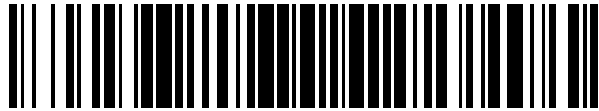


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 915**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68

(2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2013 PCT/US2013/044011**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14196957**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2013 E 13729200 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 3004376**

54 Título: **Método para diagnosticar valvulopatías crónicas**

30 Prioridad:

03.06.2013 US 201361830380 P

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

07.08.2018

73 Titular/es:

**NESTEC S.A. (100.0%)
Avenue Nestlé 55
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**LI, QINGHONG;
LAFLAMME, DOROTHY, P. y
HANNAH, STEVEN, S.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 677 915 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

Método para diagnosticar valvulopatías crónicas

5 ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCIÓN

Ámbito de la presente invención

10 La presente invención se refiere en general a métodos para diagnosticar valvulopatías crónicas y en particular a los métodos de diagnosis de valvulopatías crónicas basados en la medición de marcadores de expresión génica asociados a la valvulopatía crónica.

Descripción del estado técnico correspondiente

15 La enfermedad cardíaca es uno de los trastornos más comunes en perros. Aproximadamente el 11% de los perros padece enfermedades cardíacas que se inician en la edad adulta. Una tercera parte de los perros de 10 o más años sufre enfermedad valvular crónica (EVC). La ECV se caracteriza por una degeneración y deformación progresiva de las válvulas atrioventriculares, más comúnmente de las válvulas mitrales, que produce una insuficiencia temprana de la válvula mitral. Esto a su vez conduce a la aparición de un soplo cardíaco sistólico debido a la regurgitación mitral, pues un cierre inadecuado de la válvula mitral hace que la sangre fluya retrocediendo hacia la aurícula izquierda. Los perros afectados desarrollan finalmente sobrecarga de volumen atrioventricular izquierdo, edema pulmonar, dilatación atrial y arritmias supraventriculares.

25 Aunque el tratamiento quirúrgico o médico de las válvulas afectadas es posible, los dueños de mascotas prefieren la intervención nutricional. La detección precoz y el tratamiento son ineludibles, pero la detección puede resultar difícil por falta de síntomas. Los biomarcadores son útiles para detectar problemas cuando un animal muestra unos síntomas mínimos o cuando es asintomático. Los marcadores de expresión génica son biomarcadores útiles. Actualmente no se conocen biomarcadores que sirvan de agentes diagnósticos para medir valvulopatías crónicas en animales.

30 Oyama MA y otros revelan 229 transcritos expresados diferencialmente en muestras de válvulas mitrales de perros con valvulopatía mitral degenerativa, incluyendo NOS3 y PAI-1 (“Genomic expression patterns of mitral valve tissues from dogs with degenerative mitral valve disease [*Patrones de expresión genómica de tejidos de válvulas mitrales de perros con valvulopatía mitral degenerativa*]”, Am J Vet Res., agosto de 2006, vol. 67(8), p. 1307-18).

35 Lój M y otros revelan varios transcritos expresados diferencialmente en muestras de ventrículos izquierdos de perros con endocardiosis, incluyendo MMP9 (“Genomic and genetic aspects of heart failure in dogs - a review [Aspectos genómicos y genéticos de la insuficiencia cardíaca en perros – una reseña”, Acta Vet Hung., marzo de 2012, vol. 60(1): p. 17-26).

40 Por lo tanto hay necesidad de diagnosticar y predecir las valvulopatías crónicas en animales para proporcionar el nivel de tratamiento más apropiado y efectivo. Este tratamiento mejorará la calidad de vida del animal. La presente invención satisface esta necesidad.

45 RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCIÓN

Así, uno de los objetos de la presente invención es el de proporcionar métodos para diagnosticar valvulopatías crónicas en animales.

50 Este y otros objetivos se logran con el empleo de métodos para diagnosticar la valvulopatía crónica en un animal, tal como se define en las reivindicaciones, que consisten en analizar una muestra del animal para determinar la presencia de marcadores de expresión génica relacionados con la valvulopatía crónica; comparar la cantidad de marcadores de expresión génica identificados en la muestra con una cantidad correspondiente de la misma expresión génica presente en una muestra de uno o más animales de control comparables que no padezcan la valvulopatía crónica, y usar dicha comparación para diagnosticar la valvulopatía crónica en el animal, si los marcadores de expresión encontrados en la muestra del animal se expresan diferencialmente en la muestra del animal de control.

60 Otros objetos, características y ventajas adicionales de la presente invención serán evidentes para los especialistas en la materia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

Definiciones

- 5 El término "animal" se refiere a cualquier animal susceptible de sufrir una valvulopatía crónica o que la sufre, incluyendo personas, aves y animales bovinos, caninos, equinos, felinos, hieninos, lupinos, murinos, ovinos o porcinos.
- 10 El término "expresión diferencial" o "expresado diferencialmente" se refiere a una expresión génica incrementada o sobrerregulada, o bien disminuida o infrarregulada, detectada mediante la ausencia, presencia, cambio de la cantidad de ARN mensajero transcrito o de proteína traducida en una muestra, o se refiere a un aumento o disminución de la cantidad de proteína presente en una muestra.
- 15 El término "animal de control comparable" significa un animal de la misma especie y se refiere a un animal individual evaluado en dos momentos diferentes.
- 20 El término "animales de compañía" significa animales domesticados como perros, gatos, pájaros, conejos, cobayas, hurones, hámsters, ratones, jerbos, caballos de paseo, vacas, cabras, ovejas, asnos, cerdos y especies más exóticas mantenidas para diversión, soporte psicológico, exhibición extrovertida y todas las demás funciones que las personas necesitan compartir con animales de otras especies.
- 25 El término "diagnosticar" significa determinar si un animal padece una valvulopatía crónica o predecir si el animal es susceptible de desarrollarla.
- 30 Tal como se emplean aquí, los intervalos son rangos que engloban todos los valores incluidos en el correspondiente intervalo, para evitar tener que enumerar y describir cada uno de dichos valores. Se puede seleccionar cualquier valor apropiado dentro del intervalo, según corresponda, como el valor superior, inferior o final del rango.
- 35 Tal como se usa aquí, la forma singular de una palabra incluye el plural, y viceversa, a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto las referencias "un", "una" y "el", "la" comprenden generalmente los plurales de los términos respectivos. Por ejemplo, "un método" incluye varios de dichos "métodos". Análogamente los términos "comprender", "comprende" y "que comprende" deben interpretarse de manera inclusiva y no excluyente. Del mismo modo los términos "incluye", "incluyendo" y "o" deben interpretarse como inclusivos, a no ser que el contexto impida claramente tal construcción.
- 40 Los métodos y composiciones y otros avances aquí revelados no están limitados a la metodología, a los protocolos y a los reactivos concretos descritos en la presente invención, pues, como apreciará el especialista en la materia, pueden variar. Además, la terminología utilizada aquí solo tiene el propósito de describir formas de ejecución particulares y no pretende limitar ni limita el alcance de lo que se revela o reivindica.
- 45 A no ser que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos, los términos del estado técnico y los acrónimos utilizados aquí tienen los significados comúnmente entendidos por un especialista en la materia del o de los campos de la presente invención, o del o de los campos en que se usa el término.
- 50 La discusión de las referencias solo tiene la intención de resumir las afirmaciones hechas en ellas. No se admite que cualquiera de dichas patentes, solicitudes de patente, publicaciones o referencias, o cualquier parte de las mismas, sea relevante, pertinente o un estado técnico anterior. Se reserva específicamente el derecho a cuestionar la exactitud y pertinencia de cualquier afirmación en tales patentes, solicitudes de patente, publicaciones y otras referencias como relevante, pertinente o del estado técnico anterior.
- 55 La presente invención
- 60 La presente invención proporciona métodos para diagnosticar valvulopatías crónicas en un animal, tal como se define en las reivindicaciones.
- 65 En un aspecto la presente revelación proporciona métodos para diagnosticar valvulopatías crónicas en un animal. Los métodos consisten en obtener una muestra biológica del animal; analizar la muestra para detectar la presencia de uno o más marcadores de expresión génica relacionados con la valvulopatía crónica; comparar la cantidad de marcadores de expresión génica identificados en la muestra con una cantidad correspondiente de los mismos marcadores de expresión génica presentes en una muestra de uno o más animales de control comparables que no padezcan la valvulopatía crónica, y usar dicha comparación para diagnosticar la valvulopatía crónica en el animal, si los marcadores de expresión encontrados en la muestra del animal se expresan diferencialmente en la muestra del animal de control.
- En un aspecto la presente revelación proporciona métodos para diagnosticar valvulopatías crónicas en un animal.

5 Los métodos consisten en obtener una muestra biológica del animal; analizar la muestra para detectar la presencia de uno o más marcadores de expresión génica relacionados con la valvulopatía crónica; comparar la cantidad de marcadores de expresión génica identificados en la muestra con una cantidad correspondiente de los mismos marcadores de expresión presentes en una muestra de uno o más animales de control comparables que no padezcan la valvulopatía crónica, y usar dicha comparación para diagnosticar la valvulopatía crónica en el animal, si la cantidad de marcadores de expresión encontrados en la muestra del animal es mayor que la cantidad encontrada en la muestra del animal de control.

10 En un aspecto la presente revelación proporciona métodos para diagnosticar valvulopatías crónicas en un animal. Los métodos consisten en obtener una muestra biológica del animal; analizar la muestra para detectar la presencia de uno o más marcadores de expresión génica relacionados con la valvulopatía crónica; comparar la cantidad de marcadores de expresión génica identificados en la muestra con una cantidad correspondiente de los mismos marcadores de expresión presentes en una muestra de uno o más animales de control comparables que no padezcan la valvulopatía crónica, y usar dicha comparación para diagnosticar la valvulopatía crónica en el animal, si la cantidad de marcadores de expresión encontrados en la muestra del animal es menor que la cantidad encontrada en la muestra del animal de control.

20 La presente invención se basa en el hallazgo de que los marcadores de expresión génica según la presente invención se encuentran en la muestra biológica de un animal y la cantidad de marcadores de expresión génica determinada en la muestra sirve de indicador bioquímico para diagnosticar la valvulopatía crónica, señalando o prediciendo el umbral de dicha enfermedad. La presente invención permite a los veterinarios y a otros médicos realizar pruebas para medir estos "biomarcadores" en una muestra y determinar si el animal es susceptible de padecer valvulopatía crónica o si la sufre, y si hay necesidad de más diagnósticos o de tratamiento. Una vez comprobada la necesidad de realizar más diagnósticos o tratamientos, el costo y el riesgo de tales diagnósticos o tratamientos adicionales están justificados.

