Ala	Tyr	Gly	Glu	Glu	Lys	Lys	Lys	65	70	75
Lys	Cys	Asn	Pro	Tyr	Val	Lys	Thr	Tyr	Leu	Leu	Pro	Asp	Arg	Ser	80	85	90
Ser	Gln	Gly	Lys	Arg	Lys	Thr	Gly	Val	Gln	Arg	Asn	Thr	Val	Asp	95	100	105
Pro	Thr	Phe	Gln	Glu	Thr	Leu	Lys	Tyr	Gln	Val	Ala	Pro	Ala	Gln	110	115	120
Leu	Val	Thr	Arg	Gln	Leu	Gln	Val	Ser	Val	Trp	His	Leu	Gly	Thr	125	130	135
Leu	Ala	Arg	Arg	Val	Phe	Leu	Gly	Glu	Val	Ile	Ile	Ser	Leu	Ala	140	145	150
Thr	Trp	Asp	Phe	Glu	Asp	Ser	Thr	Thr	Gln	Ser	Phe	Arg	Trp	His	155	160	165
Pro	Leu	Arg	Ala	Lys	Ala	Glu	Lys	Tyr	Glu	Asp	Ser	Val	Pro	Gln	170	175	180
Ser	Asn	Gly	Glu	Leu	Thr	Val	Arg	Ala	Lys	Leu	Val	Leu	Pro	Ser	185	190	195
Arg	Pro	Arg	Lys	Leu	Gln	Glu	Ala	Gln	Glu	Gly	Thr	Asp	Gln	Pro	200	205	210
Ser	Leu	His	Gly	Gln	Leu	Cys	Leu	Val	Val	Leu	Gly	Ala	Lys	Asn	215	220	225
Leu	Pro	Val	Arg	Pro	Asp	Gly	Thr	Leu	Asn	Ser	Phe	Val	Lys	Gly	230	235	240
Cys	Leu	Thr	Leu	Pro	Asp	Gln	Gln	Lys	Leu	Arg	Leu	Lys	Ser	Pro	245	250	255
Val	Leu	Arg	Lys	Gln	Ala	Cys	Pro	Gln	Trp	Lys	His	Ser	Phe	Val	260	265	270



Phe Ser Gly Val Thr Pro Ala Gln Leu Arg Gln Ser Ser Leu Glu  
275 280 285  
Leu Thr Val Trp Asp Gln Ala Leu Phe Gly Met Asn Asp Arg Leu  
290 295 300  
Leu Gly Gly Thr Arg Leu Gly Ser Lys Gly Asp Thr Ala Val Gly  
305 310 315  
Gly Asp Ala Cys Ser Leu Ser Lys Leu Gln Trp Gln Lys Val Leu  
320 325 330  
Ser Ser Pro Asn Leu Trp Thr Asp Met Thr Leu Val Leu His

<210> 9  
<211> 263  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 9  
Met Phe Arg Asn Gln Tyr Asp Asn Asp Val Thr Val Trp Ser Pro  
5 10 15  
Gln Gly Arg Ile His Gln Ile Glu Tyr Ala Met Glu Ala Val Lys  
20 25 30  
Gln Gly Ser Ala Thr Val Gly Leu Lys Ser Lys Thr His Ala Val  
35 40 45  
Leu Val Ala Leu Lys Arg Ala Gln Ser Glu Leu Ala Ala His Gln  
50 55 60  
Lys Lys Ile Leu His Val Asp Asn His Ile Gly Ile Ser Ile Ala  
65 70 75  
Gly Leu Thr Ala Asp Ala Arg Leu Leu Cys Asn Phe Met Arg Gln  
80 85 90  
Glu Cys Leu Asp Ser Arg Phe Val Phe Asp Arg Pro Leu Pro Val  
95 100 105  
Ser Arg Leu Val Ser Leu Ile Gly Ser Lys Thr Gln Ile Pro Thr  
110 115 120  
Gln Arg Tyr Gly Arg Arg Pro Tyr Gly Val Gly Leu Leu Ile Ala  
125 130 135  
Gly Tyr Asp Asp Met Gly Pro His Ile Phe Gln Thr Cys Pro Ser  
140 145 150  
Ala Asn Tyr Phe Asp Cys Arg Ala Met Ser Ile Gly Ala Arg Ser  
155 160 165  
Gln Ser Ala Arg Thr Tyr Leu Glu Arg His Met Ser Glu Phe Met  
170 175 180  
Glu Cys Asn Leu Asn Glu Leu Val Lys His Gly Leu Arg Ala Leu  
185 190 195  
Arg Glu Thr Leu Pro Ala Glu Gln Asp Leu Thr Thr Lys Asn Val  
200 205 210

# ES 2 703 714 T3

Ser Ile Gly Ile Val Gly Lys Asp Leu Glu Phe Thr Ile Tyr Asp  
 215 220 225  
 Asp Asp Asp Val Ser Pro Phe Leu Glu Gly Leu Glu Glu Arg Pro  
 230 235 240  
 Gln Arg Lys Ala Gln Pro Ala Gln Pro Ala Asp Glu Pro Ala Glu  
 245 250 255  
 Lys Ala Asp Glu Pro Met Glu His  
 260

<210> 10  
 <211> 287  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 10  
 Met Lys Asp Arg Leu Ala Glu Leu Leu Asp Leu Ser Lys Gln Tyr  
 5 10 15  
 Asp Gln Gln Phe Pro Asp Gly Asp Asp Glu Phe Asp Ser Pro His  
 20 25 30  
 Glu Asp Ile Val Phe Glu Thr Asp His Ile Leu Glu Ser Leu Tyr  
 35 40 45  
 Arg Asp Ile Arg Asp Ile Gln Asp Glu Asn Gln Leu Leu Val Ala  
 50 55 60  
 Asp Val Lys Arg Leu Gly Lys Gln Asn Ala Arg Phe Leu Thr Ser  
 65 70 75  
 Met Arg Arg Leu Ser Ser Ile Lys Arg Asp Thr Asn Ser Ile Ala  
 80 85 90  
 Lys Ala Ile Lys Ala Arg Gly Glu Val Ile His Cys Lys Leu Arg  
 95 100 105  
 Ala Met Lys Glu Leu Ser Glu Ala Ala Glu Ala Gln His Gly Pro  
 110 115 120  
 His Ser Ala Val Ala Arg Ile Ser Arg Ala Gln Tyr Asn Ala Leu  
 125 130 135  
 Thr Leu Thr Phe Gln Arg Ala Met His Asp Tyr Asn Gln Ala Glu  
 140 145 150  
 Met Lys Gln Arg Asp Asn Cys Lys Ile Arg Ile Gln Arg Gln Leu  
 155 160 165  
 Glu Ile Met Gly Lys Glu Val Ser Gly Asp Gln Ile Glu Asp Met  
 170 175 180  
 Phe Glu Gln Gly Lys Trp Asp Val Phe Ser Glu Asn Leu Leu Ala  
 185 190 195  
 Asp Val Lys Gly Ala Arg Ala Ala Leu Asn Glu Ile Glu Ser Arg  
 200 205 210

# ES 2 703 714 T3

His	Arg	Glu	Leu	Leu	Arg	Leu	Glu	Ser	Arg	Ile	Arg	Asp	Val	His
				215					220					225
Glu	Leu	Phe	Leu	Gln	Met	Ala	Val	Leu	Val	Glu	Lys	Gln	Ala	Asp
				230					235					240
Thr	Leu	Asn	Val	Ile	Glu	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Thr	Val	Asp	Tyr
				245					250					255
Thr	Gly	Gln	Ala	Lys	Ala	Gln	Val	Arg	Lys	Ala	Val	Gln	Tyr	Glu
				260					265					270
Glu	Lys	Asn	Pro	Cys	Arg	Thr	Leu	Cys	Cys	Phe	Cys	Cys	Pro	Cys
				275					280					285

Leu Lys

<210> 11

<211> 244

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met	Ala	Ala	Ala	Ala	Ser	Pro	Ala	Ile	Leu	Pro	Arg	Leu	Ala	Ile
				5					10					15
Leu	Pro	Tyr	Leu	Leu	Phe	Asp	Trp	Ser	Gly	Thr	Gly	Arg	Ala	Asp
				20					25					30
Ala	His	Ser	Leu	Trp	Tyr	Asn	Phe	Thr	Ile	Ile	His	Leu	Pro	Arg
				35					40					45
His	Gly	Gln	Gln	Trp	Cys	Glu	Val	Gln	Ser	Gln	Val	Asp	Gln	Lys
				50					55					60
Asn	Phe	Leu	Ser	Tyr	Asp	Cys	Gly	Ser	Asp	Lys	Val	Leu	Ser	Met
				65					70					75
Gly	His	Leu	Glu	Glu	Gln	Leu	Tyr	Ala	Thr	Asp	Ala	Trp	Gly	Lys
				80					85					90
Gln	Leu	Glu	Met	Leu	Arg	Glu	Val	Gly	Gln	Arg	Leu	Arg	Leu	Glu
				95					100					105
Leu	Ala	Asp	Thr	Glu	Leu	Glu	Asp	Phe	Thr	Pro	Ser	Gly	Pro	Leu
				110					115					120
Thr	Leu	Gln	Val	Arg	Met	Ser	Cys	Glu	Cys	Glu	Ala	Asp	Gly	Tyr
				125					130					135
Ile	Arg	Gly	Ser	Trp	Gln	Phe	Ser	Phe	Asp	Gly	Arg	Lys	Phe	Leu
				140					145					150
Leu	Phe	Asp	Ser	Asn	Asn	Arg	Lys	Trp	Thr	Val	Val	His	Ala	Gly
				155					160					165
Ala	Arg	Arg	Met	Lys	Glu	Lys	Trp	Glu	Lys	Asp	Ser	Gly	Leu	Thr
				170					175					180
Thr	Phe	Phe	Lys	Met	Val	Ser	Met	Arg	Asp	Cys	Lys	Ser	Trp	Leu
				185					190					195

# ES 2 703 714 T3

Arg Asp Phe Leu Met His Arg Lys Lys Arg Leu Glu Pro Thr Ala  
 200 205 210  
 Pro Pro Thr Met Ala Pro Gly Leu Ala Gln Pro Lys Ala Ile Ala  
 215 220 225  
 Thr Thr Leu Ser Pro Trp Ser Phe Leu Ile Ile Leu Cys Phe Ile  
 230 235 240

Leu Pro Gly Ile

<210> 12

<211> 322

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Ser Ala Lys Ser Arg Thr Ile Gly Ile Ile Gly Ala Pro Phe Ser  
 1 5 10 15  
 Lys Gly Gln Pro Arg Gly Gly Val Glu Glu Gly Pro Thr Val Leu Arg  
 20 25 30  
 Lys Ala Gly Leu Leu Glu Lys Leu Lys Glu Gln Glu Cys Asp Val Lys  
 35 40 45  
 Asp Tyr Gly Asp Leu Pro Phe Ala Asp Ile Pro Asn Asp Ser Pro Phe  
 50 55 60  
 Gln Ile Val Lys Asn Pro Arg Ser Val Gly Lys Ala Ser Glu Gln Leu  
 65 70 75 80  
 Ala Gly Lys Val Ala Glu Val Lys Lys Asn Gly Arg Ile Ser Leu Val  
 85 90 95  
 Leu Gly Gly Asp His Ser Leu Ala Ile Gly Ser Ile Ser Gly His Ala  
 100 105 110  
 Arg Val His Pro Asp Leu Gly Val Ile Trp Val Asp Ala His Thr Asp  
 115 120 125  
 Ile Asn Thr Pro Leu Thr Thr Thr Ser Gly Asn Leu His Gly Gln Pro  
 130 135 140  
 Val Ser Phe Leu Leu Lys Glu Leu Lys Gly Lys Ile Pro Asp Val Pro  
 145 150 155 160  
 Gly Phe Ser Trp Val Thr Pro Cys Ile Ser Ala Lys Asp Ile Val Tyr  
 165 170 175  
 Ile Gly Leu Arg Asp Val Asp Pro Gly Glu His Tyr Ile Leu Lys Thr  
 180 185 190  
 Leu Gly Ile Lys Tyr Phe Ser Met Thr Glu Val Asp Arg Leu Gly Ile  
 195 200 205  
 Gly Lys Val Met Glu Glu Thr Leu Ser Tyr Leu Leu Gly Arg Lys Lys  
 210 215 220  
 Arg Pro Ile His Leu Ser Phe Asp Val Asp Gly Leu Asp Pro Ser Phe

225                      230                      235                      240  
 Thr Pro Ala Thr Gly Thr Pro Val Val Gly Gly Leu Thr Tyr Arg Glu  
                                  245                      250                      255  
 Gly Leu Tyr Ile Thr Glu Glu Ile Tyr Lys Thr Gly Leu Leu Ser Gly  
                                  260                      265                      270  
 Leu Asp Ile Met Glu Val Asn Pro Ser Leu Gly Lys Thr Pro Glu Glu  
                                  275                      280                      285  
 Val Thr Arg Thr Val Asn Thr Ala Val Ala Ile Thr Leu Ala Cys Phe  
                                  290                      295                      300  
 Gly Leu Ala Arg Glu Gly Asn His Lys Pro Ile Asp Tyr Leu Asn Pro  
                                  305                      310                      315                      320

Pro Lys

<210> 13

<211> 213

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Asp Thr Glu Arg Val Gly Asp Gly Lys Gln His Arg Arg Lys Gln  
 1                      5                      10                      15

Ser Gln Arg Leu Arg Trp Pro Cys Cys Leu Ala Leu Val Pro Asp Arg  
                                  20                      25                      30

His Pro Ser Gln Leu Ser Ser Cys Thr Leu Cys Leu Leu Ala Ala Ala  
                                  35                      40                      45

Ser Gln Trp Glu Ser Trp Ala His Phe Ser Lys Trp His Thr Glu Ala  
                                  50                      55                      60

Ser Thr Gly Thr His Leu Gly Lys Ala Lys Ala Glu Gly Leu Gly Cys  
                                  65                      70                      75                      80

Thr Val Lys Asn Thr Pro Gln Leu Ser Ile Cys Glu Pro Ser His Phe  
                                  85                      90                      95

Gly Pro Ser Phe Val His Ser Pro His Leu Leu Val Asp His Asp His  
                                  100                      105                      110

Arg Ala Gly Ala Ala Thr Gly Arg Gly Gln Ala Gly Pro Ser Arg Ala  
                                  115                      120                      125

Ser Ser Val Ser Pro Thr Phe Cys Pro Pro Thr Thr Ser His His Pro  
                                  130                      135                      140

Val Cys Ala Lys Gly Thr Asp Pro Val Leu Val Leu Gln Glu Glu Glu  
                                  145                      150                      155                      160

Gln Asp Leu Asp Gly Glu Lys Gly Pro Ser Ser Glu Gly Pro Glu Glu  
                                  165                      170                      175

Glu Asp Gly Glu Gly Phe Ser Phe Lys Tyr Ser Pro Gly Lys Leu Arg  
                                  180                      185                      190

5

10

# ES 2 703 714 T3

Gly Asn Gln Tyr Lys Lys Met Met Thr Lys Glu Glu Leu Glu Glu Glu  
195 200 205

Gln Arg Thr Glu Glu  
210

<210> 14

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Gly Glu Ala Arg Gly Lys Leu Leu Gln Leu Ile Glu Gln Gln Lys Leu  
1 5 10 15

Val Gly Leu Asn Leu Ser Pro Pro Met Ser Pro Val Gln Leu Pro Leu  
20 25 30

Arg Ala Trp Thr Glu Gly Ala Lys Arg Thr Ile Glu Val Ser Ile Pro  
35 40 45

Gly Ala Glu Ala Pro Glu Ser Ser Lys Cys Ser Thr Val Ser Pro Val  
50 55 60

Ser Gly Ile Asn Thr Arg Arg Ser Ser Gly Ala Thr Gly Asn Ser Cys  
65 70 75 80

Ser Pro Leu Asn Ala Thr Ser Gly Ser Gly Arg Phe Thr Pro Leu Asn  
85 90 95

Pro Arg Ala Lys Ile Glu Lys Gln Asn Glu Glu Gly Trp Phe Ala Leu  
100 105 110

Ser Thr His Val Ser  
115

<210> 15

<211> 1046

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Arg Gln Gly Gly Arg Pro Ser Ser Pro Gln Ala Ser Arg Ala Arg Gln  
1 5 10 15

Leu Pro Ser Ile Glu Ile Gln Gln Trp Glu Gln Asn Leu Glu Lys Phe  
20 25 30

His Met Asp Leu Phe Arg Met Arg Cys Tyr Leu Ala Ser Leu Gln Gly  
35 40 45

Gly Glu Leu Pro Asn Pro Lys Ser Leu Leu Ala Ala Ala Ser Arg Pro  
50 55 60

Ser Lys Leu Ala Leu Gly Arg Leu Gly Ile Leu Ser Val Ser Ser Phe  
65 70 75 80

His Ala Leu Val Cys Ser Arg Asp Asp Ser Ala Leu Arg Lys Arg Thr  
85 90 95

# ES 2 703 714 T3

Leu Ser Leu Thr Gln Arg Gly Arg Asn Lys Lys Gly Ile Phe Ser Ser  
 100 105 110  
 Leu Lys Gly Leu Asp Thr Leu Ala Arg Lys Gly Lys Glu Lys Arg Pro  
 115 120 125  
 Ser Ile Thr Gln Val Asp Glu Leu Leu His Ile Tyr Gly Ser Thr Val  
 130 135 140  
 Asp Gly Val Pro Arg Asp Asn Ala Trp Glu Ile Gln Thr Tyr Val His  
 145 150 155 160  
 Phe Gln Asp Asn His Gly Val Thr Val Gly Ile Lys Pro Glu His Arg  
 165 170 175  
 Val Glu Asp Ile Leu Thr Leu Ala Cys Lys Met Arg Gln Leu Glu Pro  
 180 185 190  
 Ser His Tyr Gly Leu Gln Leu Arg Lys Leu Val Asp Asp Asn Val Glu  
 195 200 205  
 Tyr Cys Ile Pro Ala Pro Tyr Glu Tyr Met Gln Gln Gln Val Tyr Asp  
 210 215 220  
 Glu Ile Glu Val Phe Pro Leu Asn Val Tyr Asp Val Gln Leu Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Thr Gly Ser Val Cys Asp Phe Gly Phe Ala Val Thr Ala Gln Val Asp  
 245 250 255  
 Glu Arg Gln His Leu Ser Arg Ile Phe Ile Ser Asp Val Leu Pro Asp  
 260 265 270  
 Gly Leu Ala Tyr Gly Glu Gly Leu Arg Lys Gly Asn Glu Ile Met Thr  
 275 280 285  
 Leu Asn Gly Glu Ala Val Ser Asp Leu Asp Leu Lys Gln Met Glu Ala  
 290 295 300  
 Leu Phe Ser Glu Lys Ser Val Gly Leu Thr Leu Ile Ala Arg Pro Pro  
 305 310 315 320  
 Asp Thr Lys Ala Thr Leu Cys Thr Ser Trp Ser Asp Ser Asp Leu Phe  
 325 330 335  
 Ser Arg Asp Gln Lys Ser Leu Leu Pro Pro Pro Asn Gln Ser Gln Leu  
 340 345 350  
 Leu Glu Glu Phe Leu Asp Asn Phe Lys Lys Asn Thr Ala Asn Asp Phe  
 355 360 365  
 Ser Asn Val Pro Asp Ile Thr Thr Gly Leu Lys Arg Ser Gln Thr Asp  
 370 375 380  
 Gly Thr Leu Asp Gln Val Ser His Arg Glu Lys Met Glu Gln Thr Phe  
 385 390 395 400  
 Arg Ser Ala Glu Gln Ile Thr Ala Leu Cys Arg Ser Phe Asn Asp Ser  
 405 410 415  
 Gln Ala Asn Gly Met Glu Gly Pro Arg Glu Asn Gln Asp Pro Pro Pro  
 420 425 430

# ES 2 703 714 T3

Arg Ser Leu Ala Arg His Leu Ser Asp Ala Asp Arg Leu Arg Lys Val  
 435 440 445  
 Ile Gln Glu Leu Val Asp Thr Glu Lys Ser Tyr Val Lys Asp Leu Ser  
 450 455 460  
 Cys Leu Phe Glu Leu Tyr Leu Glu Pro Leu Gln Asn Glu Thr Phe Leu  
 465 470 475 480  
 Thr Gln Asp Glu Met Glu Ser Leu Phe Gly Ser Leu Pro Glu Met Leu  
 485 490 495  
 Glu Phe Gln Lys Val Phe Leu Glu Thr Leu Glu Asp Gly Ile Ser Ala  
 500 505 510  
 Ser Ser Asp Phe Asn Thr Leu Glu Thr Pro Ser Gln Phe Arg Lys Leu  
 515 520 525  
 Leu Phe Ser Leu Gly Gly Ser Phe Leu Tyr Tyr Ala Asp His Phe Lys  
 530 535 540  
 Leu Tyr Ser Gly Phe Cys Ala Asn His Ile Lys Val Gln Lys Val Leu  
 545 550 555 560  
 Glu Arg Ala Lys Thr Asp Lys Ala Phe Lys Ala Phe Leu Asp Ala Arg  
 565 570 575  
 Asn Pro Thr Lys Gln His Ser Ser Thr Leu Glu Ser Tyr Leu Ile Lys  
 580 585 590  
 Pro Val Gln Arg Val Leu Lys Tyr Pro Leu Leu Leu Lys Glu Leu Val  
 595 600 605  
 Ser Leu Thr Asp Gln Glu Ser Glu Glu His Tyr His Leu Thr Glu Ala  
 610 615 620  
 Leu Lys Ala Met Glu Lys Val Ala Ser His Ile Asn Glu Met Gln Lys  
 625 630 635 640  
 Ile Tyr Glu Asp Tyr Gly Thr Val Phe Asp Gln Leu Val Ala Glu Gln  
 645 650 655  
 Ser Gly Thr Glu Lys Glu Val Thr Glu Leu Ser Met Gly Glu Leu Leu  
 660 665 670  
 Met His Ser Thr Val Ser Trp Leu Asn Pro Phe Leu Ser Leu Gly Lys  
 675 680 685  
 Ala Arg Lys Asp Leu Glu Leu Thr Val Phe Val Phe Lys Arg Ala Val  
 690 695 700  
 Ile Leu Val Tyr Lys Glu Asn Cys Lys Leu Lys Lys Lys Leu Pro Ser  
 705 710 715 720  
 Asn Ser Arg Pro Ala His Asn Ser Thr Asp Leu Asp Pro Phe Lys Phe  
 725 730 735  
 Arg Trp Leu Ile Pro Ile Ser Ala Leu Gln Val Arg Leu Gly Asn Pro  
 740 745 750  
 Ala Gly Thr Glu Asn Asn Ser Ile Trp Glu Leu Ile His Thr Lys Ser  
 755 760 765



# ES 2 703 714 T3

Glu Ile Glu Gly Arg Pro Glu Thr Ile Phe Gln Leu Cys Cys Ser Asp  
 770 775 780  
 Ser Glu Ser Lys Thr Asn Ile Val Lys Val Ile Arg Ser Ile Leu Arg  
 785 790 795 800  
 Glu Asn Phe Arg Arg His Ile Lys Cys Glu Leu Pro Leu Glu Lys Thr  
 805 810 815  
 Cys Lys Asp Arg Leu Val Pro Leu Lys Asn Arg Val Pro Val Ser Ala  
 820 825 830  
 Lys Leu Ala Ser Ser Arg Ser Leu Lys Val Leu Lys Asn Ser Ser Ser  
 835 840 845  
 Asn Glu Trp Thr Gly Glu Thr Gly Lys Gly Thr Leu Leu Asp Ser Asp  
 850 855 860  
 Glu Gly Ser Leu Ser Ser Gly Thr Gln Ser Ser Gly Cys Pro Thr Ala  
 865 870 875 880  
 Glu Gly Arg Gln Asp Ser Lys Ser Thr Ser Pro Gly Lys Tyr Pro His  
 885 890 895  
 Pro Gly Leu Ala Asp Phe Ala Asp Asn Leu Ile Lys Glu Ser Asp Ile  
 900 905 910  
 Leu Ser Asp Glu Asp Asp Asp His Arg Gln Thr Val Lys Gln Gly Ser  
 915 920 925  
 Pro Thr Lys Asp Ile Glu Ile Gln Phe Gln Arg Leu Arg Ile Ser Glu  
 930 935 940  
 Asp Pro Asp Val His Pro Glu Ala Glu Gln Gln Pro Gly Pro Glu Ser  
 945 950 955 960  
 Gly Glu Gly Gln Lys Gly Gly Glu Gln Pro Lys Leu Val Arg Gly His  
 965 970 975  
 Phe Cys Pro Ile Lys Arg Lys Ala Asn Ser Thr Lys Arg Asp Arg Gly  
 980 985 990  
 Thr Leu Leu Lys Ala Gln Ile Arg His Gln Ser Leu Asp Ser Gln Ser  
 995 1000 1005  
 Glu Asn Ala Thr Ile Asp Leu Asn Ser Val Leu Glu Arg Glu Phe  
 1010 1015 1020  
 Ser Val Gln Ser Leu Thr Ser Val Val Ser Glu Glu Cys Phe Tyr  
 1025 1030 1035  
 Glu Thr Glu Ser His Gly Lys Ser  
 1040 1045

<210> 16  
 <211> 232  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 16

# ES 2 703 714 T3

Met Glu Asp Leu Glu Glu Asp Val Arg Phe Ile Val Asp Glu Thr Leu  
1 5 10 15  
Asp Phe Gly Gly Leu Ser Pro Ser Asp Ser Arg Glu Glu Glu Asp Ile  
20 25 30  
Thr Val Leu Val Thr Pro Glu Lys Pro Leu Arg Arg Gly Leu Ser His  
35 40 45  
Arg Ser Asp Pro Asn Ala Val Ala Pro Ala Pro Gln Gly Val Arg Leu  
50 55 60  
Ser Leu Gly Pro Leu Ser Pro Glu Lys Leu Glu Glu Ile Leu Asp Glu  
65 70 75 80  
Ala Asn Arg Leu Ala Ala Gln Leu Glu Gln Cys Ala Leu Gln Asp Arg  
85 90 95  
Glu Ser Ala Gly Glu Gly Leu Gly Pro Arg Arg Val Lys Pro Ser Pro  
100 105 110  
Arg Arg Glu Thr Phe Val Leu Lys Asp Ser Pro Val Arg Asp Leu Leu  
115 120 125  
Pro Thr Val Asn Ser Leu Thr Arg Ser Thr Pro Ser Pro Ser Ser Leu  
130 135 140  
Thr Pro Arg Leu Arg Ser Asn Asp Arg Lys Gly Ser Val Arg Ala Leu  
145 150 155 160  
Arg Ala Thr Ser Gly Lys Arg Pro Ser Asn Met Lys Arg Glu Ser Pro  
165 170 175  
Thr Cys Asn Leu Phe Pro Ala Ser Lys Ser Pro Ala Ser Ser Pro Leu  
180 185 190  
Thr Arg Ser Thr Pro Pro Val Arg Gly Arg Ala Gly Pro Ser Gly Arg  
195 200 205  
Ala Ala Ala Ser Pro Pro Thr Pro Ile Arg Ser Val Leu Ala Pro Gln  
210 215 220  
Pro Ser Thr Ser Asn Ser Gln Arg  
225 230

<210> 17  
<211> 63  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 17  
Met Leu Gly Gln Ser Ile Arg Arg Phe Thr Thr Ser Val Val Arg Arg  
1 5 10 15  
Ser His Tyr Glu Glu Gly Pro Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ser Val Glu  
20 25 30  
Asn Lys Trp Ser Leu Leu Ala Lys Met Cys Leu Tyr Phe Gly Ser Ala  
35 40 45  
Phe Ala Thr Pro Phe Leu Val Val Arg His Gln Leu Leu Lys Thr

50 55 60

## REIVINDICACIONES

1. Un método *ex vivo* de caracterización fisiológica en un sujeto que comprende determinar el grado de expresión de los siguientes tres biomarcadores leptina, IL-10, y MCP-1 y, opcionalmente, uno o más de los biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en MPO, HGF, MMP-9, MMP-7, SAA, Resistina, IL-5, IL12 (p70), IL-8, IL-4, IL-7, MIF, ligando sCD40, sICAM-1, IL-13, 1-TAC, MMP-1, Eotaxina, IP-10, sVCAM-1, Adiponectina, CRP, Péptido C, MMP-3, SAP, IL-1ra, IL-15, EGF, MMP-8, IL-6, MMP-12, PAI-1, Amilina (Total), IL-1 $\alpha$ , sFSI, MIP-1 $\beta$ , SE-selectina, IL-17, GM-CSF, G-CSF, TGF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , Fractalquina, VEGF, IL-12 (p40), Sfas, IL-1 $\beta$ , IL-2, MIP-1 $\alpha$ , Insulina, GLP-1, TNF- $\alpha$ , MMP-2, MMP-13, IL-12(p40), libre, I-TAC, o una combinación de los mismos, en una muestra fisiológica del sujeto, en el que el grado de expresión de los biomarcadores es indicativo de cáncer de pulmón de células no pequeñas.
2. El método de la reivindicación 1, en el que dicho método comprende determinar el grado de expresión de al menos cuatro de dichos biomarcadores en una muestra fisiológica de dicho sujeto.
3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicho biomarcador es un polipéptido.
4. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra fisiológica es un fluido biológico.
5. El método de la reivindicación 4, en el que el fluido biológico es suero sanguíneo o plasma.
6. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que el sujeto es un mamífero.
7. El método de la reivindicación 6, en el que el mamífero es un ser humano.
8. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que el método para determinar el grado de expresión comprende realizar un inmunoensayo múltiple cuantitativo.
9. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que dicho método comprende determinar el grado de expresión de al menos cinco de dichos biomarcadores en una muestra fisiológica de dicho sujeto.
10. El método de cualquier reivindicación anterior, en el que dicho método comprende determinar el grado de expresión de al menos seis de dichos biomarcadores en una muestra fisiológica de dicho sujeto.