30 En varias formas de ejecución, uno o más animales de control comparables - que no son el animal analizado para determinar si tiene una valvulopatía crónica y que se ha determinado que no la padecen - se someten al análisis de al menos uno de los marcadores de expresión génica y los resultados de estos análisis se usan como valor de referencia en la comparación con los resultados de un animal analizado para medir uno o más de los marcadores de expresión génica. En formas de ejecución preferidas el valor de referencia para los marcadores de expresión génica se determina evaluando numerosos animales de control comparables.

35 En otra forma de ejecución se determina la cantidad de al menos uno de los marcadores de expresión génica de un animal en varios momentos a lo largo de su vida y los resultados se usan para determinar si el animal es susceptible de padecer valvulopatía crónica o si la sufre; p.ej. si la cantidad de al menos uno de los marcadores de expresión génica aumenta o disminuye a medida que el animal envejece, se puede diagnosticar que el animal es susceptible de padecer valvulopatía crónica o que la sufre. En formas de ejecución preferidas el animal se analiza periódicamente y se registran los resultados de los marcadores de expresión génica. Luego, si una evaluación posterior demuestra que la cantidad de uno o más marcadores de expresión génica ha aumentado desde el último análisis, se diagnostica que el animal es susceptible de padecer valvulopatía crónica o que la sufre.

45 Cualquier muestra de origen biológico puede ser útil en la presente revelación. Los ejemplos incluyen, sin limitarse a ellas, las de sangre (suero/plasma), líquido cefalorraquídeo (LCR), orina, heces, aliento, saliva o biopsia de cualquier tejido. En un aspecto la muestra es de un tejido. En otro aspecto la muestra es de tejido cardíaco. En una forma de ejecución el tejido es de válvula mitral. En otra forma de ejecución el tejido es del ventrículo izquierdo. En un aspecto la muestra es de suero. Aunque aquí se use el término "suero", los especialistas en la materia reconocerán que también se puede utilizar plasma o sangre entera o una subfracción de sangre entera.

50 En varias formas de ejecución de la presente invención los cambios de expresión génica pueden medirse según una o ambas formas siguientes: (1) medición de la transcripción mediante la detección del ARNm producido por un gen concreto y (2) medición de la traducción mediante la detección de la proteína producida por un transcrito particular.

55 La expresión reducida o aumentada puede medirse al nivel del ARN usando cualquiera de los métodos bien conocidos del estado técnico para la cuantificación de polinucleótidos, como por ejemplo PCR (incluyendo sin limitación RT-PCR y qPCR), protección de RNasa, transferencia Northern, análisis de micromatriz, de macromatriz y otros métodos de hibridación. Los genes analizados o buscados según la presente invención están normalmente en forma de ARNm o de ARNm de transcripción inversa. Los genes pueden ser clonados y/o amplificados. La clonación en sí misma no parece sesgar la representación de los genes de una población. Sin embargo puede ser preferible usar como fuente poliA+ ARN, ya que se puede utilizar con menos etapas de procesamiento.

60 La expresión reducida o aumentada puede medirse a nivel proteico usando cualquiera de los métodos bien conocidos del estado técnico para la cuantificación de proteínas, como por ejemplo transferencia Western, ELISA, espectrometría de masas, etc.

65

Aunque el uso de uno de los marcadores de expresión génica es suficiente para diagnosticar la valvulopatía crónica, el uso de uno o más, dos o más, tres o más, o cuatro o más de dichos marcadores de expresión génica está incluido en la presente revelación y puede ser preferible en muchas circunstancias. Cualquier combinación de los marcadores de expresión génica se puede evaluar y utilizar para realizar un diagnóstico.

5 En un aspecto, el diagnóstico se basa en determinar la cantidad de uno o más marcadores de expresión génica en la muestra del animal, elegidos entre NOS3, COL6A5 (COL29A1), Serpina1 (PAI-1), SELP, SLC27A6, EDN1_CANFA, CD74, MYC, MT2_CANFA, IL8_CANFA, IL6, ACSL1, ADIPOQ y AGT.

10 En una forma de ejecución el diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica encontrados en la muestra de la válvula mitral del animal es mayor que la cantidad existente en la muestra del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica NOS3, COL6A5 (COL29A1) Serpina1 (PAI-1), SELP, SLC27A6, EDN1_CANFA, CD74, MYC, MT2_CANFA, IL8_CANFA e IL6.

15 En un aspecto, el diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica hallados en la muestra del animal es menor que la cantidad existente en la muestra del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica ACSL1, ADIPOQ y AGT.

20 En un aspecto, el diagnóstico se basa en determinar en la muestra de la válvula mitral del animal la cantidad de uno o más marcadores de expresión génica elegidos entre NOS3, COL6A5 (COL29A1), Serpina1 (PAI-1), SELP, ACSL1, ADIPOQ, O3FAR1, FABP4, SLC27A6, EDN1_CANFA, CD74, GSTP1, MGST1, MYC, MT2_CANFA, IL8_CANFA, IL6, PLIN1, CLDN 1 y AGT.

25 En un aspecto, el diagnóstico se basa en determinar en la muestra del ventrículo izquierdo del animal la cantidad de uno o más marcadores de expresión génica seleccionados entre NOS2, NOS3, MMP15, MMP8, MMP9, TIMP1, NPPA, COL14A1, HOPX, Serpine1 (PAI-1) ,TGFB3, LIPE, MLYCD, FADS1, ACSF1, LOX, TGFB2, WNT9B, WNT5A, WISP2, FZD8, OSMR, OSM. ELOVL7, ACOT1, MT2_CANFA, MT1_CANFA, STAT3, EDNRB, TAGLN2, ADIPOQ, RETN, PLA2G5, PLA2G4A, FFAR2, AGT, NFKBIA, TLR4, FOS, JUNB, AQP9, SOAT1, SMAD6, EDNRB, NKX2-5, GATA4_CANFA, PTGS2 (COX-2), IL8_CANFA, IL6 y MYH1_CANFA.

30 Según una forma de ejecución, el diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica hallados en la muestra de la válvula mitral del animal es mayor que la cantidad existente en la muestra de la válvula mitral del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica NOS3, COL6A5 (COL29A1), Serpina1 (PAI-1), SELP, SLC27A6, EDN1_CANFA, CD74, MYC, MT2_CANFA, IL8_CANFA, IL6 y CLDN1. En una
35 forma de ejecución preferida, el diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica hallados en la muestra de la válvula mitral del animal es mayor que la cantidad existente en la muestra de la válvula mitral del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica NOS3, COL6A5 (COL29A1), Serpina1 (PAI-1), y SELP.

40 En un aspecto, el diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica hallados en la muestra del ventrículo izquierdo del animal es mayor que la cantidad existente en la muestra del ventrículo izquierdo del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica NOS3. MMP15, MMP8, MMP9, TIMP1, NPPA, HOPX, Serpina1 (PAI-1), LOX, TGFB2, WNT9B, OSMR, OSM, ELOVL7, MT2_CANFA, MT1_CANFA, STAT3, EDNRB, TAGLN2, RETN, FFAR2, NFKBIA, TLR4, FOS, JUNB, AQP9, SOAT1, SMAD6, EDNRB, PTGS2
45 (COX-2), IL8_CANFA e IL6. En un aspecto preferido, el diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica hallados en la muestra del ventrículo izquierdo del animal es mayor que la cantidad existente en la muestra del ventrículo izquierdo del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica NOS3, MMP15, MMP8, MMP9, TIMP1, NPPA, HOPX, Serpina1 (PAI-1), LOX, TGFB2, WNT9B, OSMR, OSM, ELOVL7, MT2_CANFA, MT1_CANFA, STAT3, EDNRB y TAGLN2.

50 En un aspecto, el diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica hallados en la muestra de la válvula mitral del animal es menor que la cantidad existente en la muestra de la válvula mitral del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica ACSL1, ADIPOQ, O3FAR1, FABP4, GSTP1, MGST1, PLIN1 y AGT. En un aspecto preferido, el diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de
55 expresión génica hallados en la muestra de la válvula mitral del animal es menor que la cantidad existente en la muestra de la válvula mitral del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica.

60 En un aspecto, el diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica hallados en la muestra del ventrículo izquierdo del animal es menor que la cantidad existente en la muestra del ventrículo izquierdo del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica NOS2, COL14A1, TGFB3, LIPE, MLYCD, FADS1, ACSL1, WNT5A, WISP2, FZD8, ACOT1, ADIPOQ, PLA2G5, PLA2G4A, AGT, NKX2-5, GATA4_CANFA y MYH1_CANFA. En un aspecto preferido, el diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica hallados en la muestra del animal es menor que la cantidad existente en la muestra del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica NOS2, COL14A1, TGFB3, LIPE, MLYCD,
65 FADS1, ACSL1, WNT5A, WISP2, FZD8 y ACOT1. En un aspecto más preferido, el diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica hallados en la muestra del animal es menor que la

cantidad existente en la muestra del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica NOS2, COL14A1, TGFB3, LIPE, MLYCD, FADS1 y ACSL1.

5 En varias formas de ejecución el animal es un humano o un animal de compañía. El animal de compañía es de manera preferente un canino, como un perro, o un felino, como un gato.

EJEMPLOS

10 La presente invención se puede ilustrar adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, aunque debe entenderse que estos ejemplos se incluyen meramente con fines demostrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Ejemplo 1

15 Los biomarcadores se identificaron mediante un estudio diferencial de perfiles de expresión génica, por comparación entre tejidos cardiacos enfermos y normales.

20 Diseño del estudio. Se recogieron necropsias de la válvula mitral de 3 perros no enfermos y 3 de perros enfermos, mientras que del ventrículo izquierdo se obtuvieron necropsias de 4 perros no enfermos y de 2 perros enfermos. Los ecocardiogramas se utilizaron para clasificar el estado de la enfermedad. Se extrajo muestra de ARN de cada una de las muestras de necropsia y se secuenció mediante la tecnología RNAseq para cuantificar los niveles de expresión génica global. También se determinaron los genes expresados diferencialmente (GED).

25 Resultados. El estudio identificó ochocientos doce (812) genes expresados diferencialmente en tejidos del ventrículo izquierdo (tabla 5) y doscientos sesenta y tres (263) genes expresados diferencialmente en tejidos de la válvula mitral (tabla 6). Luego los genes se seleccionaron y clasificaron en función de su relevancia biológica para la cardiomiopatía y la valvulopatía crónica (EVC). Se generó una lista de los 50 genes principales del ventrículo izquierdo (tabla 1) y una lista de los 20 genes principales de la válvula mitral (tabla 3).

30 Los 50 marcadores principales de expresión génica, expresados diferencialmente en tejido del ventrículo izquierdo, están identificados en la tabla 1.

Tabla 1

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
NOS2	0,000223	0,01	21	Sub	óxido nítrico sintasa, inducible
NOS3	403E,09	1,28E,06	6	Sobre	óxido nítrico sintasa, endotelial
MMP15	0,00016	0,0087	3,3	Sobre	metalopectidasa de matriz 15
MMP8	0,000366	0,016	162	Sobre	metalopectidasa de matriz 8 (colagenasa neutrófila)
MMP9	0,002	1	9999	Sobre	metalopectinasa de matriz-9, precursor (gelatinasa B, gelatinasa 92kDa, colagenasa de tipo IV 92kDa)
TIMP1	1,03E,06	0,0001	48	Sobre	inhibidor de metaloproteínasa 1, precursor
NPPA	0,0002	0,012	4	Sobre	péptidos natriuréticos A, factor natriurético atrial
COL14A1	0,0012	0,04	2,67	Sub	colágeno, tipo XIV, alfa 1
HOPX	0,003	0,11	4,67	Sobre	HOP caja homeótica P
Serpina1 (PA1-1)	0	0	30	Sobre	SERPINA1 inhibidor de serpina peptidasa, clado E (nexina, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1), miembro 1
TGFB3	0,007	0,14	2,5	Sub	factor de crecimiento transformante, beta 3
L1PE	0,002	0,057	2,73	Sub	lipasa sensible a hormonas
MLYCD	00008	0,03	2,68	Sub	malonil-CoA descarboxilasa
FADS1	0,002	0,06	2,87	Sub	desaturasa de ácidos grasos 1
ACSL1	0,001	0,046	3	Sub	miembro 1 de la familia de acil-CoA sintetasas de cadena larga
LOX	2,44E,07	4,32E,05	5,6097248	Sobre	lisil oxidasa
TOFBR2	0,001158	0,04	2,5840787	Sobre	receptor del factor de crecimiento transformante, beta 11 (70/80kDa)
WNT9B	1,51E,08	3,99E,06	13,34	Sobre	miembro 9B de la familia del sitio de integración de MMTV, tipo sin alas
WNT5A	2,41E,06	0,000277	6,96	Sub	proteína Wnt-5a [fuente: UniProtKB/SwissProt;Acc:Q9QXQ7]
WISP2	0,000106	0,0063	3,4	Sub	proteína 2 de la vía de señalización inducible

					WNT1 [fuente: HGNC Symbol; Acc:12770]
FZD8	9,21E,06	0,000811	5,4	Sub	receptor 8 de la familia frizzled
OSMR	1,46E,08	3,94E,06	5,4	Sobre	receptor de oncostatina M
OSM	3,94E,05	0,002829	41,6	Sobre	oncostatina M
ELOVL7	0,000118	0,006733	3,6	Sobre	ELOVL elongasa 7 de ácidos grasos
ACOT1	8,63E,05	0,005357	5,58	Sub	acil-CoA tioesterasa 1 [fuente: HGNC Symbol;Acc:33128]
MT2 CANFA	0	0	133,4	Sobre	metalotioneína-2
MT1 CANFA	3,55E-15	3,77E-12	24,1	Sobre	metalotioneína-1

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
STAT3	4,72E,05	0,003281	3,45	Sobre	transductor de señal y activador de la transcripción 3 (factor de respuesta de fase aguda)
EDNRB	8,66E,06	0,000796	3,66	Sobre	precursor del receptor de endotelina B
TAGUN2	0,00031	0,014471	2,8	Sobre	transgelina 2 [fuente: HGNC Symbol;Acc: 11554]
AD1POQ	5,96E,09	1,75E,06	23,228112	Sub	precursor de adiponectina
RETN	0,000591	0,023702	5,8983441	Sobre	resistina
PLA2G5	6,94E,06	0,00066	4,88	Sub	fosfolipasa A2, grupo V
PLA2G4A	0,007923	0,15	2,2891944	Sub	fosfolipasa A2, grupo IVA (citósica, dependiente de calcio-)
FFAR2	3,12E,05	0,002298	20,218163	Sobre	receptor 2 de ácidos grasos libres
AGT	3,08E,05	0,002286	31,794603	Sub	angiotensinógena (inhibidor de serpina peptidasa , clado A, miembro 8)
NFKBIA	2,95E,06	0,000328	4,2463992	Sobre	factor nuclear del promotor del gen polipéptido ligero kappa en el inhibidor de las células B, alfa
TLR4	0,001656	0,05	2,6760777	Sobre	precursor del receptor tipo toll 4
FOS	1,14E,11	5,61E,09	9,9343116	Sobre	homólogo de oncogén viral del osteosarcoma murino PBJ
JUNB	8,84E,09	2,49E,06	6,0709404	Sobre	protooncogén jun B
AQP9	0,001899	0,058	53,713767	Sobre	acuaporina 9
SOAT1	0,008319	0,156048	2,9381132	Sobre	esterol O-aciltransferasa 1
SMAD6	0,001305	0,043867	2,9369323	Sobre	miembro 6 de la familia SMAD
EDNRB	8,66E,06	0,000796	3,6630871	Sobre	precursor del receptor de endotelina B
NKX2-5	0,002877	0,0777	2,3729636	Sub	proteína homeótica Nkx-2.5
GATA4_CANFA	0,005836	0,125586	2,2325771	Sub	factor de transcripción GATA-4
PTGS2 (COX2)	1,79E,08	448E,06	12,511215	Sobre	prostaglandina-endoperóxido sintasa2 (prostaglandina G/H sintasa y ciclooxigenasa)
IL8_CANFA	0	0	135,16333	Sobre	interleucina-8
IL6	1,44E,10	5,68E,08	584,83669	Sobre	precursor de interleucina-6
MYH1_CANFA	0,000126	0,007023	4	Sub	miosina, cadena pesada 1, músculo esquelético, adulto [fuente: HGNC Symbol; Acc:7567]

- 5 Los 15 marcadores principales de expresión génica del ventrículo izquierdo expresados diferencialmente (tabla 2) se seleccionaron de la tabla 1 para el ensayo de PCR de transcripción reversa cuantitativa en tiempo real (qPCR). Los resultados revelaron 12 genes con valores de p inferiores a 0,05 ($p < 0,05$) y 14 genes con valores de p inferiores a 0,1 ($p < 0,10$). Además, 14 genes revelaron cambios de expresión génica consistentes con la RNA-seq.

10

Tabla 2

Nombre del gen	Valor P	Nivel de cambio	Descripción
ACSL1	0,0015	-2,17	miembro 1 de la familia acil-CoA sintetasa de cadena larga
COL14A1	0,015	-1,94	colágeno, tipo XIV, alfa 1
FADS1	0,1224	-2,11	desaturasa de ácidos grasos 1
HOPX	0	3,15	HOP caja homeótica
LIPE	0,0133	-1,79	lipasa sensible a hormonas
MLYCD	0,0042	-1,75	malonil-CoA descarboxilasa
MMP15	7,00E-04	-1,73	metalopeptidasa de matriz 15

MMP8	0	155,13	metalopectidasa de matriz 8
MMP9	0,0041	256,22	precursor de la metaloproteinasas de matriz 9
NOS2	0,0061	-11	óxido nítrico sintasa, inducible
NOS3	0	6,4	óxido nítrico sintasa, endotelial
NPPA	0,0538	6,89	péptidos natriuréticos A natriurético factor atrial
Serpina 1 (PAI-1)	0	43,16	SERPINA1 inhibidor de serpina peptidasa, clado E
TGFB3	0,091	-1,35	factor de crecimiento transformante, beta 3
TIMP1	0	51,77	inhibidor de metaloproteinasas 1, precursor

Los 20 marcadores principales de expresión génica de la válvula mitral, expresados diferencialmente en el tejido de la válvula mitral, están identificados en la tabla 3.

5

Tabla 3

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
NOS3	9,74E-05	0,00627	4,62	Sobre	óxido nítrico sintasa, endotelial
COL6A5 (COL29A1)	6,03E-08	0,000127	9	Sobre	colágeno, tipo VI, alfa 5
Serpina1 (PAI-1)	1,28E-05	0,007573	5,2	Sobre	SERPINA1 inhibidor de serpina peptidasa, clado E (nexina, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1), miembro 1
SELP	3,49E-09	8,63E-06	12,74	Sobre	selectina P (proteína de membrana granular 140kDa, antígeno CD62)
ACSL1	0,004	0,33	2,57	Sub	miembro 1 de la familia acil-CoA sintetasas de cadena larga
AD1POQ	0,000163	0,043	4,799	Sub	precursor de actiponectina
O3FAR1	0,008104	0,51726	9,273	Sub	receptor 1 de ácidos grasos omega-3
FABP4	0,0031	0,27911	2,913	Sub	homólogo de proteína 4 humana de unión a ácidos grasos, adipocito [fuente: HGNC Symbol; Acc:3559]
SLC27A6	0,007399	0,48063	4,013	Sobre	familia 27 de transportadores de soluto (transportador de ácidos grasos), miembro 6
EDN1_CANFA	0,003495	0,29919	3,385	Sobre	endotelina-1
CD74	0,000923	0,12893	4,251	Sobre	molécula CD74, complejo mayor de histocompatibilidad, cadena invariante clase II
GSTP1	0,004974	0,38165	2,563	Sub	glutatión S-transferasa pi 1
MOST1	0,001648	0,19365	3,264	Sub	glutatión S-transferasa 1 microsomal
MYC	0,004623	0,36039	2,667	Sobre	proteína protooncogénica myc
MT2 CANFA	2,44E-05	0,01121	7,26	Sobre	metalotioneína-2
IL8 CANFA	1,01E-05	0,00621	18,31	Sobre	interleucina-8
IL6	0,000729	0,11483	14,89	Sobre	interleucina-6 precursor
PLIN1	0,0003199	0,06222	4,391	Sub	perilipina 1
CLDN1	7,12E-06	0,00575	6,13	Sobre	claudina 1
AGT	5,53E-06	0,00512	8,07	Sub	angiotensinógeno AGT (inhibidor de serpina peptidasa, clado A, miembro 8)

Los 5 marcadores principales de expresión génica de la válvula mitral izquierda expresados y mostrados en la tabla 4 se seleccionaron de la tabla 2 para el ensayo de qPCR. Los resultados revelaron que 2 genes con valores p inferiores a los cinco genes fueron consistentes en la dirección de los cambios de expresión génica con la RNA-seq.

10

Tabla 4

Nombre del gen	Valor P	Nivel de cambio	Descripción
NOS3	0,0399	3,31	óxido nítrico sintasa, endotelial
COL6A5 (COL29A1)	0,2364	7,9	colágeno, tipo VI, alfa 5
Serpina1 (PAI-1)	0,2853	5,23	SERPINA1 inhibidor de serpina peptidasa, clado E
SELP	0,102	17,02	selectina P
ACSL1	0,0248	-2,59	miembro 1 de la familia acil-CoA sintetasas de cadena larga

Los 812 genes expresados diferencialmente en el tejido del ventrículo izquierdo están identificados en la tabla 5.