FIGURA 1A

NIVEL DE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN NORMAL							
Biomarcador	Prom.	D.E.	D.E.R.	Biomarcador	Prom.	D.E.	D.E.R.
sE-Selectina	-3754,00	35,15	-0,94	MMP-3	15660,06	5918,30	37,79
EGF	5015,80	4447,17	88,66	IP-10	3408,61	4279,11	125,54
IL-5	-293,76	1201,87	-409,13	IL-10	401,93	816,03	203,03
PAL-1 (total)	4650,05	1273,31	27,38	MMP-8	2673,57	1392,34	52,08
Resistina	3138,02	2234,38	71,20	MMP-2	24052,74	928,10	3,86
Leptina	8089,08	9137,49	112,96	G-CSF	-17,85	1164,65	-6525,86
sVCAM-1	1017,74	609,37	59,87	sFasL	59,40	29,11	49,00
MMP-13	0,30	6,35	2141,82	IL-8	7726,40	6653,62	86,12
SAA	1541,92	4224,24	273,96	TGF-ALFA	2521,01	2820,52	111,88
sICAM-1	-3488,15	1784,70	-51,16	IFN-gamma	347,30	1150,62	331,31
Ligando CD40	161,20	192,05	119,14	MPO	1960,51	4609,11	235,10
IL-7	-553,29	2222,61	-401,71	MIP-1alfa	2579,96	3201,87	124,11
Péptido C	8734,89	8388,22	96,03	IL-1ra	828,88	1771,02	213,66
HGF	650,01	413,44	63,61	VEGF	4791,40	5321,58	111,07
CRP	10243,98	8699,54	84,92	IL-13	664,75	2013,87	302,95
IL-1alfa	6574,13	9870,69	150,14	Insulina	1485,90	3380,72	227,52
MMP-7	309,12	88,76	28,71	IL-12(p70)	1174,46	4080,10	347,40
IL-4	2261,07	2731,85	120,82	IL-1B	778,53	2976,43	382,32
Adiponectina	24525,83	1290,90	5,26	GLP-1 (Activa)	708,76	2492,64	351,69
MMP-9	28540,58	803,64	2,82	FRACTALQUINA	916,75	2024,48	220,83
GM-CSF	103,94	973,06	936,21	IL-2	534,85	1262,10	235,97
MMP-12	-2,29	2,48	-108,31	EOTAXINA	6342,86	6613,72	104,27
IL-15	231,98	679,37	292,85	MIP-1beta	1513,50	3551,71	234,67
IL-17	1680,73	4225,28	251,40	sFas	181,43	63,29	34,88
IL-12(p40), libre	171,55	1091,36	636,16	Amitilina (Activa)	1447,02	4589,31	317,16
MIF	97,55	71,64	73,44	MMP-1	6010,22	4006,18	66,66
TNF-alfa	1185,89	3586,20	302,41	Glucagón	1869,83	4635,13	247,89
I-TAC	19,16	34,72	181,17	MCP-1	27869,05	965,91	3,47
IL-6	3557,94	5666,10	159,25	SAP	24732,42	803,37	3,25

FIGURA 1B

NIVEL DE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN DE CÁNCER DE PULMÓN							
Biomarcador	Prom.	D.E.	D.E.R.	Biomarcador	Prom.	D.E.	D.E.R.
sE-Selectina	-3710,76	26,27	-0,71	MMP-3	15470,68	5795,86	37,46
EGF	12471,39	9397,19	75,35	IP-10	5641,16	6148,52	108,99
IL-5	-947,96	859,85	-90,70	IL-10	1053,38	2430,64	230,75
PAI-1 (total)	3776,85	1098,08	29,07	MMP-8	2845,20	1305,16	45,87
Resistina	2084,83	853,26	40,93	MMP-2	23768,35	1272,05	5,35
Leptina	24,05	8538,62	35503,61	G-CSF	-209,22	896,64	-428,57
sVCAM-1	1364,62	912,59	66,88	sFasL	487,48	2434,79	499,46
MMP-13	-1,10	3,81	-345,47	IL-8	7258,97	8912,30	122,78
SAA	7712,92	10706,73	138,82	TGF- $\alpha$ LFA	1859,04	4739,54	254,95
sICAM-1	-2484,13	3305,66	-133,07	IFN- $\gamma$ gamma	248,91	1141,12	458,45
Ligando CD40	539,63	495,14	91,76	MPO	2899,33	5179,23	178,64
IL-7	-1723,03	869,90	-50,49	MIP-1alfa	4869,60	7669,88	157,51
Péptido C	10380,92	8201,68	79,01	IL-1ra	298,27	535,27	179,46
HGF	560,93	421,36	75,12	VEGF	7222,50	6074,27	84,10
CRP	20810,52	6683,21	32,11	IL-13	373,67	713,36	190,90
IL-1alfa	404,89	5992,97	1480,15	Insulina	1758,20	3177,46	180,72
MMP-7	583,63	674,48	115,57	IL-12(p70)	208,66	701,87	336,37
IL-4	422,10	1652,03	391,38	IL-1B	1278,97	3946,61	308,58
Adiponectina	24462,63	1616,93	6,61	GLP-1 (Activa)	229,15	437,88	191,09
MMP-9	27269,90	1233,41	4,52	FRACTALQUINA	279,20	747,82	267,85
GM-CSF	-188,48	771,98	-409,58	IL-2	178,31	421,41	236,34
MMP-12	-0,65	2,25	-345,94	EOTAXINA	6982,76	6113,93	87,56
IL-15	19,63	139,23	709,13	MIP-1beta	924,40	2438,49	263,79
IL-17	265,67	812,81	305,94	sFas	214,14	140,95	65,82
IL-12(p40), libre	-115,91	847,03	-730,77	Amilina (Activa)	889,30	1721,49	193,58
MIF	331,60	1019,01	307,30	MMP-1	7517,19	6016,10	80,03
TNF-alfa	379,20	644,19	169,88	Glucagón	2319,96	3302,68	142,36
I-TAC	7,90	24,12	305,44	MCP-1	27622,58	1394,00	5,05
IL-6	1581,59	3261,99	206,25	SAP	24537,83	742,40	3,03

FIGURA 1C

NIVEL DE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN DE ASMA						
Biomarcador	Prom.	D.E.	D.E.R.	Biomarcador	Prom.	S.D.
sE-Selectina	106,77	49,48	46,35	MMP-3	12561,00	6374,02
EGF	1891,44	2231,32	117,97	IP-10	2936,55	4067,24
IL-5	1652,42	2751,18	166,49	IL-10	230,17	601,55
PAI-1 (total)	2816,18	1591,94	-56,53	MMP-8	2134,40	1521,23
Resistina	1113,54	1337,70	120,13	MMP-2	24772,42	2488,88
Leptina	17523,57	8823,12	50,35	G-CSF	164,26	1467,85
sVCAM-1	3784,43	856,94	22,64	sFasL	49,41	80,27
MMP-13	3,94	4,58	116,10	IL-8	5297,59	6465,20
SAA	1415,16	1503,12	106,22	TGF- $\alpha$ FA	3565,40	4963,06
sICAM-1	5039,72	2494,41	49,49	IFN- $\gamma$ mma	66,13	170,57
Ligando CD40	703,27	459,33	65,31	MPO	2477,35	3110,70
IL-7	-634,33	1674,74	-264,02	MIP-1alfa	3104,09	3288,61
Péptido C	21354,00	5055,31	23,67	IL-1ra	573,51	893,00
HGF	904,47	455,18	50,33	VEGF	5570,03	4663,60
CRP	12052,08	8985,63	74,56	IL-13	541,10	816,76
IL-1alfa	5722,73	9910,91	173,19	Insulina	2948,06	4584,49
MMP-7	385,99	137,37	35,59	IL-12(p70)	444,58	651,36
IL-4	2366,17	4127,72	174,45	IL-1B	166,73	367,22
Adiponectina	21241,91	3183,07	14,98	GLP-1 (Activa)	273,07	539,24
MMP-9	28559,72	916,63	3,21	FRCTALQUINA	318,34	752,30
GM-CSF	574,11	1081,15	188,32	IL-2	386,20	561,42
MMP-12	-0,88	3,26	-372,85	EOTAXINA	6985,59	4047,59
IL-15	193,73	294,67	152,10	MIP--beta	550,53	1038,97
IL-17	1267,20	2096,39	165,44	sFas	238,89	184,67
IL-12(p40), libre	361,39	890,35	248,86	Amlilina (Activa)	995,40	2621,90
MIF	143,50	79,27	55,24	MMP-1	6968,82	5642,31
TNF-alfa	917,00	878,85	95,84	Glucagón	1598,53	3655,30
I-TAC	20,77	12,07	58,12	MCP-1	27601,89	2359,19
IL-6	4559,95	6199,94	135,97	SAP	24394,42	1810,34
						7,42

FIGURA 1D

CAMBIO PORCENTUAL EN LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA MEDIA									
Biomarcador	LC vs NO	AST vs NO	LC vs AST	Biomarcador	LC vs NO	AST vs NO	LC vs AST	LC vs NO	LC vs AST
sE-Selectina	-1,15	-102,84	-3600,09	MMP-3		-1,21	-19,79		-51,45
EGF	148,64	-62,29	1255,02	IP-10		65,50	-13,85		709,83
IL-5	222,70	-662,50	-104,99	IL-10		162,08	-42,73		-10,72
PAI-1 (total)	-18,78	-160,56	-222,72	MMP-8		6,42	-20,17		122,89
Resistina	-33,56	-64,51	186,59	MMP-2		-1,18	2,99		-7,54
Leptina	-99,70	116,63	-129,48	G-CSF		1072,30	-1020,42		293,76
sVCAM-1	34,08	271,85	-65,45	sFasL		720,72	-16,82		-14,38
MMP-13	-471,91	1229,05	-8,70	IL-8		-6,05	-31,44		339,52
SAA	400,22	-8,22	524,17	TGF- $\alpha$		-26,26	41,43		300,77
sICAM-1	-28,78	-244,48	-215,09	IFN- $\gamma$		-28,33	-80,96		232,69
Ligando CD40	234,76	336,27	-60,21	MPO		47,89	26,36		-218,24
IL-7	211,41	14,65	70,89	MIP-1 $\alpha$		88,75	20,32		147,13
Péptido C	18,84	144,47	-58,39	IL-1 $\alpha$		-64,02	-30,81		137,89
HGF	-13,70	39,15	-129,39	VEGF		50,74	16,25		115,00
CRP	103,15	17,65	117,23	IL-13		-43,79	-18,60		-101,85
IL-1 $\alpha$	-93,84	-12,95	-27,14	Insulina		18,33	98,40		-82,50
MMP-7	88,80	24,87	-27,90	IL-12(p70)		-82,23	-62,15		-46,85
IL-4	-81,33	4,65	-65,13	IL-1B		64,28	-78,58		10,66
Adiponectina	-0,26	-13,39	12,60	GLP-1 (Activa)		-67,67	-61,47		70,47
MMP-9	-4,45	0,07	-3,87	FRACTALQUINA		-69,54	-65,28		-43,21
GM-CSF	-281,34	452,37	-140,55	IL-2		-66,66	-27,79		14,84
MMP-12	-71,66	-61,85	-100,00	EOTAXINA		10,09	10,13		-64,76
IL-15	-91,54	-16,49	-8,38	MIP-1 $\beta$		-38,92	-63,63		7,17
IL-17	-84,19	-24,60	-94,81	sFas		18,03	31,67		-54,25
IL-12(p40), libre	-167,56	110,66	-297,38	Amilina (Activa)		-38,54	-31,21		18,55
MIF	239,94	47,11	267,31	MMP-1		25,07	15,95		-23,61
TNF- $\alpha$	-68,02	-22,67	-7,11	Glucagón		24,07	-14,51		-24,79
I-TAC	-58,79	8,37	-38,37	MCP-1		-0,88	-0,96		-0,24
IL-6	-55,55	28,16	-54,85	SAP		-0,79	-1,37		-2,51

FIGURA 1E

SIGNIFICANCIA DE LAS DIFERENCIAS DE POBLACIÓN EXPRESADAS COMO PROBABILIDAD DEL VALOR DE T DE STUDENT							
Biomarcador	LC vs NO	AST vs NO	LC vs AST	Biomarcador	LC vs NO	AST vs NO	LC vs AST
sE-Selectina	0,000	0,000	0,000	MMP-3	0,901	0,060	0,074
EGF	0,000	0,001	0,000	IP-10	0,108	0,669	0,055
IL-5	0,018	0,001	0,000	IL-10	0,169	0,368	0,087
PAI-1 (total)	0,006	0,000	0,000	MMP-8	0,624	0,164	0,061
Resistina	0,019	0,000	0,002	MMP-2	0,327	0,145	0,056
Leptina	0,001	0,000	0,000	G-CSF	0,479	0,602	0,244
sVCAM-1	0,089	0,000	0,000	sFasL	0,340	0,526	0,346
MMP-13	0,305	0,016	0,000	IL-8	0,819	0,165	0,344
SAA	0,005	0,881	0,003	TGF-ALPHA	0,514	0,325	0,186
sICAM-1	0,149	0,000	0,000	IFN-gamma	0,741	0,206	0,405
Ligando CD40	0,000	0,000	0,198	MPO	0,461	0,621	0,711
IL-7	0,009	0,877	0,003	MIP-1alfa	0,137	0,541	0,265
Péptido C	0,467	0,000	0,000	IL-1ra	0,122	0,496	0,157
HGF	0,412	0,030	0,004	VEGF	0,105	0,557	0,253
CRP	0,000	0,440	0,000	IL-13	0,459	0,764	0,408
IL-1alfa	0,005	0,744	0,016	Insulina	0,761	0,170	0,283
MMP-7	0,031	0,014	0,134	IL-12(p70)	0,206	0,354	0,191
IL-4	0,003	0,909	0,021	IL-1B	0,581	0,285	0,143
Adiponectina	0,868	0,000	0,000	GLP-1 (Activa)	0,357	0,369	0,751
MMP-9	0,000	0,933	0,000	FRACTALQUINA	0,111	0,147	0,843
GM-CSF	0,202	0,057	0,003	IL-2	0,148	0,569	0,115
MMP-12	0,009	0,067	0,760	EOTAXINA	0,699	0,660	0,998
IL-15	0,099	0,785	0,005	MIP-1beta	0,457	0,173	0,456
IL-17	0,077	0,642	0,018	sFas	0,251	0,114	0,567
IL-12(p40), libre	0,259	0,475	0,042	Amitilina (Activa)	0,575	0,630	0,866
MIF	0,215	0,024	0,335	MMP-1	0,258	0,456	0,722
TNF-alfa	0,230	0,701	0,010	Glucagón	0,690	0,806	0,462
I-TAC	0,150	0,818	0,014	MCP-1	0,429	0,570	0,967
IL-6	0,103	0,523	0,025	SAP	0,334	0,357	0,691