15

ES 2 677 915 T3

Tabla 5

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
CA3	0,000828	0,03087	9999	Sub	anhidrasa carbónica 3
CRHR1	0,000372	0,016316	9999	Sub	receptor 1 de hormona liberadora de corticotropina
TUSC5	0,007243	0,142657	9999	Sub	candidato supresor tumoral5
Xist_exon4	0,003242	0,083712	9999	Sub	exón génico 4 inactivador del cromosoma X
Gen nuevo	3,06E-05	0,002281	9999	Sub	proteína no caracterizada
MYH13	69,5E-12	3,55E-09	60,39	Sub	miosina, cadena pesada 13, músculo esquelético
PCP2	4,76E-10	1,82E-07	48,44	Sub	proteína de la célula Purkinje 2
MYH4_CANPA	0,000981	1	48,34	Sub	miosina-4
VWCE	4,42E-08	9,99E-06	44,28	Sub	factor de von Willebrand C y dominios EGF
AGT	3,08E-05	0,002286	31,79	Sub	angiotensinógeno (inhibidor de serpina peptidasa, clado A, miembro 8)
MKRN2-AS1	0,005829	0,125586	23,52	Sub	ARN antisentido 1 de MKRN2
ADIPOQ	5,96E-09	1,75E-06	23,23	Sub	precursor de adiponectina
PLIN1	1,77E-08	4,48E-06	22,27	Sub	perilipina 1
NOS2	0,000223	0,0114	21,84	Sub	óxido nítrico sintasa, inducible
CCDC85C	3,25E-09	1,07E-06	21,24	Sub	contiene el dominio superenrollado 85C
FOXR1	4,33E-05	0,003072	19,56	Sub	caja forkhead R1
DPP10	0,000332		18,13	Sub	dipeptidil-peptidasa 10 (no funcional)
Gen nuevo	0,001187	0,040927	17,68	Sub	proteína no caracterizada
GLT25D2	0,001979	0,059175	17,35	Sub	glicosiltransferasa 2 que lleva el dominio 25
Gen nuevo	0,000254	0,012429	16,91	Sub	proteína no caracterizada
XNF835	0,001743	0,054143	16,8	Sub	proteína dedo de cinc 835
SDSL	0,000274	0,013077	15,18	Sub	tipo serina deshidratasa
RCOR2	7,20E-07	0,000106	14,32	Sub	REST co-represor 2
CYP1A1	1,81E-07	3,29E-05	13,74	Sub	citocromo P450, familia 1, subfamilia A, polipéptido 1
Gen nuevo	0,000912	0,033432	12,31	Sub	proteína no caracterizada
NDST3	0,000748	1	12,29	Sub	N-desacetilasa/N-sulfotransferasa (heparán glucosaminil) 3
Gen nuevo	0,002955	0,078949	12,11	Sub	proteína no caracterizada
TMOD4	0,003582	0,089802	11,61	Sub	tropomodulina 4 (músculo)
FISX83_CANFA	0,000122	0,006896	11,29	Sub	caliceína plasmática
Gen nuevo	2,20E-06	0,00026	10,77	Sub	proteína no caracterizada
Gen nuevo	7,33E-07	0,000106	10,71	Sub	proteína no caracterizada
Q3HTT6_CANFA	0,000426	0,018089	10,62	Sub	hidroxiesteroide 11-beta deshidrogenasa 2
TCEAL7	0,000124	0,006995	10,56	Sub	factor de transcripción elongación A (SII) 7
PPP1R16B	4,51E-09	1,38E-06	10,36	Sub	proteína fosfatasa 1, subunidad reguladora 16B
CD300LG	4,35E-05	0,003072	10,19	Sub	miembro g de la familia de moléculas tipo CD300
NGFR	1,02E-06	0,000139	9,89	Sub	receptor del factor de crecimiento nervioso
Gen nuevo	5,44E-07	8,52E-05	9,47	Sub	proteína no caracterizada
STAPI	0,009371	0,167166	9,36	Sub	miembro 1 de la familia de adaptadores de transducción de señales
CCL24_CANFA	0,007727	0,149102	9,34	Sub	quimiocina 24 con motivo C-C
CAPNI	1 0,000524	0,021472	9,3	Sub	calpaína 11
APLNR	1,74E-06	0,000213	9,21	Sub	receptor de apelina
Gen nuevo	8,42E-08	1,68E-05	9,12	Sub	proteína no caracterizada
FAM166B	0,001214	0,041655	9,08	Sub	familia con similitud secuencial 166, miembro B
CAMKV	0,00425	0,102081	8,98	Sub	CaM vesicular tipo cinasa
Gen nuevo	1,06E-06	0,000143	8,8	Sub	proteína no caracterizada
DAO	0,003994	0,097641	8,37	Sub	D-aminoácido oxidasa
Gen nuevo	4,96E-05	0,003355	8,19	Sub	proteína no caracterizada
SYT7	0,000373	0,016316	8,15	Sub	sinaptotagmina VII
PCDH12	2,02E-08	4,97E-06	7,97	Sub	protocaderina 12
CMA1_CANFA	0,003027	0,0801	7,93	Sub	quimasa
LRRC14B	4,15E-07	6,72E-05	7,9	Sub	repetición rica en leucina que lleva 14B

ES 2 677 915 T3

Gen nuevo	0,004837	0,11061	7,76	Sub	proteína no caracterizada
EXPH5	2,27E-08	5,48E-06	7,61	Sub	exofilina 5
BMF	1,19E-05	0,001003	7,47	Sub	factor modificador de Bcl2
RASD2	0,002273	0,06597	7,37	Sub	miembro 2 de la familia RASD
CDH15	4,24E-05	0,003032	7,32	Sub	caderina 15, tipo 1, M-caderina (miotúbulo)
CIDEC	0,000362	0,016161	7,25	Sub	efector c como DFFA inductora de muerte celular
ANGPTL1	0,001494	0,04882	7,2	Sub	precursor de la angiopoyetina proteína 1
DDN	9,92E06	0,00086	7,03	Sub	dendrina
WNT5A	2,41E-06	0,000277	6,96	Sub	proteína Wnt
NIPAL1	8,89E-06	0,000806	6,74	Sub	contiene dominio tipo NIPA 1
Gen nuevo	7,44E-05	0,004704	6,71	Sub	proteína no caracterizada
Gen nuevo	6,44E-06	0,000634	6,56	Sub	proteína no caracterizada
TTYH2	125E-06	0,000161	6,55	Sub	homólogo tweety 2 (Drosophila)
Q9GK59_CANFA	1,70E-06	0,00021	6,5	Sub	isoforma 1 del intercambiador Na ⁺ /H ⁺
AADAC	2,54E-06	0,000287	6,45	Sub	arilacetamida desacetilasa
Gen nuevo	0,001232	0,042037	6,32	Sub	proteína no caracterizada
PPP1R1B	0,000688	0,027042	6,23	Sub	proteína fosfatasa 1, regulador (inhibidor) subunidad 1B
D91Q20_CANFA	2,65E-06	0,000297	6,2	Sub	precursor de estromelina-3
Gen nuevo	0,007787	0,149537	6,02	Sub	proteína no caracterizada
GFRA2	0,008919	1	5,99	Sub	familia de receptores GDNF alfa 2
SLITRK6	9,38E-05	0,005749	5,99	Sub	miembro 6 de la familia tipo SLIT y MTRK
LRRC38	7,02E-05	0,004546	5,94	Sub	repetición rica en leucina que lleva 38
SORCS1	9,23E-06	0,000811	5,92	Sub	receptor 1 tipo sortilina que contiene el dominio VPS10
Gen nuevo	0,000796	0,029983	5,86	Sub	proteína no caracterizada
CPA3	0,000125	0,007023	5,86	Sub	carboxipeptidasa A3 (mastocito)
NRIP2	0,000368	0,016316	5,81	Sub	proteína 2 de interacción con receptores nucleares
CCDC8	5,85E-05	0,003879	5,76	Sub	contiene el dominio superenrollado 8
TDRD1	2,70E-05	0,002054	5,74	Sub	contiene el dominio tudor 1
ITPKB	1,11E-06	0,000147	5,69	Sub	inositol-trisfosfato 3-cinasa B
FMO2	8,14E-06	0,000759	5,61	Sub	flavina que contiene monooxigenasa 2 (no funcional)
ART5	0,002546	0,07121	5,58	Sub	ADP-ribosiltransferasa 5
ACOT1	8,63E-05	0,005357	5,58	Sub	acil-CoA tioesterasa 1
SV2 B	0,007766	0,149341	5,54	Sub	glicoproteína 2B de la vesícula sináptica
IGSF11	0,001745	0,054143	5,49	Sub	superfamilia de las inmunoglobulinas, miembro 11
ABCC8	0,000271	0,012961	5,49	Sub	casete de unión a ATP, sub-familia C (CFTR/MRP), miembro 8
Gen nuevo	0,004415	0,104947	5,4	Sub	proteína no caracterizada
FZD8	9,21E-06	0,000811	5,38	Sub	receptor 8 de la familia frizzled
OLFML2A	5,00E-06	0,0005	18 5,36	Sub	tipo olfactomedina 2A
NEURL1B	0,007574	0,147283	5,35	Sub	homólogo neuralizado 1B (Drosophila)
IFIT2	0,000202	0,010529	5,34	Sub	proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopéptidos 2
PROM1	0,000555	0,022627	5,3	Sub	prominina 1
CA8	0,008022	0,152347	5,3	Sub	anhidrasa carbónica VIII
ZNF446	0,002775	0,076218	5,27	Sub	proteína dedo de cinc 446
FREM2	3,37E-05	0,002461	5,23	Sub	proteína 2 de matriz extracelular FRAS1
TMC5	0,000778	0,029489	5,23	Sub	tipo canal transmembrana canal 5
ZBTB20	0,008848	0,162645	5,21	Sub	contiene dedo de cinc y el dominio BTB 20
Gen nuevo	0,00086	0,03197	5,16	Sub	proteína no caracterizada
INHA	4,23E-06	0,00045	5,14	Sub	inhibina, alfa
GDA	0,0094	0,167457	5,12	Sub	guanina desaminasa
Gen nuevo	0,00189	1	5,07	Sub	proteína no caracterizada
RARG	0,000165	0,008966	5,03	Sub	receptor de ácido retinoico, gamma
PLXDC1	1,15E-06	0,000151	5,03	Sub	contiene el dominio plexina 1