FIGURA 2A

NIVEL DE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN NORMAL			
Biomarcador	Prom.	D.E.	D.E.R.
Adiponectina	2339,70	1601,88	68,46
Resistina	114,63	91,26	79,61
PAI-1	366,00	424,13	115,88
sE-Selectina	63,11	49,58	78,55
sVCAM-1	1634,10	408,80	25,02
sICAM-1	3541,68	1752,76	49,49
MPO	717,62	1645,83	229,35
CRP	8839,73	6391,84	72,31
SAA	1970,35	3668,84	186,20
SAP	2160,88	597,89	27,67
Leptina	2638,03	3025,87	114,70
GLP-1	57,77	100,58	174,10
Aminina (Total)	120,65	256,04	212,21
Péptido C	5015,95	2022,03	40,31
Insulina	322,77	436,71	135,30
Sfas	49,72	183,17	368,37
sFSI	13,17	12,32	93,54
MIF	61,95	113,33	182,95
IL-1 $\beta$	23,50	11,80	50,24
IL-2	13,13	55,39	421,85
IL-1ra	22,32	24,11	108,02
IL-4	112,05	66,15	59,03
IL-5	17,40	19,03	109,38
IL-6	36,69	50,08	136,52
IL-7	14,32	5,44	37,95
TGF- $\alpha$	32,10	8,07	25,13
Fractalquina	12,69	3,15	24,80
IL-8	280,43	703,76	250,96
IL-10	12,55	3,87	30,82
IL-15	24,21	4,43	18,28
IL-17	36,44	13,75	37,74
IL-1 $\alpha$	83,74	148,45	177,27
IFN- $\gamma$	21,75	5,92	27,23
G-CSF	23,75	4,58	19,27
GM-CSF	27,98	14,45	51,65
TNF- $\alpha$	39,67	17,41	43,88
MCP-1	49,72	34,31	69,02
IL-12 (p40), libre	24,17	7,86	32,54
MIP-1 $\alpha$	39,78	27,14	68,22
MIP-1 $\beta$	20,27	9,77	48,19
VEGF	41,55	13,17	31,71

FIGURA 2B

NIVEL DE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN DE CÁNCER DE PULMÓN			
Biomarcador	Prom.	D.E.	D.E.R.
Adiponectina	2534,09	1827,31	72,11
Resistina	149,61	142,26	95,09
PAI-1	629,60	307,11	48,78
sE-Selectina	36,61	58,58	160,04
sVCAM-1	1599,09	586,93	36,70
sICAM-1	3079,69	1607,64	52,20
MPO	3000,57	2145,32	71,50
CRP	12563,08	6483,62	51,61
SAA	7173,28	7659,62	106,78
SAP	1161,51	897,26	77,25
Leptina	802,52	1210,97	150,90
GLP-1	135,12	727,35	538,29
Amlina (Total)	301,16	1096,20	363,99
Péptido C	2820,47	1931,78	68,49
Insulina	231,23	704,98	304,88
Sfas	42,69	32,34	75,77
sFSI	8,88	5,26	59,19
MIF	126,13	225,30	178,62
IL-1 $\beta$	25,60	3,06	11,94
IL-2	9,61	3,44	35,78
IL-1ra	26,67	6,50	24,39
IL-4	90,91	45,70	50,27
IL-5	14,17	4,90	34,60
IL-6	56,88	201,09	353,57
IL-7	27,30	115,37	422,52
TGF- $\alpha$	32,23	8,82	27,38
Fractalquina	13,29	3,05	22,97
IL-8	98,68	120,57	122,19
IL-10	22,46	74,90	333,47
IL-15	24,30	2,82	11,61
IL-17	50,64	39,88	78,76
IL-1 $\alpha$	48,51	23,72	48,91
IFN- $\gamma$	23,99	6,93	28,87
G-CSF	24,96	16,23	65,03
GM-CSF	28,98	3,60	12,43
TNF- $\alpha$	90,78	565,51	622,96
MCP-1	149,53	230,71	154,29
IL-12 (p40), libre	21,72	8,15	37,51
MIP-1 $\alpha$	63,94	150,25	235,00
MIP-1 $\beta$	38,30	127,37	332,54
VEGF	40,73	22,15	54,38

FIGURA 2C

NIVEL DE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN DE CÁNCER DE PULMÓN			
Biomarcador	Prom.	D.E.	D.E.R.
Adiponectina	3035,92	2008,84	66,17
Resistina	265,24	189,24	71,35
PAI-1	788,76	267,12	33,87
sE-Selectina	38,80	30,29	78,07
sVCAM-1	2988,12	948,06	31,73
sICAM-1	3466,48	1326,54	38,27
MPO	4005,47	2572,12	64,22
CRP	10609,85	6186,73	58,31
SAA	3862,88	4256,70	110,19
SAP	2558,42	654,11	25,57
Leptina	2901,26	3238,21	111,61
GLP-1	133,45	627,72	470,36
Amilina (Total)	347,48	1257,27	361,82
Péptido C	5798,84	2767,02	47,72
Insulina	493,28	1468,20	297,64
Sfas	82,05	41,68	50,80
sFSI	33,56	50,68	151,01
MIF	69,89	48,66	69,62
IL-1 $\beta$	41,58	151,82	365,11
IL-2	12,75	3,63	28,46
IL-1ra	27,03	5,07	18,78
IL-4	216,14	368,04	170,28
IL-5	42,86	89,64	209,14
IL-6	174,63	694,85	397,90
IL-7	28,25	15,68	55,53
TGF- $\alpha$	43,24	13,20	30,54
Fractalquina	16,13	3,54	21,96
IL-8	1123,79	2876,50	255,96
IL-10	15,80	3,81	24,10
IL-15	30,22	8,18	27,08
IL-17	57,59	27,56	47,86
IL-1 $\alpha$	294,98	854,12	289,55
IFN- $\gamma$	26,60	5,96	22,40
G-CSF	32,29	14,01	43,40
GM-CSF	40,62	33,59	82,70
TNF- $\alpha$	88,03	350,87	398,57
MCP-1	555,77	2390,21	430,08
IL-12 (p40), libre	29,45	8,77	29,77
MIP-1 $\alpha$	136,92	834,62	609,56
MIP-1 $\beta$	30,17	41,55	137,72
VEGF	54,31	19,95	36,73

FIGURA 2D

CAMBIO PORCENTUAL DE LA FLUORESCENCIA EN LA FLUORESCENCIA MEDIA			
Biomarcador	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC
Adiponectina	8,308023	29,756609	16,5298599
Resistina	30,52113	131,39591	43,5940182
PAI-1	72,02467	115,509824	20,1778046
sE-Selectina	-41,9987	-38,524081	5,65196398
sVCAM-1	-2,14221	82,8602657	46,4849324
sICAM-1	-13,0445	-2,1233592	11,1580584
MPO	318,1283	458,159543	25,0880246
CRP	42,12063	20,02461	-18,409577
SAA	264,0607	96,0500618	-85,697828
SAP	-46,2484	18,3969983	54,6005061
Leptina	-69,579	9,97796417	72,3390188
GLP-1	133,9041	131,013935	-1,2510585
Aminilina (Total)	149,6069	188,001524	13,3314104
Péptido C:	-43,77	15,6079318	51,3614645
Insulina	-28,3602	52,8249719	53,1230023
Sfas	-14,1487	65,0120998	47,972753
sFSI	-32,5859	154,781105	73,5403963
MIF	103,6145	12,821492	-80,474883
IL-1 $\beta$	8,95437	76,9673003	38,4324848
IL-2	-26,8184	-2,8675535	24,6579321
IL-1ra	19,49224	21,1124424	1,33776455
IL-4	-18,8655	92,8892423	57,9372345
IL-5	-18,5965	146,294659	66,9487515
IL-6	55,02707	375,999006	67,4312203
IL-7	90,62035	97,1867053	3,33001776
TGF- $\alpha$	0,411397	34,7028941	25,4571344
Fractalquina	4,789211	27,1132799	17,5623423
IL-8	-64,8117	300,737772	91,2191083
IL-10	79,03757	25,9054886	-42,199971
IL-15	0,349499	24,7932651	19,5874082
IL-17	38,98752	58,0586958	12,0658817
IL-1 $\alpha$	-42,0762	252,257187	83,5563807
IFN- $\gamma$	10,33321	22,3173905	9,79761046
G-CSF	5,06491	35,9358549	22,7099358
GM-CSF	3,606656	45,1976606	28,6444042
TNF- $\alpha$	128,8153	121,889912	-3,1211056
MCP-1	200,7569	1017,85782	73,0952475
IL-12 (p40), libre	-10,1185	21,8436008	26,2320627
MIP-1 $\alpha$	60,73545	244,225273	53,3051572
MIP-1 $\beta$	88,94775	48,82232	-26,96197
VEGF	-1,96318	30,7326781	25,0097033

FIGURA 2E

SIGNIFICANCIA DE LAS DIFERENCIAS DE POBLACIÓN EXPRESADAS COMO PROBABILIDAD DEL VALOR DE T DE STUDENT			
Biomarcador	T LC vs. NO	T AST vs. NO	T AST vs. LC
Adiponectina	0,306	0,001	0,039
Resistina	0,007	0,000	0,000
PAI-1	0,000	0,000	0,000
sE-Selectina	0,000	0,000	0,723
sVCAM-1	0,526	0,000	0,000
sICAM-1	0,014	0,700	0,043
MPO	0,000	0,000	0,001
CRP	0,000	0,022	0,016
SAA	0,000	0,000	0,000
SAP	0,000	0,000	0,000
Leptina	0,000	0,486	0,000
GLP-1	0,157	0,112	0,985
Amilina (Total)	0,032	0,019	0,755
Péptido C	0,000	0,006	0,000
Insulina	0,151	0,145	0,061
Sfas	0,647	0,072	0,000
sFSI	0,000	0,000	0,000
MIF	0,001	0,490	0,011
IL-1 $\beta$	0,037	0,111	0,204
IL-2	0,444	0,944	0,000
IL-1ra	0,035	0,046	0,632
IL-4	0,001	0,000	0,000
IL-5	0,046	0,000	0,000
IL-6	0,193	0,008	0,053
IL-7	0,130	0,000	0,933
TGF- $\alpha$	0,888	0,000	0,000
Fractalquina	0,079	0,000	0,000
IL-8	0,002	0,000	0,000
IL-10	0,075	0,000	0,357
IL-15	0,841	0,000	0,000
IL-17	0,000	0,000	0,121
IL-1 $\alpha$	0,005	0,001	0,001
IFN- $\gamma$	0,002	0,000	0,002
G-CSF	0,341	0,000	0,000
GM-CSF	0,411	0,000	0,000
TNF- $\alpha$	0,224	0,063	0,965
MCP-1	0,000	0,005	0,042
IL-12 (p40), libre	0,006	0,000	0,000
MIP-1 $\alpha$	0,034	0,117	0,302
MIP-1 $\beta$	0,058	0,002	0,524
VEGF	0,679	0,000	0,000

FIGURA 3A

NIVEL DE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN NORMAL							
Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.	Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.
Adiponectina	2259,55	1504,98	66,61	IL-17	37,60	13,52	35,95
Resistina	124,37	90,22	72,55	IL-1 $\alpha$	95,36	185,32	194,33
PAI-1 <sup>A</sup>	335,10	371,63	110,90	IFN- $\gamma$	23,30	9,28	39,81
SE-selectina	60,34	47,58	78,85	G-CSF	23,84	4,12	17,29
sVCAM-1	1753,31	513,04	29,26	GM-CSF	28,60	12,57	43,94
sICAM-1	3295,75	1574,35	47,77	TNF- $\alpha$	43,52	15,71	36,10
MPO	592,73	1503,40	253,64	MCP-1	46,39	29,47	63,51
CRP	8384,00	6292,94	75,06	IL-12 (p40)	24,93	7,26	29,11
SAA	2202,71	4017,36	182,38	MIP-1 $\alpha$	41,04	27,61	67,27
SAP	2200,71	570,75	25,93	MIP-1 $\beta$	21,28	9,86	46,35
Leptina <sup>1</sup>	2204,67	2771,37	125,70	VEGF	40,80	11,45	28,07
GLP-1	56,21	102,46	182,27	IL12 (p70)	7,66	36,69	479,00
Amilina (Total)	142,47	339,44	238,25	IL-13	11,41	57,04	499,86
Péptido C	4748,58	1971,09	41,51	MMP-2	155,73	439,49	282,21
Insulina	278,12	424,50	152,63	MMP-1	103,52	179,41	173,31
Sfas	58,81	148,38	252,31	MMP-3	6668,81	2442,77	36,63
sFSI	15,13	16,89	111,59	Eotaxina	196,78	208,46	105,94
MIF	52,08	112,39	215,81	Leptina <sup>2</sup>	3767,80	3885,08	103,11
IL-1 $\beta$	23,71	9,52	40,16	IP-10	543,43	820,15	150,92
IL-2	12,26	44,02	358,99	MMP-9	1090,51	1599,16	146,64
IL-1ra	23,11	19,35	83,77	MMP-13	9,95	35,67	358,67
IL-4	114,39	72,33	63,23	PAI-1 <sup>B</sup>	38,94	98,35	252,58
IL-5	18,37	18,35	99,90	I-TAC	30,16	154,83	513,40
IL-6	40,99	56,56	137,98	MMP-12	12,41	27,69	223,09
IL-7	15,82	6,61	41,79	HGF	206,22	619,73	300,52
TGF- $\alpha$	31,46	8,00	25,44	MMP-7	1004,07	577,62	57,53
Fractalquina	13,36	3,35	25,09	EGF	30,91	49,02	158,60
IL-8	239,47	629,22	262,76	Ligando sCD40	155,50	434,04	279,12
IL-10	13,06	3,63	27,82	MMP-8	70,26	318,85	453,80
IL-15	24,53	4,27	17,42				