ES 2 677 915 T3

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
AGXT2L1	0,002847	0,077432	5,02	Sub	alanina-glioxilato aminotransferasa 2 tipo 1
Gen nuevo	0,000283	0,01338	4,99	Sub	proteína no caracterizada
LGR6	0,009539	1	4,98	Sub	receptor 6 acoplado a proteína G, que contienen repeticiones ricas en leucina
FAM212A	0,000748	0,028562	4,93	Sub	familia con similitud secuencial 212, miembro A
PLA2G5	6,94E-06	0,00066	4,89	Sub	fosfolipasa A2, grupo V
PPP1R1C	0,000261	0,012607	4,87	Sub	proteína fosfatasa 1, regulador (inhibidor) subunidad 1C
LAMA3	0,000731	1	4,79	Sub	laminina, alfa 3
TCF15	6,47E-06	0,000634	4,72	Sub	factor de transcripción 15 (hélice-bucle-hélice básica)
KCNK13	1,07E-05	0,000919	4,67	Sub	canal de potasio, subfamilia K, miembro 13
SEMA3G	9,07E-05	0,005611	4,67	Sub	dominio sema, dominio de inmunoglobulina (Ig), dominio básico corto, secretado, (semaforina) 3G
GALNTL1	0,00148	0,048469	4,67	Sub	UDP-N-acetil-alfa-D-galactosamina: polipéptido tipo N-acetilgalactosaminil-transferasa 1
ADCYAPIRI	0,000106	0,0063	4,65	Sub	receptor tipo 1 del polipéptido 1 activador de adenilato ciclasa (hipofisiario)
GBP6	0,000328	0,015102	4,63	Sub	familia de proteínas de unión a guanilato, miembro 6
CSAD	0,001791	0,055248	4,59	Sub	cisteína ácido sulfínico descarboxilasa
SPTBN2	1,28E-05	0,001071	4,58	Sub	espectrina, beta, no eritrocítica 2
ATXN7L1	0,003493	0,08836	4,58	Sub	análogo 1 de ataxina 7
CCDC68	0,001016	0,036389	4,55	Sub	contiene el dominio superenrollado 68
GPD1	6,15E-07	9,42E-05	4,53	Sub	glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1 (soluble)
HMGCLL1	0,003106	0,081562	4,53	Sub	análogo 1 de 3-hidroximetil-3-metilglutaril-CoA liasa
GR1A3	0,004614	1	4,49	Sub	receptor de glutamato, ionotrópico, AMPA 3
FBLN7	0,003145	0,082416	4,48	Sub	fibulina 7
NOX5	0,000116	0,006675	4,48	Sub	NADPH oxidasa 5
B2CRU9_CANFA	0,004014	0,097943	4,46	Sub	P2Y purinorreceptor 2
MAL	0,005642	0,123277	4,44	Sub	proteína de mielina y linfocito
NAALAD2	0,000235	0,011867	4,42	Sub	dipeptidasa ácida 2 N-acetilada, unida por enlace alfa
Gen nuevo	0,000733	0,028226	4,41	Sub	proteína no caracterizada
OSR2	0,004473	0,105793	4,39	Sub	relacionado con odd-skipped 2 (Drosophila)
Gen nuevo	0,005667	0,123441	4,39	Sub	proteína no caracterizada
TRYT_CANFA	0,00293	0,078586	4,37	Sub	triptasa
FAM198B	6,73E-07	9,98E-05	4,36	Sub	familia con similitud secuencial 198, miembro B
SDC1	0,000745	0,028562	4,35	Sub	sindecano 1
LAMC3	0,000128	0,007102	4,33	Sub	laminina, gamma 3
PGBD5	0,002066	0,061044	4,32	Sub	derivado 5 del elemento transponible piggyBac
RAB33A	00007	0,027381	4,3	Sub	RAB33A, miembro de la familia de oncogenes RAS
FNDC1	0,00377	1	4,29	Sub	contiene el dominio HI de fibronectina 1
MART	5,05E-05	0,00338	4,28	Sub	proteína tau asociada a microtúbulos
Gen nuevo	0,009175	0,166456	4,27	Sub	proteína no caracterizada
ANGEL1	0,002127	0,062132	4,22	Sub	homólogo de ANGEL 1 (Drosophila)
NPTXR	0,000445	0,018801	4,21	Sub	receptor de pentraxina neuronal
BCAR3	0,000173	0,009294	4,21	Sub	cáncer de mama anti-estrógeno resistencia 3
Q4PLA8_CANFA	0,009116	1	4,18	Sub	proteína resistente multifármaco 1

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
SLC2A5	0,003189	0,082815	4,16	Sub	familia de transportadores de soluto 2 (transportador de glucosa/fructosa), miembro 5
MYH1_CANFA	0,000126	0,007023	4,13	Sub	miosina-1
SLC8A3	0,002516	0,070652	4,13	Sub	familia de transportadores de soluto 8 (intercambiador sodio/calcio), miembro 3
FBN2	4,24E-06	0,00045	4,13	Sub	fibrilina 2
ADAMTS7	3,49E-06	0,000378	4,12	Sub	ADAM metalopeptidasa con motivo trombospondina tipo 1, 7
NTHL1	0,003728	0,092452	4,12	Sub	análogo 1 de nth endonucleasa III (E. coli)
EXTL1	6,74E-05	0,004384	4,11	Sub	análogo 1 de exostoxas (múltiples)
PLP1	0,000446	0,018818	4,09	Sub	proteína proteolípida 1
PLSCR4	4,88E-05	0,003331	4,07	Sub	fosfolípido escramblasa 4
SYNPQ2L	5,88E-06	0,000592	4,07	Sub	análogo de sinaptopodina 2
TNFSF10	5,43E-06	0,000559	4,06	Sub	superfamilia de factores de necrosis tumoral (ligando), miembro 10
N4BP3	4,91E-05	0,003337	4,05	Sub	proteína 3 de unión a NEDD4
GAB3	0,005975	0,127334	4,04	Sub	proteína 3 de unión, asociada a GRB2
SOX12	0,006405	0,133206	4,04	Sub	SRY (región Y determinante del sexo)-caja 12
FAM110B	0,001839	0,056597	4,03	Sub	familia con similitud secuencial 110, miembro B
Gen nuevo	0,000175	0,009368	4,01	Sub	proteína no caracterizada
NLRX1	3,14E-05	0,002303	3,94	Sub	miembro X1 de la familia NLR
TMEM164	8,73E-06	0,000798	3,91	Sub	proteína transmembrana 164
CSGALNACT1	0,000172	0,009272	3,9	Sub	sulfato de condroitina N-acetil-galactosaminil-transferasa 1
FAM26F	0,004877	0,11079	3,9	Sub	familia con similitud secuencial 26, miembro F
GJA1	9,08E-06	0,000811	3,9	Sub	proteína de agrupación de canales intercelulares alfa-1
MOGAT1	2,48E-05	0,001902	3,89	Sub	monoacilglicerol O-aciltransferasa 1
KANK4	0,00859	1	3,88	Sub	motivo KN y dominios de 4 repeticiones de anquirina
KIF26A	0,006293	0,132067	3,85	Sub	miembro 26A de la familia de las cinesinas
TTC34	4,80E-05	0,00331	3,82	Sub	dominio de repeticiones de tetratricopéptidos 34
SLC12A7	0,000146	0,008038	3,82	Sub	familia 12 de transportadores de soluto (transportadores de potasio/cloruro), miembro 7
TK1	0,00071	0,027567	3,81	Sub	timidina cinasa 1, soluble
Gen nuevo	0,000107	0,0063	3,81	Sub	proteína no caracterizada
A5H028_CANFA	3,77E-05	0,002735	3,81	Sub	ribonucleasa 2-5A-dependiente
VIPR1	0,009159	0,166456	3,76	Sub	receptor del péptido intestinal vasoactivo 1
PER3	0,000103	0,006229	3,75	Sub	homólogo de periodo 3 (Drosophila)
PLXNB1	1,72E-05	0,001393	3,74	Sub	plexina B1
ZBTB40	0,000124	0,006995	3,73	Sub	contiene dedo de cinc y el dominio BTB 40
Gen nuevo	0,00029	0,01362	3,73	Sub	proteína no caracterizada
FMO3_CANFA	0,00762	0,147774	3,73	Sub	dimetilanilina monooxigenasa 3
DACT1	0,009206	0,166582	3,69	Sub	dapper, antagonista de beta-catenina, homólogo 1 (Xenopus laevis)
CYB561	0,000286	0,013436	3,69	Sub	citocromo b-561
ACPP	0,008432	0,15697	3,67	Sub	fosfatasa ácida, próstata
PCHO1	0,005887	0,126031	3,65	Sub	dominio FCH, solo 1
C1orf192	0,000379	0,016556	3,64	Sub	marco abierto de lectura 192 del cromosoma 1
C19orf68	0,00975	0,170771	3,63	Sub	marco abierto de lectura 68 del cromosoma 19

ES 2 677 915 T3

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
Gen nuevo	0,001972	0,059114	3,57	Sub	proteína no caracterizada
SEMA5B	0,000974	0,034962	3,57	Sub	dominio sema, siete repeticiones de trombospondina (tipo 1 y tipo análogo a 1), (dominio transmembrana tipo 1 (TM) y dominio citoplásmico corto, (semaforina) 5B
ABCA3	0,00125	0,04245	3,56	Sub	casete de unión a ATP, sub-familia A (ABCI), miembro 3
FGFBP1	0,000312	0,014502	3,54	Sub	proteína 1 de unión al factor de crecimiento fibroblástico
SPOCK2	0,003341	0,085787	3,53	Sub	sparc/osteonectina, dominios tipo cwcy y kazal de proteoglicano (testicano) 2
TMEM97	0,000414	0,017753	3,52	Sub	proteína transmembrana 97
Q3HTT9_CANFA	0,00244	0,069093	3,51	Sub	receptor mineralocorticoide
WISP2	0,000106	0,0063	3,47	Sub	proteína 2 de la vía de señalización inducible WNT1
ASB18	0,000897	0,03297	3,46	Sub	contiene repetición de anquirina y caja SOCS 18
AFAPIL2	0,001747	0,054143	3,45	Sub	proteína 1 asociada al filamento de actina, tipo 2
GLTPD1	0,000583	0,023517	3,43	Sub	dominio 1 de la proteína de transferencia de glicolípidos
EREB3	0,007481	0,145693	3,41	Sub	homólogo 3 del oncogén viral de leucemia eritroblástica v-erb-b2 (aviar)
PHACTR3	0,001326	0,044373	3,41	Sub	regulador 3 de fosfatasa y actina
SLC4A5	0,003419	0,087146	3,4	Sub	familia de transportadores de soluto 4, cotransportador de bicarbonato sódico, miembro 5
MMP15	0,00016	0,008734	3,39	Sub	metalopeptidasa de matriz15 (insertado en la membrana)
CIQTNF2	0,009886	0,17211	3,39	Sub	proteína 2 relacionada con C1q y el factor de necrosis tumoral
NAV3	0,002386	0,067834	3,39	Sub	navegador neuronal 3
FAT1	0,000195	0,010238	3,38	Sub	homólogo 1 del supresor tumoral FAT (Drosophila)
CLDN4	0,003857	0,09497	3,38	Sub	claudina 4
ATP2B4	0,000216	0,011068	3,37	Sub	ATPasa, transportadora de Ca ⁺⁺ , membrana plasmática 4
INPP5J	0,002564	0,071422	3,35	Sub	inositol polifosfato-5-fosfatasa J
NT5C1 A	0,00037	0,016316	3,34	Sub	citoplásmico IA
GLE1	0,004859	0,110726	3,33	Sub	GLE1 homólogo mediador de exportación de ARN (levadura)
FAM180B	0,006588	0,134969	3,32	Sub	familia con similitud secuencial180, miembro B
AMOT	0,009176	1	3,32	Sub	angiomotina
SCN2B	0,002901	0,077982	3,31	Sub	canal de sodio subunidad beta-2
CLEC3B	7,64E,05	0,004809	3,31	Sub	dominio 3 de la familia de lectinas tipo C, miembro B
Gen nuevo	0,003436	0,087413	3,31	Sub	proteína no caracterizada
C12orf52	0,004711	0,109717	3,3	Sub	marco abierto de lectura 52 del cromosoma 12
THSD1	0,002507	0,070544	3,29	Sub	contiene trombospondina, tipo I, dominio 1
SPESP1	0,009335	0,167087	3,29	Sub	proteína 1 del segmento ecuatorial del espermatozoide
ZBTB12	0,00976	0,170771	3,26	Sub	contiene dedo de cinc y el dominio BTB 12
OBSCN	0,004451	0,105623	3,26	Sub	obscurina, calmodulina citoesquelética y RhoGEP de interacción con titina