FIGURA 3B

NIVEL DE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN DE CÁNCER DE PULMÓN							
Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.	Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.
Adiponectina	3563,76	2288,94	64,23	IL-17	46,36	29,90	64,51
Resistina	191,29	136,17	71,19	IL-1 $\alpha$	122,68	394,79	321,80
PAI-1 <sup>A</sup>	787,03	389,14	49,44	IFN- $\gamma$	28,31	9,99	35,29
SE-selectina	41,71	45,85	109,94	G-CSF	29,55	19,35	65,51
sVCAM-1	1422,20	548,56	38,57	GM-CSF	33,26	10,06	30,23
sICAM-1	3121,73	1440,47	46,14	TNF- $\alpha$	75,33	359,82	477,69
MPO	2188,38	1952,85	89,24	MCP-1	183,83	210,11	114,29
CRP	12951,79	5490,37	42,39	IL-12 (p40)	26,01	8,07	31,01
SAA	7383,07	6685,22	90,55	MIP-1 $\alpha$	53,41	97,52	182,57
SAP	1663,82	907,73	54,56	MIP-1 $\beta$	33,74	81,49	241,55
Leptina <sup>1</sup>	1441,00	1806,76	125,38	VEGF	43,93	17,22	39,19
GLP-1	130,29	700,99	538,03	IL-12(p70)	46,82	92,35	197,24
Amilina (Total)	337,43	1028,44	304,79	IL-13	401,00	520,85	129,89
Péptido C	3431,59	2603,38	75,87	MMP-2	165,31	320,62	193,95
Insulina	373,06	777,90	208,52	MMP-1	744,40	766,38	102,95
Sfas	68,60	41,26	60,15	MMP-3	8137,21	3111,85	38,24
sFSI	18,15	58,41	321,91	Eotaxina	818,65	576,64	70,44
MIF	76,00	155,45	204,54	Leptina <sup>2</sup>	3214,92	3305,20	102,81
IL-1 $\beta$	27,08	4,32	15,94	IP-10	1846,73	1381,81	74,82
IL-2	11,66	5,89	50,57	MMP-9	3141,11	2616,52	83,30
IL-1ra	29,38	9,12	31,04	MMP-13	21,06	189,11	898,16
IL-4	154,43	214,60	138,96	PAI-1 <sup>B</sup>	268,11	201,13	75,02
IL-5	26,12	43,27	165,65	I-TAC	429,48	315,35	73,43
IL-6	74,67	185,61	248,58	MMP-12	32,74	168,74	515,37
IL-7	23,67	73,58	310,88	HGF	678,43	787,38	116,06
TGF- $\alpha$	37,56	12,62	33,59	MMP-7	2070,90	1166,98	56,35
Fractalquina	15,27	4,37	28,58	EGF	455,13	462,40	101,60
IL-8	168,26	286,40	170,21	Ligando sCD40	120,25	367,11	305,30
IL-10	20,28	47,88	236,16	MMP-8	284,02	494,63	174,15
IL-15	28,90	7,04	24,37				

FIGURA 3C

NIVEL DE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN DE ASMA							
Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.	Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.
Adiponectina	2963,37	1855,21	62,60	IL-17	48,31	24,48	50,68
Resistina	290,12	347,80	119,88	IL-1 $\alpha$	250,35	734,45	293,38
PAI-1 <sup>A</sup>	791,20	259,58	32,81	IFN- $\gamma$	27,57	6,28	22,79
SE-selectina	37,42	26,25	70,14	G-CSF	27,42	12,61	45,98
sVCAM-1	2580,30	1000,17	38,76	GM-CSF	35,60	26,94	75,67
sICAM-1	3202,40	1322,66	41,30	TNF- $\alpha$	69,25	272,27	393,15
MPO	3799,80	2433,44	64,04	MCP-1	436,56	1969,47	451,13
CRP	10529,32	5894,42	55,98	IL-12 (p40)	26,81	8,15	30,41
SAA	3637,04	3965,44	109,03	MIP-1 $\alpha$	97,63	647,11	662,84
SAP	2336,72	646,89	27,68	MIP-1 $\beta$	26,41	32,51	123,10
Leptina <sup>1</sup>	3009,58	2925,20	97,20	VEGF	46,98	18,08	38,48
GLP-1	106,06	513,75	484,39	IL12 (p70)	32,48	54,69	168,40
Amilina (Total)	274,00	1007,69	367,77	IL-13	297,79	362,17	121,62
Péptido C	5509,05	2653,46	48,17	MMP-2	184,87	248,32	134,32
Insulina	407,57	1178,79	289,22	MMP-1	192,84	280,81	145,61
Sfas	76,93	40,19	52,24	MMP-3	6150,32	2828,47	45,99
sFSI	31,20	48,27	154,71	Eotaxina	652,21	484,14	74,23
MIF	61,77	80,34	130,06	Leptina <sup>2</sup>	4322,85	3756,93	86,91
IL-1 $\beta$	34,22	117,74	344,13	IP-10	1575,99	1241,02	78,75
IL-2	12,75	3,38	26,52	MMP-9	4097,20	2679,44	65,40
IL-1ra	26,25	5,19	19,76	MMP-13	9,37	38,54	411,12
IL-4	190,65	318,74	167,19	PAI-1 <sup>B</sup>	461,47	358,67	77,72
IL-5	36,72	75,10	204,50	I-TAC	783,04	637,12	81,36
IL-6	132,01	548,69	415,63	MMP-12	20,79	42,60	204,89
IL-7	23,30	13,78	59,16	HGF	1381,06	921,98	66,76
TGF- $\alpha$	38,36	16,97	44,25	MMP-7	487,07	493,70	101,36
Fractalquina	15,87	3,41	21,51	EGF	419,64	417,55	99,50
IL-8	829,39	2332,42	281,22	Ligando sCD40	175,32	259,04	147,75
IL-10	15,64	4,29	27,42	MMP-8	140,35	889,83	634,00
IL-15	27,01	7,96	29,47				



FIGURA 3D

CAMBIO PORCENTUAL EN LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA MEDIA							
Biomarcador	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC	Biomarcador	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC
Adiponectina	31,15	57,72	-20,26	IL-17	28,48	23,29	4,04
Rexistina	133,28	53,81	34,07	IL-1 $\alpha$	162,52	28,65	51,00
PAI-1 <sup>A</sup>	136,11	134,86	0,53	IFN- $\gamma$	18,31	21,46	-2,67
SE-selectina	-37,99	-30,88	-11,46	G-CSF	15,02	23,95	-7,76
sVCAM-1	47,17	-18,89	44,88	GM-CSF	24,45	16,28	6,57
sICAM-1	-2,83	-5,28	2,52	TNF- $\alpha$	59,14	73,10	-8,77
MPO	541,07	269,21	42,41	MCP-1	841,00	296,25	57,89
CRP	25,59	54,48	-23,01	IL-12 (p40)	7,53	4,30	3,00
SAA	65,12	235,18	-103,00	MIP-1 $\alpha$	137,86	30,14	45,29
SAP	6,18	-24,40	28,80	MIP-1 $\beta$	24,09	58,53	-27,75
Leptina <sup>1</sup>	36,51	-34,64	52,12	VEGF	15,13	7,67	6,48
GLP-1	88,68	131,77	-22,84	IL-12 (p70)	324,00	511,21	-44,15
Aminina (Total)	92,32	136,84	-23,15	IL-13	2509,42	3413,77	-34,66
Péptido C	16,01	-27,73	37,71	MMP-2	18,71	6,15	10,58
Insulina	46,55	34,14	8,47	MMP-1	86,29	619,10	-286,01
Sfas	30,81	16,64	10,83	MMP-3	-7,77	22,02	-32,31
sFSI	106,17	19,89	41,85	Eotaxina	231,44	316,02	-25,52
MIF	18,62	45,93	-23,03	Leptina <sup>2</sup>	14,73	-14,67	25,63
IL-1 $\beta$	44,28	14,18	20,86	IP-10	190,01	239,83	-17,18
IL-2	3,97	-4,95	8,58	MMP-9	275,71	188,04	23,34
IL-1ra	13,62	27,16	-11,92	MMP-13	-5,75	111,71	-124,61
IL-4	66,67	35,00	19,00	PAI-1 <sup>B</sup>	1085,19	588,59	41,90
IL-5	99,90	42,20	28,87	I-TAC	2496,41	1324,07	45,15
IL-6	222,04	82,15	43,44	MMP-12	67,51	163,78	-57,47
IL-7	47,25	49,61	-1,60	HGF	569,70	228,98	50,88
TGF- $\alpha$	21,95	19,41	2,08	MMP-7	-51,49	106,25	-325,18
Fractalquina	18,84	14,34	3,78	EGF	1257,75	1372,57	-8,46
IL-8	246,35	-29,74	79,71	Ligando sCD40	12,74	-22,67	31,41
IL-10	19,70	55,21	-29,66	MMP-8	99,75	304,23	-102,36
IL-15	10,11	17,84	-7,02				

FIGURA 3E

SIGNIFICANCIA DE LAS DIFERENCIAS DE POBLACIÓN EXPRESADA CON LA PROBABILIDAD DEL VALOR DE T DE STUDENT									
Biomarcador	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC	Biomarcador	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC	T AST vs. LC	T AST vs. LC
Adiponectina	0,000	0,000	0,002	IL-17	0,000	0,000	0,000	0,000	0,449
Resistina	0,000	0,000	0,000	IL-1 $\alpha$	0,001	0,279	0,000	0,000	0,009
PAI-1 <sup>A</sup>	0,000	0,000	0,896	IPN- $\gamma$	0,000	0,000	0,000	0,000	0,367
SE-selectina	0,000	0,000	0,246	G-CSF	0,000	0,000	0,000	0,000	0,181
sVCAM-1	0,000	0,000	0,000	GM-CSF	0,000	0,000	0,000	0,000	0,146
sICAM-1	0,508	0,143	0,529	TNF- $\alpha$	0,110	0,134	0,000	0,000	0,842
MPO	0,000	0,000	0,000	MCP-1	0,001	0,000	0,000	0,000	0,016
CRP	0,000	0,000	0,000	IL-12 (p40)	0,010	0,000	0,000	0,000	0,277
SAA	0,000	0,000	0,000	MIP-1 $\alpha$	0,139	0,037	0,000	0,000	0,205
SAP	0,018	0,000	0,000	MIP-1 $\beta$	0,013	0,010	0,000	0,000	0,246
Leptina <sup>1</sup>	0,003	0,000	0,000	VEGF	0,000	0,008	0,000	0,000	0,037
GLP-1	0,111	0,000	0,681	IL12 (p70)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,055
Amlina (Total)	0,042	0,002	0,497	IL-13	0,000	0,000	0,000	0,000	0,017
Péptido C	0,000	0,000	0,000	MMP-2	0,417	0,749	0,000	0,000	0,473
Insulina	0,000	0,000	0,685	MMP-1	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Sfas	0,110	0,232	0,026	MMP-3	0,036	0,000	0,000	0,000	0,000
sFSI	0,000	0,397	0,010	Eotaxina	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001
MIF	0,314	0,029	0,250	Leptina <sup>2</sup>	0,129	0,000	0,000	0,000	0,000
IL-1 $\beta$	0,133	0,000	0,251	IP-10	0,000	0,000	0,000	0,000	0,027
IL-2	0,882	0,796	0,021	MMP-9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
IL-1ra	0,033	0,000	0,000	MMP-13	0,870	0,326	0,000	0,000	0,413
IL-4	0,000	0,003	0,119	PAI-1 <sup>B</sup>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
IL-5	0,000	0,005	0,038	I-TAC	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
IL-6	0,005	0,003	0,024	MMP-12	0,010	0,044	0,000	0,000	0,350
IL-7	0,000	0,000	0,946	HGF	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
TGF- $\alpha$	0,000	0,000	0,539	MMP-7	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Fractalkina	0,000	0,000	0,107	EGF	0,000	0,000	0,000	0,000	0,386
IL-8	0,000	0,056	0,000	Ligando sCD40	0,580	0,263	0,000	0,000	0,000
IL-10	0,000	0,011	0,195	MMP-8	0,224	0,000	0,000	0,000	0,016
IL-15	0,000	0,000	0,005						

FIGURA 4A

INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN FEMENINA NORMAL							
Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.	Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.
Adiponectina	2116,17	1225,14	57,89	IL-17	41,58	12,84	30,88
Resistina	158,01	95,09	60,18	IL-1 $\alpha$	83,31	155,36	186,48
PAI-1 <sup>A</sup>	499,52	438,77	87,84	IFN- $\gamma$	26,73	11,79	44,13
SE-selectina	75,37	56,07	74,40	G-CSF	26,24	3,43	13,09
sVCAM-1	1658,49	448,12	27,02	GM-CSF	30,93	4,43	14,32
sICAM-1	3520,37	1512,81	42,97	TNF- $\alpha$	54,88	13,94	25,40
MPO	1269,64	2084,74	164,20	MCP-1	59,33	39,47	66,53
CRP	7532,14	5561,16	73,83	IL-12 (p40)	27,09	6,13	22,64
SAA	1773,59	3197,93	180,31	MIP-1 $\alpha$	50,13	39,77	79,34
SAP	2238,83	555,16	24,80	MIP-1 $\beta$	26,92	11,02	40,96
Leptina <sup>1</sup>	860,83	1311,22	152,32	VEGF	43,79	9,56	21,83
GLP-1	54,12	99,58	184,01	IL-12(p70)	7,87	11,21	142,41
Amilina (Total)	161,50	469,30	290,59	IL-13	27,17	74,25	273,33
Péptido C	4048,15	1725,03	42,61	MMP-2	132,15	148,40	112,30
Insulina	287,45	463,63	161,29	MMP-1	182,66	242,24	132,62
Sfas	63,98	42,36	66,21	MMP-3	7467,26	2419,60	32,40
sFSI	13,35	10,94	81,94	Eotaxina	289,67	253,39	87,48
MIF	105,73	157,68	149,14	Leptina <sup>2</sup>	2169,69	2831,50	130,50
IL-1 $\beta$	26,63	13,82	51,90	IP-10	452,58	410,35	90,67
IL-2	11,04	2,32	21,05	MMP-9	1713,45	2162,04	126,18
IL-1ra	24,48	3,85	15,71	MMP-13	14,07	51,00	362,52
IL-4	105,32	60,09	57,05	PAI-1 <sup>B</sup>	66,22	113,55	171,47
IL-5	18,93	19,27	101,80	I-TAC	92,89	207,98	223,91
IL-6	43,44	57,12	131,50	MMP-12	15,55	36,33	233,59
IL-7	17,80	6,28	35,26	HGF	538,75	846,22	157,07
TGF- $\alpha$	34,76	7,54	21,70	MMP-7	1163,17	547,69	47,09
Fractalquina	14,96	2,95	19,71	EGF	48,56	64,54	132,92
IL-8	401,98	915,65	227,79	Ligando sCD40	139,86	213,56	152,69
IL-10	14,76	3,07	20,81	MMP-8	222,46	446,02	200,50
IL-15	26,97	3,76	13,93				

FIGURA 4B

INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN FEMENINA CON CÁNCER DE PULMÓN							
Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.	Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.
Adiponectina	4041,07	2456,96	60,80	IL-17	45,15	20,95	46,40
Resistina	165,14	104,34	63,18	IL-1 $\alpha$	101,95	454,84	446,12
PAI-1 <sup>A</sup>	680,06	281,74	41,43	IFN- $\gamma$	29,47	10,86	36,86
SE-selectina	39,28	24,76	63,02	G-CSF	28,03	7,27	25,95
sVCAM-1	1486,20	580,24	39,04	GM-CSF	33,00	6,80	20,61
sICAM-1	3129,94	1388,46	44,36	TNF- $\alpha$	113,63	639,16	562,50
MPO	2236,00	2021,46	90,41	MCP-1	175,20	224,24	127,99
CRP	12373,56	6171,04	49,87	IL-12 (p40)	25,63	9,73	37,96
SAA	6407,43	6756,26	105,44	MIP-1 $\alpha$	67,31	169,37	251,61
SAP	1610,90	912,77	56,66	MIP-1 $\beta$	41,90	143,28	341,91
Leptina <sup>1</sup>	1836,07	2086,83	113,66	VEGF	41,74	11,81	28,30
GLP-1	112,59	751,23	667,22	IL-12(p70)	58,24	142,89	245,35
Amilina (Total)	252,51	919,35	364,09	IL-13	410,97	510,37	124,18
Péptido C	3270,49	2492,50	76,21	MMP-2	139,64	205,55	147,20
Insulina	338,74	801,56	236,63	MMP-1	602,07	546,07	90,70
Sfas	64,72	36,09	55,76	MMP-3	7690,73	3309,64	43,03
sFSI	13,51	21,88	161,99	Eotaxina	814,32	573,07	70,37
MIF	55,10	97,46	176,88	Leptina <sup>2</sup>	3933,88	3864,56	98,24
IL-1 $\beta$	27,70	4,44	16,03	IP-10	1631,25	1066,13	65,36
IL-2	12,03	5,77	47,98	MMP-9	3423,98	2497,43	72,94
IL-1ra	29,50	8,33	28,23	MMP-13	11,66	33,41	286,54
IL-4	130,02	173,21	133,21	PAI-1 <sup>B</sup>	244,76	206,20	84,24
IL-5	22,15	44,14	199,26	I-TAC	387,53	314,80	81,23
IL-6	70,54	257,76	365,41	MMP-12	24,93	36,33	145,74
IL-7	31,77	130,07	409,42	HGF	537,31	620,75	115,53
TGF- $\alpha$	36,97	12,35	33,42	MMP-7	2122,99	1114,85	52,51
Fractalquina	15,30	4,82	31,48	EGF	422,32	483,79	114,56
IL-8	126,83	168,86	133,13	Ligando sCD40	99,65	261,62	262,55
IL-10	27,03	84,44	312,39	MMP-8	247,64	364,87	147,34
IL-15	28,91	6,61	22,86				

FIGURA 4C

NIVEL DE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN FEMENINA CON ASMA							
Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.	Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.
Adiponectina	2944,64	1614,58	54,83	IL-17	43,39	21,49	49,53
Resistina	332,29	416,68	125,40	IL-1 $\alpha$	164,86	441,25	267,64
PAI-1 <sup>A</sup>	841,92	266,60	31,67	IFN- $\gamma$	27,88	6,03	21,64
SE-selectina	36,85	25,26	68,56	G-CSF	21,06	4,35	20,67
sVCAM-1	2435,16	971,17	39,88	GM-CSF	28,29	5,43	19,20
sICAM-1	3084,39	1425,90	46,23	TNF- $\alpha$	43,88	8,91	20,30
MPO	4056,85	2406,72	59,32	MCP-1	337,96	1126,34	333,28
CRP	11504,22	6148,46	53,45	IL-12 (p40)	23,53	5,49	23,34
SAA	3764,05	3808,32	101,18	MIP-1 $\alpha$	47,70	29,11	61,04
SAP	2216,83	576,86	26,02	MIP-1 $\beta$	22,11	6,60	29,87
Leptina <sup>1</sup>	4148,56	3054,11	73,62	VEGF	40,46	9,69	23,95
GLP-1	153,82	647,05	420,66	IL-12(p70)	30,32	53,08	175,08
Amylina (Total)	377,66	1265,49	335,09	IL-13	307,87	373,66	121,37
Péptido C	5897,41	2865,27	48,59	MMP-2	222,30	297,87	134,00
Insulina	521,74	1464,79	280,75	MMP-1	239,58	326,58	136,31
Sfas	88,02	45,72	51,94	MMP-3	6158,26	2312,49	37,55
sFSI	26,67	43,10	161,59	Eotaxina	676,90	441,51	65,23
MIF	50,56	92,56	183,07	Leptina <sup>2</sup>	5870,26	3702,57	63,07
IL-1 $\beta$	23,81	4,81	20,19	IP-10	1698,22	1212,85	71,42
IL-2	12,46	3,21	25,76	MMP-9	4522,52	2746,21	60,72
IL-1ra	26,42	5,68	21,51	MMP-13	11,59	48,42	417,84
IL-4	147,54	195,73	132,66	PAI-1 <sup>B</sup>	512,32	379,29	74,03
IL-5	27,72	42,32	152,66	I-TAC	890,86	677,56	76,06
IL-6	69,69	142,44	204,39	MMP-12	24,82	51,96	209,35
IL-7	18,13	7,94	43,80	HGF	1549,14	858,93	55,45
TGF- $\alpha$	32,08	15,94	49,69	MMP-7	517,14	462,20	89,38
Fractalquina	15,25	2,85	18,70	EGF	405,07	357,97	88,37
IL-8	704,24	1718,95	244,09	Ligando sCD40	213,58	312,95	146,52
IL-10	14,95	4,15	27,78	MMP-8	192,74	1107,98	574,85
IL-15	22,54	4,34	19,27				

FIGURA 4D

CAMBIO PORCENTUAL EN LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA MEDIA EN LA POBLACIÓN FEMENINA							
Biomarcador	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC	Biomarcador	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC
Adiponectina	39,15	90,96	-37,23	IL-17	4,37	8,59	-4,04
Resistina	110,29	4,51	50,30	IL-1 $\alpha$	97,89	22,38	38,16
PAI-1 <sup>A</sup>	68,55	36,14	19,23	IFN- $\gamma$	4,32	10,26	-6,50
SE-selectina	-51,10	-47,88	-6,59	G-CSF	-19,75	6,81	-33,10
sVCAM-1	46,83	-10,39	38,97	GM-CSF	-8,54	6,71	-16,67
sICAM-1	-12,38	-11,09	-1,48	TNF- $\alpha$	-20,04	107,06	-158,93
MPO	219,53	76,11	44,88	MCP-1	-469,66	195,31	48,16
CRP	52,74	64,28	-7,56	IL-12 (p40)	-13,17	-5,40	-8,95
SAA	112,23	261,27	-70,23	MIP-1 $\alpha$	-4,86	34,27	-41,12
SAP	-0,98	-28,05	27,33	MIP-1 $\beta$	-17,86	55,68	-39,54
Leptina <sup>1</sup>	381,92	113,29	55,74	VEGF	-7,61	-4,67	-3,18
GLP-1	184,22	108,05	26,80	IL-12(p70)	285,01	639,61	-92,10
Amilina (Total)	133,85	56,35	33,14	IL-13	1033,27	1412,81	-33,49
Peptido-C	45,68	-19,21	44,54	MMP-2	68,22	5,67	37,18
Insulina	31,51	17,85	35,07	MMP-1	31,16	229,61	-151,30
Sfas	37,56	1,15	26,47	MMP-3	-17,53	2,99	-24,88
sFSI	99,73	1,15	49,36	Eotaxina	133,68	181,12	-20,30
MIF	-52,18	-47,89	-8,98	Leptina <sup>2</sup>	170,56	81,31	32,99
IL-1 $\beta$	-10,60	3,99	-16,33	IP-10	275,23	260,44	3,94
IL-2	12,92	3,48	3,48	MMP-9	163,94	99,83	24,29
IL-1ra	7,92	20,47	-11,63	MMP-13	-17,64	-17,11	-0,64
IL-4	40,08	23,45	11,87	PAI-1 <sup>B</sup>	673,63	269,60	52,23
IL-5	46,45	17,02	20,10	I-TAC	859,07	317,20	56,50
IL-6	60,40	62,39	-1,22	MMP-12	59,60	60,26	-0,42
IL-7	1,86	78,45	-75,19	HGF	187,55	-0,27	65,32
TGF- $\alpha$	57,51	6,57	-15,26	MMP-7	-55,54	82,52	-310,52
Fractalquina	1,99	2,30	-0,31	EGF	734,23	769,75	-4,26
IL-8	75,19	-68,45	81,99	ligando sCD40	52,72	-28,75	53,35
IL-10	1,34	83,17	-80,75	MMP-8	-13,36	11,32	-28,48
IL-15	-16,41	7,20	-28,25				

FIGURA 4E

SIGNIFICANCIA DE DIFERENCIAS DE POBLACIÓN EXPRESADA COMO PROBABILIDAD DEL VALOR DE T DE STUDENT PARA POBLACIONES FEMENINAS							
Biomarcador	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC	Biomarcador	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC
Adiponectina	0,000	0,000	0,000	IL-17	0,429	0,113	0,768
Resistina	0,000	0,583	0,000	IL-1 $\alpha$	0,057	0,670	0,010
PAI-1 <sup>A</sup>	0,000	0,000	0,078	IFN- $\gamma$	0,354	0,063	0,059
SE-selectina	0,000	0,000	0,179	G-CSF	0,000	0,016	0,150
sVCAM-1	0,000	0,011	0,000	GM-CSF	0,000	0,006	0,253
sICAM-1	0,025	0,040	0,658	TNF- $\alpha$	0,000	0,311	0,451
MPO	0,000	0,000	0,000	MCP-1	0,007	0,000	0,148
CRP	0,000	0,000	0,000	IL-12 (p40)	0,000	0,166	0,553
SAA	0,000	0,000	0,000	MIP-1 $\alpha$	0,596	0,277	0,208
SAP	0,767	0,000	0,000	MIP-1 $\beta$	0,000	0,251	0,098
Leptina <sup>1</sup>	0,000	0,000	0,000	VEGF	0,009	0,144	0,163
GLP-1	0,024	0,395	0,248	IL-12(p70)	0,000	0,000	0,142
Aminina (Total)	0,030	0,335	0,147	IL-13	0,000	0,000	0,075
Péptido C	0,000	0,006	0,000	MMP-2	0,003	0,747	0,564
Insulina	0,025	0,545	0,608	MMP-1	0,129	0,000	0,000
Sfas	0,000	0,886	0,797	MMP-3	0,000	0,553	0,000
sFSI	0,001	0,945	0,017	Eotaxina	0,000	0,000	0,007
MIF	0,001	0,004	0,303	Leptina <sup>2</sup>	0,000	0,000	0,021
IL-1 $\beta$	0,041	0,433	0,278	IP-10	0,000	0,000	0,001
IL-2	0,000	0,031	0,136	MMP-9	0,000	0,000	0,003
IL-1ra	0,002	0,000	0,000	MMP-13	0,704	0,671	0,416
IL-4	0,024	0,140	0,147	PAI-1 <sup>B</sup>	0,000	0,000	0,000
IL-5	0,039	0,463	0,093	I-TAC	0,000	0,000	0,000
IL-6	0,032	0,259	0,046	MMP-12	0,113	0,049	0,380
IL-7	0,723	0,237	0,798	HGF	0,000	0,988	0,000
TGF- $\alpha$	0,097	0,056	0,724	MMP-7	0,000	0,000	0,000
Fractalkina	0,435	0,505	0,631	EGF	0,000	0,000	0,690
IL-8	0,091	0,002	0,001	Ligando sCD40	0,035	0,196	0,106
IL-10	0,677	0,110	0,000	MMP-8	0,785	0,637	0,000
IL-15	0,000	0,006	0,001				

FIGURA 5A

INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN MASCULINA NORMAL							
Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.	Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.
Adiponectina	2375,01	1677,13	70,62	IL-17	34,68	13,33	38,44
Resistina	99,39	78,12	78,60	IL-1 $\alpha$	104,49	205,17	196,36
PAI-1 <sup>A</sup>	213,37	254,21	119,14	IFN- $\gamma$	20,78	5,73	27,58
SE-selectina	49,28	36,75	74,57	G-CSF	22,05	3,68	16,68
sVCAM-1	1822,54	548,47	30,09	GM-CSF	26,91	15,97	59,33
sICAM-1	3128,49	1607,19	51,37	TNF- $\alpha$	35,13	11,03	31,38
MPO	95,40	396,70	415,85	MCP-1	36,83	12,40	33,66
CRP	8947,58	6700,43	74,89	IL-12 (p40)	23,35	7,64	32,74
SAA	2444,04	4420,98	180,89	MIP-1 $\alpha$	34,36	7,76	22,58
SAP	2170,66	583,20	26,87	MIP-1 $\beta$	17,13	6,29	36,73
Leptina <sup>1</sup>	3159,85	3108,95	98,39	VEGF	38,60	12,27	31,79
GLP-1	57,97	105,08	181,26	IL-12(p70)	7,53	47,57	631,42
Amilina (Total)	127,91	196,50	153,63	IL-13	-0,07	36,12	-48855,51
Péptido C	5243,25	1975,58	37,68	MMP-2	173,98	566,49	325,61
Insulina	269,95	395,42	146,48	MMP-1	45,54	70,31	154,37
Sfas	54,83	192,79	351,58	MMP-3	6075,64	2300,75	37,87
sFSI	16,47	20,16	122,40	Eotaxina	127,35	132,34	103,92
MIF	12,66	6,60	52,09	Leptina <sup>2</sup>	4899,58	4110,65	83,90
IL-1 $\beta$	21,56	2,60	12,05	IP-10	612,33	1020,53	166,66
IL-2	13,17	58,19	441,69	MMP-9	635,66	724,02	113,90
IL-1ra	22,06	25,34	114,88	MMP-13	6,92	16,91	244,36
IL-4	121,09	79,91	65,99	PAI-1 <sup>B</sup>	13,51	73,47	543,75
IL-5	17,97	17,75	98,78	I-TAC	-15,62	70,30	-450,19
IL-6	-39,17	-56,42	144,04	MMP-12	-10,06	-18,84	187,30
IL-7	14,36	6,51	45,31	HGF	-38,01	32,84	-86,39
TGF- $\alpha$	29,04	7,49	25,78	MMP-7	892,29	570,49	63,94
Fractalquina	12,16	3,14	25,82	EGF	17,96	27,01	150,43
IL-8	120,31	200,43	166,59	Ligando sCD40	167,64	543,74	324,35
IL-10	11,81	3,52	29,85	MMP-8	-41,37	35,20	-85,08
IL-15	22,73	3,72	16,36				