ES 2 677 915 T3

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
GPT2	0,003692	0,091729	3,23	Sub	glutámico piruvato transaminasa (alanina aminotransferasa) 2
TTC28	0,006094	0,129258	3,22	Sub	dominio 28 de repeticiones de tetratricopéptidos
Q8HYR4_CANFA	0,006012	0,127722	3,22	Sub	proteína 1 relacionada con la resistencia multifármaco
P2RY1	0,001439	0,04734	3,21	Sub	purinoceptor P2Y 1
WSCD1	0,005297	0,117807	3,21	Sub	contiene el dominio WSC 1
CIDEA	0,002953	0,078949	3,21	Sub	efector a como DFFA inductora de muerte celular
SEMA6C	0,001942	0,058326	3,21	Sub	dominio sema, dominio transmembrana (TM) y dominio citoplásmico, (semaforina) 6C
OLFML1	0,001519	0,049523	3,2	Sub	análogo de olfactomedina 1
Gen nuevo	0,000939	0,034061	3,19	Sub	proteína no caracterizada
PABPC1L	0,001283	0,043266	3,19	Sub	proteína citoplásmica 1 de unión a poli(A)
FLYWCH2	0,008363	0,156249	3,18	Sub	miembro 2 de la familia FLYWCH
ITGA11	0,00249	0,070205	3,18	Sub	integrina, alfa 11
IFI35	0,008925	0,163633	3,17	Sub	proteína 35 inducida por interferón
MPP2	0,003447	0,087529	3,15	Sub	proteína de membrana, palmitoilada 2 (miembro 2 de la subfamilia MAGUK p55)
FAM78A	0,000385	0,01675	3,14	Sub	familia con similitud secuencial78, miembro A
MYH7B	0,0005319	0,11809	3,13	Sub	miosina, cadena pesada 7B, músculo cardíaco, beta
TSPAN9	7,85E-05	0,004898	3,12	Sub	tetraspanina 9
Gen nuevo	0,001121	0,039244	3,12	Sub	proteína no caracterizada
NFAQ5SBJ3_CANFA	0,004272	0,102081	3,11	Sub	complemento cruzado 2 de reparación por escisión
C5orf65	0,00041	0,017649	3,08	Sub	marco abierto de lectura 65 del cromosoma 5
GPR162	0,000112	0,006503	3,08	Sub	receptor 162 acoplado a la proteína G
VPS13D	0,001787	0,055248	3,07	Sub	homólogo D de direccionamiento de proteínas a vacuolas 13 (<i>S. cerevisiae</i>)
ST3GAL2	0,008279	0,155575	3,06	Sub	ST3 beta-galactósido alfa-2,3-sialiltransferasa 2
ASPA	0,002052	0,060991	3,06	Sub	aspartoacilasa
Gen nuevo	0,001746	0,054143	3,05	Sub	proteína no caracterizada
Q5YLN6_CANFA	0,002338	0,067301	3,03	Sub	proteína tipo 5 de canal de sodio, subunidad alfa
KIAA1161	0,001279	0,043222	3,03	Sub	KIAA1161
FYCO1	0,000655	0,026009	3	Sub	contiene FYVE y el dominio superenrollado 1
ANKRD29	0,001404	0,046324	2,99	Sub	dominio de 29 repeticiones de anquirina
SLC25A42	0,001858	0,056696	2,99	Sub	familia 25 de transportadores de soluto, miembro 42
ANK1	0,000351	0,01596	2,99	Sub	anquirina 1, eritrocítica
ASB13	0,001616	0,051927	2,98	Sub	contiene repetición de anquirina y caja SOCS 13
ACSL1	0,001397	0,04619	2,98	Sub	miembro 1 de la familia de acil-CoA sintetasas de cadena larga
RSG1	0,007732	0,149102	2,98	Sub	GTPasa pequeña 1 tipo REM2 y RAB
X1RP2	0,002868	0,0777	2,95	Sub	contiene 2 repeticiones de unión a xina actina
C1QTNF7	0,005589	0,122318	2,94	Sub	proteína 7 relacionada con C1q y el factor de necrosis tumoral
MOCS 1	0,003381	0,086517	2,93	Sub	síntesis del cofactor de molibdeno 1
PLCD1	0,005556	0,121781	2,93	Sub	fosfolipasa C, delta 1

ES 2 677 915 T3

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
SETD7	0,004031	0,098034	2,92	Sub	dominio que contiene SET (lisina metiltransferasa) 7
ABCA2	0,002029	0,060418	2,9	Sub	casete de unión a ATP, subfamilia A (ABC1), miembro 2
FADS1	0,002074	0,061091	2,87	Sub	desaturasa de ácidos grasos 1
Gen nuevo	0,00093	0,033826	2,86	Sub	proteína no caracterizada
SARDH	0,000518	0,021373	2,86	Sub	sarcosina deshidrogenasa
LGALS9	0,006433	0,133387	2,85	Sub	galectina-9
EYA1	0,000415	0,017753	2,85	Sub	homólogo 1 del gen eyes absent (Drosophila)
NFIX	0,002725	0,075148	2,84	Sub	factor nuclear I/X (factor de transcripción de unión a CCAAT)
TEF	0,008406	0,156835	2,84	Sub	factor embrionario tirotrófico
THNSL2	0,001099	0,038672	2,83	Sub	treonina sintasa tipo 2 (S. cerevisiae)
FITM2	0,001169	0,040498	2,83	Sub	proteína 2 transmembrana inductora de almacenamiento de grasa
LRRC10	0,000583	0,023517	2,8	Sub	contiene 10 repeticiones ricas en leucina
GPT	0,000721	0,027858	2,79	Sub	glutámico-piruvato transaminasa (alanina aminotransferasa)
MGAT5	0,002224	0,064689	2,78	Sub	manosil (alfa-1,6-)-glicoproteína beta1,6-N-acetil-glucosaminiltransferasa
TMEM205	0,006892	0,13893	2,78	Sub	proteína transmembrana 205
NOTCH3	0,001918	0,05788	2,74	Sub	notch 3
Q5BMM8_CANFA	0,006717	0,135999	2,74	Sub	proteína no caracterizada
LIPE	0,001859	0,056696	2,74	Sub	lipasa sensible a hormonas
ADCY3	0,006958	0,139239	2,74	Sub	adenilato ciclasa 3
CCND1	0,009971	0,173147	2,73	Sub	ciclina D1
FBXO40	0,004293	0,102242	2,72	Sub	proteína 40 con caja F
JPH2	0,0017	0,053642	2,7	Sub	juntofilina 2
NPR3	0,003582	0,089802	2,7	Sub	receptor C de péptido natriurético/guanilato ciclasa C (receptor C de péptido atrionatriurético)
PRICKLE1	0,002636	0,073118	2,7	Sub	homólogo 1 de prickle (Drosophila)
HMCN1	0,001858	0,056696	2,68	Sub	hemicentina 1
MLYCD	0,000804	0,030133	2,68	Sub	malonil-CoA descarboxilasa
COL14A1	0,001219	0,041699	2,67	Sub	colágeno, tipo XIV, alfa 1
CD248	0,008679	0,160448	2,67	Sub	molécula CD248, endosialina
ADCY5	0,001641	0,052251	2,67	Sub	adenilato ciclasa tipo 5
MAP4K2	0,009813	0,171266	2,66	Sub	proteína cinasa cinasa cinasa cinasa 2 activada por nitrógeno
USP9X	0,004936	0,111565	2,65	Sub	peptidasa 9 específica de ubiquitina, unida a X
TAB 1	0,005336	0,118293	2,63	Sub	proteína 1 de unión a cinasa I/MAP3K7 activada por TGF-beta
GJA3	0,00491	0,111354	2,62	Sub	proteína de agrupación de canales intercelulares, alfa 3, 46kDa
TBC1D2B	0,007717	0,149102	2,61	Sub	familia de dominios TBC1, miembro 2B
SH3BP5	0,002422	0,068726	2,61	Sub	proteína 5 de unión al dominio SH3 (asociada a BTK)
PLCE1	0,004987	0,112171	2,59	Sub	1-fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato fosfodiesterasa épsilon-1
CLN6	0,004186	0,101072	2,59	Sub	homólogo de la proteína 6 de lipofuscinosis ceroides neuronal
RNF128	0,007844	0,150069	2,58	Sub	proteína 128 con motivo ring finger, E3 ubiquitina proteína ligasa
GM2A	0,004835	0,11061	2,57	Sub	activador del gangliósido GM2
LARS2	0,00427	0,102081	2,56	Sub	leucil-ARNt sintetasa 2, mitocondrial
SLC25A34	0,004261	0,102081	2,55	Sub	familia 25 de transportadores de soluto, miembro 34
PRR12	0,005838	0,125586	2,55	Sub	rico en prolina 12