FIGURA 5B

NIVEL DE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN MASCULINA DE CÁNCER DE PULMÓN							
Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.	Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.
Adiponectina	3308,09	2112,68	63,86	IL-17	46,93	33,34	71,03
Resistina	203,24	147,53	72,59	IL-1 $\alpha$	132,63	364,95	275,17
PAI-1 <sup>A</sup>	837,56	421,88	50,37	IFN- $\gamma$	27,78	9,55	34,39
SE-selectina	42,79	52,96	123,79	G-CSF	30,21	22,90	75,83
sVCAM-1	1392,31	532,93	38,28	GM-CSF	33,37	11,28	33,81
sICAM-1	3120,40	1469,20	47,08	TNF- $\alpha$	57,62	17,36	30,13
MPO	2172,28	1925,67	88,65	MCP-1	187,93	203,98	108,54
CRP	13265,74	5095,50	38,41	IL-12 (p40)	26,17	7,19	27,49
SAA	7854,70	6623,56	84,33	MIP-1 $\alpha$	47,00	23,96	50,98
SAP	1689,28	907,93	53,75	MIP-1 $\beta$	30,00	14,79	49,29
Leptina <sup>1</sup>	1241,43	1616,24	130,19	VEGF	44,89	19,17	42,71
GLP-1	138,75	679,26	489,56	IL-12(p70)	41,57	54,79	131,80
Amilina (Total)	377,72	1076,85	285,09	IL-13	397,79	527,21	132,54
Péptido C	3518,32	2653,51	75,42	MMP-2	177,06	362,25	204,59
Insulina	388,05	769,26	198,24	MMP-1	811,18	843,83	104,03
Sfas	70,28	43,45	61,83	MMP-3	8324,20	2990,06	35,92
sFSI	20,35	69,16	339,84	Eotaxina	815,97	575,92	70,58
MIF	85,95	175,61	204,33	Leptina <sup>2</sup>	2860,57	2948,31	103,07
IL-1 $\beta$	26,79	4,24	15,84	IP-10	1949,78	1499,56	76,91
IL-2	11,49	5,97	51,93	MMP-9	3017,93	2667,24	88,38
IL-1ra	29,34	9,50	32,36	MMP-13	25,44	228,13	896,89
IL-4	165,98	231,18	139,28	PAI-1 <sup>B</sup>	279,67	198,30	70,91
IL-5	28,01	42,91	153,18	I-TAC	450,09	314,46	69,87
IL-6	76,81	141,04	183,63	MMP-12	36,42	203,07	557,58
IL-7	19,93	9,24	46,38	HGF	746,89	847,21	113,43
TGF- $\alpha$	37,83	12,78	33,77	MMP-7	2049,58	1193,44	58,23
Fractalquina	15,26	4,16	27,25	EGF	471,66	452,79	96,00
IL-8	187,89	325,97	173,49	Ligando sCD40	129,51	407,77	314,85
IL-10	17,14	6,35	37,07	MMP-8	300,58	545,34	181,43
IL-15	28,87	7,24	25,09				

FIGURA 5C

NIVEL DE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA EN LA POBLACIÓN MASCULINA DE ASMA							
Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.	Biomarcador	Promedio	D.E.	D.E.R.
Adiponectina	2947,72	2190,78	74,32	IL-17	56,69	27,10	47,81
Resistina	221,87	167,29	75,40	IL-1 $\alpha$	396,04	1049,31	264,95
PAI-1 <sup>A</sup>	711,75	224,74	31,58	IFN- $\gamma$	27,11	6,72	24,79
SE-selectina	38,26	28,16	73,59	G-CSF	38,02	14,71	38,68
sVCAM-1	2829,19	1012,66	35,79	GM-CSF	47,83	40,94	85,59
sICAM-1	3394,91	1123,56	33,10	TNF- $\alpha$	111,92	444,94	397,55
MPO	3403,65	2428,77	71,36	MCP-1	606,76	2887,62	475,91
CRP	8963,97	5125,42	57,18	IL-12 (p40)	32,29	8,99	27,84
SAA	3443,76	4262,10	123,76	MIP-1 $\alpha$	182,01	1059,60	582,15
SAP	2535,86	714,51	28,18	MIP-1 $\beta$	33,66	52,04	154,58
Leptina <sup>1</sup>	1141,66	1299,27	113,81	VEGF	57,87	23,15	40,00
GLP-1	27,56	38,25	138,81	IL-12(p70)	36,55	57,75	158,03
Amilina (Total)	104,12	110,92	106,53	IL-13	284,25	346,16	121,78
Péptido C	4893,34	2138,06	43,69	MMP-2	124,45	107,75	86,58
Insulina	222,02	317,93	143,20	MMP-1	117,09	156,76	133,88
Sfas	58,05	16,92	29,15	MMP-3	6119,28	3561,09	58,19
sFSI	38,99	55,65	142,74	Eotaxina	610,56	552,32	90,46
MIF	80,03	50,32	62,87	Leptina <sup>2</sup>	1764,32	2112,24	119,72
IL-1 $\beta$	51,76	192,52	371,97	IP-10	1300,30	1119,80	86,12
IL-2	13,27	3,63	27,33	MMP-9	3405,05	2443,42	71,76
IL-1 $\alpha$	26,01	4,29	16,50	MMP-13	5,81	7,96	136,94
IL-4	263,83	449,92	170,54	PAI-1 <sup>B</sup>	381,16	307,44	80,66
IL-5	52,10	109,08	209,37	I-TAC	610,84	524,00	85,78
IL-6	237,79	874,22	367,65	MMP-12	14,41	17,40	120,78
IL-7	32,02	16,91	52,81	HGF	1109,68	967,32	87,17
TGF- $\alpha$	48,84	13,25	27,13	MMP-7	437,39	545,63	124,75
Fractalquina	16,93	4,02	23,75	EGF	447,62	505,26	112,88
IL-8	1050,01	3114,51	296,62	Ligando sCD40	111,41	103,15	92,58
IL-10	16,83	4,30	25,53	MMP-8	55,11	265,37	481,49
IL-15	34,44	7,08	20,56				

FIGURA 5D

CAMBIO PORCENTUAL EN LA INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA MEDIA EN LA POBLACIÓN MASCULINA									
Biomarcador	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC	Biomarcador	AST vs. NO	LC vs. NO	AST vs. LC	AST vs. NO	AST vs. LC
Adiponectina	24,11	39,29	-12,23	IL-17	63,48	35,35	17,21		
Resistina	123,24	104,49	8,40	IL-1 $\alpha$	279,04	26,93	66,51		
PAI-1 <sup>A</sup>	233,58	292,55	-17,68	IFN- $\gamma$	30,48	33,66	-2,44		
SE-selectina	-22,36	-13,18	-11,82	G-CSF	72,41	36,96	20,56		
sVCAM-1	55,23	-23,61	50,79	GM-CSF	77,75	24,02	30,22		
sICAM-1	8,52	-0,26	8,09	TNF- $\alpha$	218,55	64,00	48,52		
MPO	3467,91	2177,11	36,18	MCP-1	1547,33	410,23	69,03		
CRP	0,18	48,26	-47,99	IL-12 (p40)	38,29	12,09	18,95		
SAA	40,90	221,38	-128,09	MIP-1 $\alpha$	329,76	36,79	74,18		
SAP	16,82	-22,18	33,38	MIP-1 $\beta$	96,57	75,16	10,89		
Leptina <sup>1</sup>	-63,87	-60,71	-8,74	VEGF	49,91	16,29	22,42		
GLP-1	-52,47	139,34	-203,55	IL-12(p70)	385,11	451,75	-13,74		
Aminina (Total)	-18,59	195,31	-262,76	IL-13	-334539,50	-633089,93	-39,94		
Péptido C	-6,67	-32,90	28,10	MMP-2	-28,47	1,77	-42,28		
Insulina	-17,76	43,76	-74,78	MMP-1	157,09	1681,05	-592,77		
Sfas	5,87	28,17	-21,07	MMP-3	0,72	37,01	-36,03		
sFSL	136,67	23,54	47,80	Eotaxina	379,44	540,73	-33,64		
MIF	532,08	578,78	-7,39	Leptina <sup>2</sup>	-63,99	-41,62	-62,13		
IL-1 $\beta$	140,10	24,29	48,24	IP-10	112,35	218,42	-49,95		
IL-2	0,73	-12,80	13,44	MMP-9	435,68	374,77	11,37		
IL-1ra	17,94	33,04	-12,81	MMP-13	-16,01	267,66	-337,75		
IL-4	117,87	37,07	37,09	PAI-1 <sup>B</sup>	2721,13	1969,94	26,63		
IL-5	189,94	55,89	46,23	I-TAC	-4011,55	-2982,15	26,32		
IL-6	507,08	96,10	67,70	MMP-12	43,25	262,07	-152,76		
IL-7	122,93	38,77	37,75	HGF	-3019,71	-2065,16	32,69		
TGF- $\alpha$	68,18	30,25	22,55	MMP-7	-50,98	129,70	-368,60		
Fractalkina	39,18	25,49	9,83	EGF	2392,73	2526,60	-5,37		
IL-8	772,73	56,17	82,11	Ligando sCD40	-33,54	-22,74	-16,25		
IL-10	42,52	45,16	-1,85	MMP-8	-233,23	-826,58	-445,37		
IL-15	51,52	27,02	16,17						

FIGURA 5E

SIGNIFICANCIA DE LAS DIFERENCIAS DE POBLACIÓN EXPRESADA COMO PROBABILIDAD DEL VALOR DE T DE STUDENT PARA POBLACIONES MASCULINAS									
Biomarcador	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC	Biomarcador	T AST vs. NO	T LC vs. NO	T AST vs. LC	TAST vs. LC	TAST vs. LC
Adiponectina	0,033	0,000	0,000	IL-17	0,000	0,000	0,000	0,256	
Resistina	0,000	0,000	0,157	IL-1 $\alpha$	0,001	0,369	0,035	0,042	
PAI-1 <sup>A</sup>	0,000	0,000	0,000	IFN- $\gamma$	0,000	0,000	0,000	0,381	
SE-selectina	0,029	0,172	0,206	G-CSF	0,000	0,000	0,112	0,390	
sVCAM-1	0,000	0,000	0,000	GM-CSF	0,000	0,000	0,000	0,213	
sICAM-1	0,217	0,958	0,454	TNF- $\alpha$	0,027	0,000	0,000	0,302	
MPO	0,000	0,000	0,016	MCP-1	0,012	0,000	0,000	0,174	
CRP	0,986	0,000	0,000	IL-12 (p40)	0,000	0,000	0,000	0,157	
SAA	0,116	0,000	0,000	MIP-1 $\alpha$	0,074	0,000	0,000	0,519	
SAP	0,000	0,000	0,000	MIP-1 $\beta$	0,000	0,000	0,000	0,207	
Leptina <sup>1</sup>	0,000	0,000	0,695	VEGF	0,000	0,000	0,000	0,000	
GLP-1	0,022	0,131	0,056	IL-12(p70)	0,000	0,000	0,000	0,000	
Aminina (Total)	0,353	0,003	0,003	IL-13	0,000	0,000	0,000	0,000	
Peptido C	0,234	0,000	0,003	MMP-2	0,479	0,946	0,626	0,000	
Insulina	0,378	0,000	0,012	MMP-1	0,000	0,000	0,000	0,000	
Sfas	0,892	0,227	0,000	MMP-3	0,912	0,000	0,000	0,000	
sFSI	0,000	0,484	0,149	Eotaxina	0,000	0,000	0,002	0,147	
MIF	0,000	0,000	0,795	Leptina <sup>2</sup>	0,000	0,000	0,000	0,000	
IL-1 $\beta$	0,044	0,000	0,199	IP-10	0,000	0,000	0,000	0,530	
IL-2	0,989	0,653	0,371	MMP-9	0,000	0,000	0,000	0,309	
IL-1ra	0,206	0,000	0,000	MMP-13	0,608	0,299	0,000	0,002	
IL-4	0,000	0,017	0,317	PAI-1 <sup>B</sup>	0,000	0,000	0,000	0,008	
IL-5	0,000	0,005	0,211	I-TAC	0,000	0,000	0,000	0,229	
IL-6	0,004	0,001	0,086	MMP-12	0,105	0,000	0,000	0,000	
IL-7	0,000	0,000	0,114	HGF	0,000	0,000	0,000	0,615	
TGF- $\alpha$	0,000	0,000	0,547	MMP-7	0,000	0,000	0,000	0,155	
Fractalquina	0,000	0,000	0,869	EGF	0,000	0,000	0,000	0,007	
IL-8	0,000	0,018	0,019	Ligando sCD40	0,402	0,418	0,000		
IL-10	0,000	0,000	0,001	MMP-8	0,000	0,000	0,000		
IL-15	0,000	0,000	0,057						



FIGURA 6B

SIGNIFICANCIA DE DIFERENCIAS DE POBLACIÓN MASCULINA Y FEMENINA EXPRESADAS COMO PROBABILIDAD DE VALOR DE T DE STUDENT									
Biomarcador	TAST hombres vs. mujeres	TLC hombres vs. mujeres	TNO hombres vs. mujeres	Biomarcador	TAST hombres vs. mujeres	TLC hombres vs. mujeres	TNO hombres vs. mujeres	TLC hombres vs. mujeres	TNO hombres vs. mujeres
Adiponectina	0,991	0,004	0,150	IL-17	0,000	0,599	0,000	0,599	0,000
Resistina	0,040	0,014	0,000	IL-1 $\alpha$	0,042	0,495	0,000	0,495	0,340
PAI-1 <sup>A</sup>	0,001	0,000	0,000	IFN- $\gamma$	0,431	0,135	0,000	0,135	0,000
SE-selectina	0,729	0,501	0,000	G-CSF	0,000	0,322	0,000	0,322	0,000
sVCAM-1	0,011	0,132	0,007	GM-CSF	0,000	0,746	0,000	0,746	0,007
sICAM-1	0,130	0,954	0,037	TNF- $\alpha$	0,107	0,171	0,000	0,171	0,000
MPO	0,082	0,774	0,000	MCP-1	0,380	0,594	0,000	0,594	0,000
CRP	0,005	0,150	0,059	IL-12 (p40)	0,000	0,556	0,000	0,556	0,000
SAA	0,603	0,056	0,156	MIP-1 $\alpha$	0,181	0,066	0,000	0,066	0,000
SAP	0,001	0,448	0,319	MIP-1 $\beta$	0,021	0,199	0,000	0,199	0,000
Leptina <sup>1</sup>	0,000	0,003	0,000	VEGF	0,000	0,107	0,000	0,107	0,000
GLP-1	0,113	0,743	0,754	IL-12(p70)	0,463	0,112	0,000	0,112	0,938
Amylina (Total)	0,080	0,284	0,409	IL-13	0,675	0,824	0,000	0,824	0,000
Péptido C	0,014	0,402	0,000	MMP-2	0,010	0,305	0,000	0,305	0,427
Insulina	0,101	0,577	0,731	MMP-1	0,005	0,016	0,000	0,016	0,000
Sfas	0,000	0,235	0,607	MMP-3	0,929	0,072	0,000	0,072	0,000
sFSI	0,100	0,303	0,123	Eotaxina	0,378	0,980	0,000	0,980	0,000
MIF	0,017	0,030	0,000	Leptina <sup>2</sup>	0,000	0,004	0,000	0,004	0,000
IL-1 $\beta$	0,126	0,065	0,000	IP-10	0,030	0,042	0,000	0,042	0,103
IL-2	0,124	0,418	0,686	MMP-9	0,007	0,172	0,000	0,172	0,000
IL-1 $\alpha$	0,610	0,883	0,295	MMP-13	0,334	0,522	0,000	0,522	0,029
IL-4	0,018	0,140	0,068	PAI-1 <sup>B</sup>	0,018	0,126	0,000	0,126	0,000
IL-5	0,036	0,233	0,663	I-TAC	0,004	0,080	0,000	0,080	0,000
IL-6	0,048	0,766	0,529	MMP-12	0,114	0,549	0,000	0,549	0,097
IL-7	0,000	0,157	0,000	HGF	0,002	0,019	0,000	0,019	0,000
TGF- $\alpha$	0,000	0,549	0,000	MMP-7	0,298	0,580	0,000	0,580	0,000
Fractalquina	0,001	0,936	0,000	EGF	0,512	0,348	0,000	0,348	0,000
IL-8	0,340	0,060	0,000	Ligando sCD40	0,010	0,474	0,000	0,474	0,593
IL-10	0,004	0,069	0,000	MMP-8	0,319	0,346	0,000	0,346	0,000
IL-15	0,000	0,954	0,000						

Figura 7A

CAMBIO PORCENTUAL EN LA CONCENTRACIÓN MEDIA EN LA POBLACIÓN FEMENINA									
Biomarcador	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	Suma escalar	Biomarcador	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	Suma escalar
I-TAC	232,54	808,32	63,39	1104,24	MMP-1	211,09	-0,40	-212,35	423,84
PAI-1	236,98	331,62	21,93	590,52	Fractalina	-19,66	-80,00	-301,66	401,32
MMP-7	84,44	-63,12	-400,06	547,62	IL-10	71,64	260,31	52,36	384,32
MMP-3	296,73	24,09	-219,71	540,53	CRP	212,05	85,24	-68,45	365,74
IL-8	-82,05	205,35	94,12	381,53	MIP-1β	-94,59	-97,96	-164,40	356,96
MPO	146,60	208,72	20,12	375,44	IP-10	137,95	151,54	5,40	294,88
Leptina	66,76	199,02	44,23	310,02	IL-1ra	-99,93	-99,96	-67,00	266,89
sFSL	-11,14	188,58	69,21	268,93	MIP-1α	-85,14	-90,57	-57,53	233,24
HGF	-25,19	161,40	71,38	257,97	VEGF	-97,45	-97,90	-21,17	216,52
Resistina	5,74	110,38	49,74	165,86	IFN-γ	69,14	100,91	15,81	185,87
Péptido C	-34,06	58,58	58,42	151,06	Adiponectina	90,42	79,52	-6,07	176,01
MMP-13	-33,46	-57,79	-57,65	148,91	Eotaxina	79,43	65,79	-8,23	153,45
SAP	-37,39	-58,12	-49,49	145,01	IL-6	31,65	52,43	13,63	97,71
sVCAM-1	-14,50	30,75	34,61	79,87	MMP-12	49,48	5,90	-41,14	96,52
MMP-8	-6,98	-3,33	3,78	14,08	sICAM-1	19,75	-13,48	-38,41	71,64
IL-10	607,39	-88,77	-6198,42	6894,58	MIF	-33,32	-32,99	0,49	66,79
MMP-9	1467,27	3385,22	55,03	4907,52	Sfas	22,05	18,36	-3,12	43,53
G-CSF	793,53	263,78	-145,62	1202,93	IL-12 (p40)	75,26	219,85	45,21	340,31
EGF	627,08	408,97	-42,85	1078,90	IL-4	-37,26	26,12	50,25	113,63
MCP-1	477,55	324,18	-36,16	837,89	Insulina	-42,14	-18,85	28,70	89,70
SAA	453,90	100,01	-176,94	730,85					

Figura 7B

SIGNIFICANCIA DE DIFERENCIAS DE POBLACION EXPRESADAS COMO PROBABILIDAD DE KRUSAL-WALLIS PARA POBLACIONES FEMENINAS									
Biomarcador	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	Biomarcador	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	AST vs. NO	AST vs. LC
I-TAC	1,31E-19	2,50E-30	1,19E-11	MMP-1	1,81E-13	0,143			7,91E-13
PAI-1	1,01E-17	1,64E-21	0,030	Fractalkina	2,82E-49	0,391			0,008
MMP-7	1,04E-12	9,55E-23	2,83E-29	IL-1 $\alpha$	0,218			1,67E-05	5,81E-04
MMP-3	0,041	9,37E-07	2,16E-06	CRP	8,76E-47	1,78E-07			0,253
IL-8	4,82E-32	0,004	0,004	MIP-1 $\beta$	0,027	0,812			0,004
MPO	5,92E-36	3,36E-14	0,004	IP-10	1,05E-19	4,53E-20			0,754
Leptina	1,48E-15	1,02E-15	4,03E-09	IL-1 $\tau\alpha$	2,09E-55	1,35E-09			0,332
sFSI	7,36E-35	1,77E-11	1,23E-19	MIP-1 $\alpha$	0,004	1,29E-04			0,238
HGF	0,001	7,52E-15	1,52E-19	VEGF	1,43E-05	6,72E-04			0,314
Resistina	8,18E-14	1,19E-12	3,57E-10	IFN- $\gamma$	3,77E-05	3,77E-05			0,638
Péptido C	7,34E-40	0,004	4,76E-10	Adiponectina	2,00E-42	1,08E-11			0,316
MMP-13	0,024	9,50E-08	1,11E-05	Eotaxina	3,41E-09	1,59E-09			0,313
SAP	8,57E-42	6,46E-07	0,031	IL-6	1,94E-32	0,009			0,225
sVCAM-1	6,40E-03	5,43E-07	2,43E-13	MMP-12	2,05E-05	0,528			4,44E-05
MMP-8	0,015	2,79E-04	1,12E-11	sICAM-1	5,58E-44	0,009			0,184
IL-10	3,35E-38	0,251	8,52E-06	MIF	1,16E-46	0,109			0,708
MMP-9	2,57E-13	2,35E-13	0,704	Sfas	8,55E-28	1,32E-07			
G-CSF	2,31E-05	3,38E-04	0,363	IL-12 (p40)	0,19	0,007			0,002
EGF	1,43E-24	2,10E-24	0,298	IL-4	0,252	0,003			0,070
MCP-1	5,11E-19	6,55E-22	0,361	Insulina	1,73E-25	0,753			0,145
SAA	3,15E-40	4,84E-14	0,093						



Figura 8A

CAMBIO PORCENTUAL EN LA CONCENTRACIÓN MEDIA EN LA POBLACIÓN MASCULINA										
Biomarcador	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	Suma escalar	Biomarcador	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	Suma escalar	
HGF	31570,67	70709,80	55,27	102335,75	MIP-1α	167,51	556,86	59,27	783,64	
MMP-8	24387,41	3673,65	-548,91	28609,97	MMP-13	253,63	75,96	-100,97	430,56	
I-TAC	5284,92	20195,93	73,47	25554,31	G-CSF	218,18	11,35	-185,74	415,28	
EGF	3182,66	3895,15	17,83	7095,65	IFN-γ	66,22	-57,48	-290,89	414,58	
PAI-1	1766,61	2974,80	39,29	4780,71	MMP-7	161,73	-3,44	-171,06	336,23	
MMP-1	2657,85	496,02	-362,71	3516,58	IP-10	165,05	158,57	-2,51	326,13	
MPO	858,94	1804,89	49,66	2713,49	CRP	81,49	-35,15	-179,84	296,48	
MIF	687,69	491,62	-33,14	1212,44	Insulina	-24,90	-56,95	-74,46	156,32	
Eotaxina	365,15	522,18	25,24	912,57	VEGF	72,02	51,88	-13,26	137,15	
MMP-12	399,62	158,80	-93,05	651,48	SAP	-39,69	-53,58	-29,91	123,18	
SAA	49,02	-62,23	-294,54	405,78	Adiponectina	43,04	-9,06	-57,29	109,39	
Resistina	90,46	29,15	-47,46	167,07	sVCAM-1	-15,22	16,68	27,34	59,24	
sFSI	-0,87	78,86	44,58	124,31	Sfas	13,76	6,21	-7,11	27,08	
Leptina	-51,27	-49,51	3,49	104,26	IL-1ra	24,34	-42,18	-115,05	181,57	
Péptido C	-7,14	29,77	28,45	65,36	IL-12 (p40)	-72,67	4,72	73,90	151,30	
MMP-9	10857,07	1705,79	-506,77	13069,63	MIP-1β	4,75	64,53	36,34	105,61	
MCP-1	235,25	829,77	63,94	1128,96	sICAM-1	9,18	-31,45	-59,29	99,93	
MMP-3	515,02	216,75	-94,17	825,93						

Figura 8B

SIGNIFICANCIA DE LAS DIFERENCIAS DE POBLACIÓN EXPRESADA COMO PROBABILIDAD DEL VALOR MEDIO DE KRUSKAL-WALLIS PARA POBLACIONES MASCULINAS							
Biomarcador	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC	Biomarcador	LC vs. NO	AST vs. NO	AST vs. LC
HGF	5,68718E-58	1,25E-44	1,44E-10	MIP-1 $\alpha$	1,23E-09	9,06E-04	0,582
MMP-8	7,13597E-36	0,003	4,08E-13	MMP-13	4,07E-12	0,002	0,377
I-TAC	1,904E-63	1,22E-44	3,22E-08	G-CSF	0,119	0,002	6,22E-05
EGF	4,54971E-61	3,00E-31	0,006	IFN- $\gamma$	0,992	0,014	0,018
PAL-1	9,65123E-52	3,91E-32	0,032	MMP-7	2,98033E-28	0,213	4,52E-18
MMP-1	2,591E-52	1,34E-09	2,27E-16	IP-10	1,04E-31	1,87E-18	0,725
MPO	3,30E-47	3,03E-32	4,17E-11	CRP	1,04E-11	0,758	1,87E-9
MIF	3,05E-27	2,20E-29	0,006	Insulina	4,18E-04	3,54E-05	0,219
Eotaxina	2,54E-43	5,55E-28	0,001	VEGF	6,046E-13	2,61E-09	0,699
MMP-12	7,21087E-32	1,39E-04	0,002	SAP	3,20E-07	1,22E-05	0,739
SAA	4,51E-19	0,002	1,23E-06	Adiponectina	6,95E-11	0,285	4,39E-08
Resistina	5,26E-16	0,011	3,40E-04	sVCAM-1	0,674	9,79E-10	1,45E-15
sFSI	3,39E-21	0,019	3,88E-17	Sfas	2,65E-15	4,94E-08	0,245
Leptina	1,08E-10	0,013	8,32E-04	IL-1ra	6,40E-09	0,088	0,009
Péptido C	9,13E-11	1,72E-02	1,07E-08	IL-12 (p40)	0,001	0,335	0,180
MMP-9	6,48556E-33	4,61E-20	0,759	MIP-1 $\beta$	3,79E-05	0,066	0,434
MCP-1	2,78E-39	3,91E-21	0,186	sICAM-1	0,723	2,17E-05	0,218
MMP-3	5,09E-15	2,29E-05	0,170				

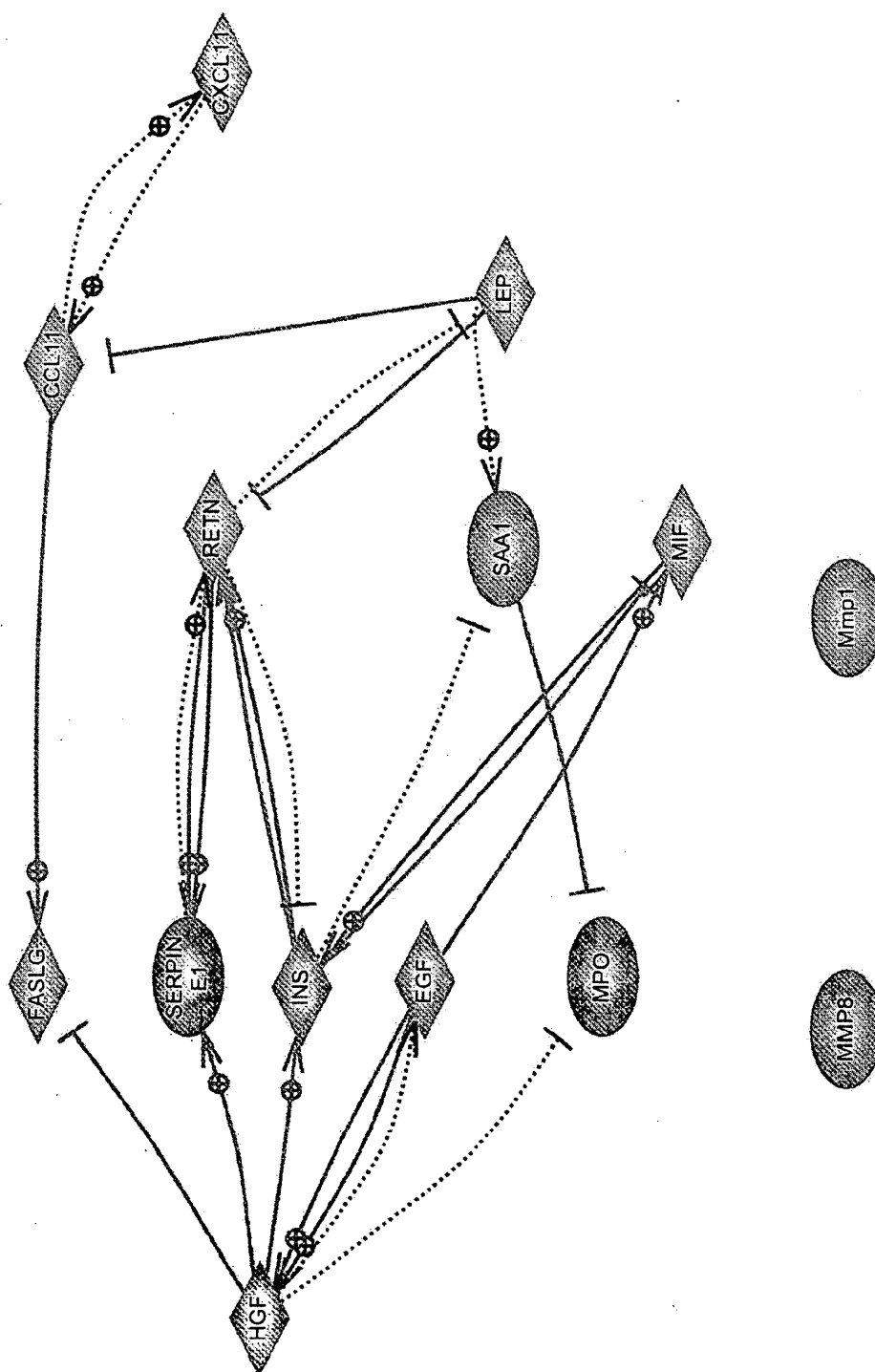


Figura 9