ES 2 677 915 T3

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
PRKAR2B	0,008163	0,153972	2,55	Sub	proteína cinasa, dependiente de cAMP, regulador, tipo II, beta
CASZ1	0,008859	0,162645	2,55	Sub	castor, dedo de cinc 1
MAPK12	0,007291	0,142796	2,54	Sub	proteína cinasa 12 activada por mitógeno
NRP1	0,001863	0,056696	2,53	Sub	neuropilina 1
PTPRE	0,008796	0,162096	2,53	Sub	proteína tirosina fosfatasa, receptor tipo E
NDST1	0,009455	0,16819	2,53	Sub	N-desacetilasa/N-sulfotransferasa (heparán glucosaminil) 1
TGFB3	0,006699	0,135889	2,52	Sub	factor de crecimiento transformante beta 3
MPI	0,001363	0,045379	2,52	Sub	manosa fosfato isomerasa
IDB1	0,004732	0,109918	2,52	Sub	isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP+), soluble
PLXND1	0,002294	0,06645	2,5	Sub	plexina DI
ITIH5	0,007766	0,149341	2,5	Sub	miembro 5 de la familia de inhibidores inter-alfa-tripsina cadena pesada
C170rf28	0,002556	0,071333	2,49	Sub	marco abierto de lectura 28 del cromosoma 17
NR2F6	0,009163	0,166456	2,48	Sub	miembro 6 de la subfamilia 2 de receptores nucleares, grupo F,
PAK6	0,009519	0,168922	2,47	Sub	cinasa 6 activada por proteína p21 (Cdc42/Rac)
SLC40A1	0,02301	0,066518	2,47	Sub	familia 40 de transportadores de soluto (transportador regulado por hierro), miembro 1
KLF11	0,002844	0,077432	2,46	Sub	factor tipo Kruppel 11
UACA_CANFA	0,004944	0,111576	2,46	Sub	autoantígeno uveal con dominios superenrollados y repeticiones de anquirina
DGCR2	0,006645	0,135537	2,44	Sub	gen 2 de la región crítica del síndrome de DiGeorge
SLX4	0,006629	0,135418	2,44	Sub	endonucleasa específica de estructura SLX4, subunidad homóloga (S. cerevisiae)
TMC6	0,006571	0,134969	2,44	Sub	canal transmembrana tipo 6
EHMT2	0,005812	0,125586	2,43	Sub	histona eucromática-lisina N-metiltransferasa 2
MYH8_CANFA	0,007341	0,143561	2,43	Sub	miosina-8
KIAA1467	0,00231	0,066633	2,43	Sub	KIAA1467
GNB3	0,002092	0,061232	2,42	Sub	proteína de unión al nucleótido guanina G(I)/G(S)/G(T), subunidad beta-3
FAM115A	0,00325	0,083762	2,42	Sub	familia con similitud secuencial115, miembro A
MACROD1	0,003899	0,095662	2,42	Sub	contiene el dominio MACRO 1
BCL7A	0,008567	0,15897	2,41	Sub	célula B CLL/linfoma 7A
TOM1	0,002655	0,073352	2,41	Sub	diana de mybl (pollo)
SPG7	0,002348	0,067301	2,4	Sub	paraplejia espástica 7 (recesiva autosómica pura y complicada)
Gen nuevo	0,003655	0,091129	2,38	Sub	proteína no caracterizada
NKX2-5	0,002877	0,0777	2,37	Sub	proteína homeótica Nkx-2.5
RASGRP3	0,002972	0,079258	2,37	Sub	proteína 3 liberadora de RAS guanil (regulada por calcio y DAG-)
MEOX2	0,005486	0,120642	2,36	Sub	caja homeótica 2 de mesénquima
PDZRN3	0,009265	0,166811	2,36	Sub	dominio PDZ con motivo ring finger 3
EPMP1	0,009646	0,169604	2,36	Sub	metaloendopeptidasa del retículo endoplasmático
PDGFB_CANFA	0,008436	0,15697	2,34	Sub	factor de crecimiento derivado de plaquetas, subunidad B
SREBF2	0,005014	0,1124	2,33	Sub	factor de transcripción 2 de unión al elemento regulador de esteroides
PLXNA1	0,006141	0,130071	2,31	Sub	plexina A
TACO1	0,009949	0,172976	2,3	Sub	activador traslacional de citocromo c oxidasa 1 codificado mitocondrialmente
C5orf4	0,007603	0,147649	2,3	Sub	marco abierto de lectura 4 del cromosoma 5
PPP1R3A	0,009267	0,166811	2,3	Sub	proteína fosfatasa I, subunidad reguladora 3A
PDIA2	0,0046,41	0,108264	2,3	Sub	miembro 2 de la familia A de proteínas disulfuro isomerasa

ES 2 677 915 T3

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
NID1	0,006488	0,134321	2,29	Sub	nidógeno 1
ABHD6	0,007847	0,150069	2,29	Sub	contiene el dominio de anhidrolasa 6
PLA2G4A	0,007923	0,150883	2,29	Sub	fosfolipasa A2, grupo IVA (citosólica, dependiente de calcio)
RAPSN	0,00652	0,134511	2,24	Sub	proteína de la sinapsis asociada al receptor
NRID2	0,006371	0,132885	2,24	Sub	miembro 2 de la subfamilia I de receptores nucleares, grupo D,
GATA4_CANFA	0,005836	0,125586	2,23	Sub	factor de transcripción GATA-4
KIAA 1462	0,006433	0,133387	2,21	Sub	KIAA1462
SLC41A1	0,008103	0,153037	2,18	Sub	miembro 1 de la familia 41 de transportadores de soluto
APOPL5	0,008681	0,160448	2,18	Sub	apolipoproteína I., 5
SERPINF1	0,007365	0,143638	2,17	Sub	factor derivado del epitelio pigmentado
MCAM	0,00961	0,169441	2,16	Sub	molécula de adhesión a células de melanoma
ZNF532	0,008805	0,162096	2,13	Sub	proteína dedo de cinc 532
UNC45B	0,008969	0,164005	2,13	Sub	homólogo B de unc-45 (C. elegans)
RIOK3	0,009466	0,16819	2,1	Sobre	RIO cinasa 3 (levadura)
Gen nuevo	0,008964	0,164005	2,12	Sobre	proteína no caracterizada
NFIL3	0,008346	0,156135	2,15	Sobre	factor nuclear, interleucina 3 regulada
ODC1	0,008086	0,153037	2,16	Sobre	ornitina descarboxilasa 1
SGMS1	0,006946	0,139239	2,17	Sobre	esfingomielina sintasa 1
Gen nuevo	0,009288	0,166961	2,19	Sobre	proteína no caracterizada
ARF4	0,009573	0,169235	2,19	Sobre	factor de ribosilación 4 del ADP
FDX1	0,006249	0,131737	2,2	Sobre	ferredoxina 1
SLC25A33	0,00596	0,127204	2,21	Sobre	miembro 33 de la familia 25 de transportadores de soluto (transportador de pirimidina nucleótido),
ADSS	0,006187	0,130833	2,22	Sobre	adenilosuccinato sintasa
Gen nuevo	0,006975	0,139381	2,22	Sobre	proteína no caracterizada
Q866G8_CANFA	0,006953	0,139239	2,22	Sobre	factor de elongación 1-alfa 1
RELL1	0,00705	0,140461	2,23	Sobre	tipo RELT 1
Gen nuevo	0,007222	0,142462	2,23	Sobre	proteína no caracterizada
PLK2	0,006519	0,134511	2,23	Sobre	cinasa 2 tipo polo
Q866GS_CANFA	0,006579	0,134969	2,23	Sobre	factor de elongación 1-alfa
SDC4	0,005458	0,120209	2,23	Sobre	sindecano 4
SAMD8	0,005363	0,118686	2,24	Sobre	contiene el dominio 8 con motivo alfa estéril
Gen nuevo	0,006272	0,132022	2,24	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,005445	0,120121	2,24	Sobre	proteína no caracterizada
RPS6KA2	0,00703	0,140277	2,26	Sobre	proteína ribosomal S6 cinasa, 90kDa, polipéptido 2
Gen nuevo	0,00638	0,132891	2,26	Sobre	proteína no caracterizada
PFN2	0,004461	0,105678	2,26	Sobre	profilina 2
Gen nuevo	0,006873	0,138742	2,26	Sobre	proteína no caracterizada
ABRA	0,006754	0,136552	2,27	Sobre	proteína activadora Rho de unión a actina
CXorf36	0,005765	0,124788	2,28	Sobre	marco abierto de lectura 36 del cromosoma X
Gen nuevo	0,007267	0,142796	2,28	Sobre	proteína no caracterizada
Q8SPM0_CANFA	0,004289	0,102242	2,28	Sobre	factor 1 alfa inducible por hipoxia
FRIL_CANFA	0,006336	0,132588	2,28	Sobre	cadena ligera de ferritina
BZWI	0,004735	0,109918	2,29	Sobre	cremallera de leucina básica y dominios W2 1
MALL	0,009187	0,166457	2,29	Sobre	mal, tipo proteína diferenciadora de células T
RPL21	0,009262	0,166811	2,29	Sobre	608 proteína ribosomal L21
Gen nuevo	0,003916	0,095894	2,3	Sobre	proteína no caracterizada
TMEM2	0,004213	0,101368	2,3	Sobre	proteína transmembrana 2
Gen nuevo	0,004118	0,099615	2,31	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,004628	0,108148	2,31	Sobre	proteína no caracterizada
S100A6	0,007103	0,140924	2,31	Sobre	familia S100, proteína A6 de unión a calcio
C1QC	0,006545	0,134689	2,31	Sobre	componente 1 del complemento, subcomponente q, cadena C

ES 2 677 915 T3

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
TUBA1C	0,003636	0,090821	2,31	Sobre	tubulina, alfa 1c
Gen nuevo	0,003855	0,09497	2,32	Sobre	proteína no caracterizada
FRIL_CANFA	0,006927	0,139239	2,32	Sobre	cadena ligera de ferritina
FSTL3	0,004846	0,110631	2,32	Sobre	folistatina tipo 3 (glicoproteína secretada)
Gen nuevo	0,004118	0,099615	2,32	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,006005	0,127722	2,33	Sobre	proteína no caracterizada
CLK 1	0,004745	0,109956	2,34	Sobre	cinasa 1 tipo CDC
ELL	0,00706	0,140461	2,34	Sobre	factor de elongación de la ARN polimerasa II
Gen nuevo	0,007282	0,142796	2,35	Sobre	proteína no caracterizada
RHOB	0,003513	0,088723	2,36	Sobre	homólogo de la familia ras, miembro B
GRAMD3	0,00315	0,082416	2,36	Sobre	contiene el dominio GRAM 3
Gen nuevo	0,006687	0,135889	2,36	Sobre	proteína no caracterizada
ALAS1	0,005864	0,125918	2,38	Sobre	aminolevulinato, delta-, sintasa 1
AQPI_CANFA	0,007707	0,149102	2,38	Sobre	acuaporina-1
Gen nuevo	0,007356	0,143638	2,38	Sobre	proteína no caracterizada
ART3	0,009168	0,166456	2,38	Sobre	ADP-ribosiltransferasa 3
KLHL2	0,002469	0,069768	2,39	Sobre	tipo kelch 2, Mayven (Drosophila)
CCNL1	0,002901	0,077982	2,39	Sobre	ciclina L1
UAP1	0,002654	0,073352	2,4	Sobre	UDP-N-acteilglucosamina pirofosforilasa 1
SPSB1	0,007166	0,141548	2,41	Sobre	contiene el dominio del receptor de splA/rianodina y caja SOCS 1
Gen nuevo	0,004532	0,106628	2,41	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,002348	0,067301	2,41	Sobre	proteína no caracterizada
TAGLN	0,004097	0,099448	2,42	Sobre	transgelina
Gen nuevo	0,003735	0,092452	2,42	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,006337	0,132588	2,42	Sobre	proteína no caracterizada
TMM47_CANFA	0,002529	0,070865	2,43	Sobre	proteína transmembrana 47
Gen nuevo	0,004796	0,110415	2,43	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,00715	0,141548	2,43	Sobre	proteína no caracterizada
ACTB_CANFA	0,006598	0,134969	2,43	Sobre	actina, actina citoplásmica 1, citoplásmica 1, en forma N-terminal procesada
Q6SLL2_CANFA	0,00316	0,082508	2,43	Sobre	precursor del activador de plasminógeno tipo urocinasa
NOV	0,006199	0,130884	2,44	Sobre	nefroblastoma sobreexpresado
PDE4B	0,005512	0,121011	2,44	Sobre	fosfodiesterasa 4B, cAMP-específica
OR51 E2	0,00301	0,079821	2,45	Sobre	receptor olfatorio, familia 51, subfamilia E, miembro 2
MCL1	0,007079	0,140635	2,45	Sobre	homólogo de la proteína Mcl-1 inductora de la diferenciación celular en la leucemia mieloide
CLIC1	0,004819	0,110563	2,45	Sobre	proteína 1 del canal intracelular de cloruro
EPHA2	0,005742	0,124686	2,46	Sobre	receptor A2 de EPH
CD22	0,006702	0,135889	2,46	Sobre	molécula CD22
SRSF3	0,001746	0,054143	2,47	Sobre	factor de empalme 3 rico en serina/arginina
CNN2	0,003006	0,079821	2,48	Sobre	calponina 2
RPF2	0,003071	0,080969	2,48	Sobre	homólogo del factor de producción 2 del ribosoma (S. cerevisiae)
Gen nuevo	0,001715	0,053747	2,5	Sobre	proteína no caracterizada
O97530_CANFA	0,003241	0,083712	2,51	Sobre	receptor p60 del factor de necrosis tumoral
Gen nuevo	0,008101	0,153037	2,51	Sobre	proteína no caracterizada
EMCN	0,002821	0,077093	2,51	Sobre	endomucina
ATP1B3	0,003471	0,08797	2,52	Sobre	ATPasa, transportador de Na+/K+, polipéptido beta 3
FAM43A	0,005712	0,124232	2,53	Sobre	familia con similitud secuencial 43, miembro A
Gen nuevo	0,00306	0,080822	2,54	Sobre	proteína no caracterizada
PDXK	0,001098	0,038672	2,54	Sobre	piridoxal (piridoxina, vitamina B6) cinasa
Gen nuevo	0,006357	0,13281	2,55	Sobre	proteína no caracterizada
PNPLA8	0,001911	0,05778	2,55	Sobre	contiene fosfolipasa tipo patatina 8
SH2D3C	0,00727	0,142796	2,56	Sobre	dominio 5H2 que contiene 3C

ES 2 677 915 T3

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
GSTM3	0,006661	0,135658	2,56	Sobre	glutación S-transferasa mu 3 (cerebro)
MMD	0,001926	0,057986	2,56	Sobre	asociado a la diferenciación de monocitos en macrófagos
CIQA	0,002735	0,075256	2,57	Sobre	componente 1 del complemento, subcomponente q, cadena A
TXN	0,001869	0,056755	2,57	Sobre	tiorredoxina
S100A11	0,002799	0,076736	2,57	Sobre	familia S100, proteína A11 de unión a calcio
DEGS1	0,001073	0,038044	2,57	Sobre	delta(4)-desaturasa, esfingolípido1
TGFBR2	0,001158	0,040232	2,58	Sobre	factor de crecimiento transformante, beta receptor 11 (70/80kDa)
BTG2	0,003234	0,083712	2,59	Sobre	miembro de la familia 2BTG
RAP1B	0,001109	0,038903	2,6	Sobre	RAP1B, miembro de la familia de oncogenes RAS
Gen nuevo	0,003568	0,089767	2,6	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0004194	0,101085	2,6	Sobre	proteína no caracterizada
CTTNBP2NL	0,003821	0,094411	2,61	Sobre	CTTNBP2 tipo N-terminal
Gen nuevo	0,001849	0,056696	2,61	Sobre	proteína no caracterizada
IFRD1	0,000924	0,033794	2,63	Sobre	regulador 1 del desarrollo relacionado con el interferón
Gen nuevo	0,001252	0,04245	2,64	Sobre	proteína no caracterizada
RASA2	0,009809	0,171266	2,64	Sobre	activador de la proteína 2RAS p21
SKIL	0,000927	0,033811	2,65	Sobre	oncogén tipo SKI
SWAP70	0,001146	0,039917	2,65	Sobre	SWAP complejo de intercambio de células B, subunidad 70kDa
TMEM181	0,001372	0,04557	2,65	Sobre	proteína transmembrana 181
Gen nuevo	0,008519	0,158307	2,66	Sobre	proteína no caracterizada
ILAR	0,001539	0,049943	2,66	Sobre	receptor de interleucina 4
Gen nuevo	0,000815	0,030458	2,66	Sobre	proteína no caracterizada
TLR4	0,001656	0,052587	2,68	Sobre	precursor del receptor tipo toll 4
TUBA1B	0,00237	0,067668	2,68	Sobre	tubulina, alfa 1b
FLNB	0,000872	0,032163	2,69	Sobre	filamina B, beta
COL16A1	0,007968	0,151537	2,7	Sobre	colágeno, tipo XVI, alfa 1
NPNT	0,002061	0,061044	2,7	Sobre	nefronectina
AOFA_CANFA	0,000712	0,027567	2,71	Sobre	amina oxidasa A
SLC35D1	0,000682	0,026865	2,71	Sobre	familia 35 de transportadores de soluto (transportador dual de UDP-ácido glucurónico/UDP-N-acetilgalactosamina), miembro D1
CORO1A	0,009834	0,171409	2,72	Sobre	coronina, proteína 1A de unión a actina
CD163	0,005115	0,114484	2,72	Sobre	precursor de la proteína M130 de tipo 1 rica en cisteína del receptor secuestrante
ATP 13A3	0,001362	0,045379	2,73	Sobre	ATPasa tipo 13A3
RBM3	0,001567	0,050702	2,74	Sobre	proteína 3 con motivo de unión a ARN (RNP1, RRM)
THBD	0,001452	0,047682	2,75	Sobre	precursor de trombomodulina
SLC25A25	0,000501	0,02082	2,76	Sobre	familia 25 de transportadores de soluto (transportador mitocondrial; transportador de fosfato), miembro 25
FHL1	0,002068	0,061044	2,76	Sobre	proteína LIM 1 de cuatro dominios y medio
Gen nuevo	0,002356	0,067401	2,77	Sobre	proteína no caracterizada
SORL1	0,004502	0,106281	2,78	Sobre	receptor asociado a sortilina, que contiene repeticiones L(clase DLR) A
AMIGO2	0,00934	0,167087	2,79	Sobre	molécula de adhesión con dominio Ig tipo 2
Gen nuevo	0,000568	0,023099	2,8	Sobre	proteína no caracterizada
ARPC1B	0,000467	0,019592	2,8	Sobre	complejo proteico relacionado con actina 2/3, subunidad 1B, 41kDa
RFX2	0,004546	0,106779	2,81	Sobre	factor regulador X, 2 (influye en la expresión de HLA clase II)
COTL1	0,003087	0,08122	2,83	Sobre	coactosina tipo 1 (Dictyostelium)

ES 2 677 915 T3

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
SLC3A1	0,004513	0,106365	2,83	Sobre	proteína rBAT transportadora de aminoácido neutros y básicos
PLAGL1	0,004601	0,107703	2,84	Sobre	gen del tipo adenoma pleomórfico 1
FAM188A	0,004021	0,097943	2,85	Sobre	familia con similitud secuencial188, miembro A
FRMD8	0,000481	0,020056	2,85	Sobre	contiene el dominio FERM 8
Gen nuevo	0,009562	0,169235	2,85	Sobre	proteína no caracterizada
TAGLN2	0,000311	0,014471	2,85	Sobre	transgelina 2
RHO	0,000354	0,016031	2,85	Sobre	homólogo de la familia ras, miembro U
C9orf153	0,006941	0,139239	2,86	Sobre	marco abierto de lectura 153 del cromosoma 9
IL33	0,003382	0,086517	2,87	Sobre	precursor de interleucina-33
MSX1	0,003184	0,082815	2,87	Sobre	proteína homeótica msh 1
PM20D2	0,00026	0,012607	2,88	Sobre	contiene un dominio de peptidasa M20
ESM1	0,008207	0,154596	2,89	Sobre	molécula 1 específica de células endoteliales
DUSP6	0,000421	0,017961	2,9	Sobre	fosfatasa 6 de especificidad dual
NDRG1	0,00024	0,011994	2,91	Sobre	N-myc 1 regulado hacia abajo
GENE	0,001639	0,052251	2,91	Sobre	glucosamina (UDP-N-acetil)-2-epimerasa/N-acetilmanosamina cinasa
UGDH	0,00032	0,014787	2,92	Sobre	UDP-glucosa 6-deshidrogenasa
Gen nuevo	0,002181	0,063583	2,93	Sobre	proteína no caracterizada
CRISPLD2	0,000242	0,012053	2,93	Sobre	contiene el dominio LCCL de la proteína secretora rica en cisteína 2
GPR4	0,009311	0,167087	2,93	Sobre	receptor 4 acoplado a la proteína G
SLC1A5	0,004583	0,107465	2,94	Sobre	miembro 5 de la familia 1 de transportadores de soluto (transportador de aminoácidos neutros)
SMAD6	0,001305	0,043867	2,94	Sobre	miembro de la familia SMAD 6
SOAT1	0,008319	0,156048	2,94	Sobre	esterol O-aciltransferasa 1
GLIPR2	0,000455	0,019132	2,94	Sobre	relacionado con patogénesis por GLI 2
ARPC3	0,008043	0,152544	2,94	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,004803	0,110415	2,95	Sobre	
RASSF5	0,00926	0,166811	2,97	Sobre	miembro 5 de la familia con dominio de asociación a Ras (RalGDS/AF-6)
C1QB	0,000474	0,019824	2,97	Sobre	componente 1 del complemento, subcomponente q, cadena B
ASB9	0,003684	0,091689	2,98	Sobre	contiene repetición de anquirina y caja SOCS 9
TRMT11	0,001636	0,052251	2,98	Sobre	homólogo de la ARNt metiltransferasa 1 I (S. cerevisiae)
RND3	0,000144	0,007925	2,99	Sobre	GTPasa 3 de la familia Rho
PLP2	0,000358	0,016122	2,99	Sobre	proteína proteolípida 2
ABCC4	0,004761	0,110149	3	Sobre	proteína 4 asociada a la resistencia multifármaco
SOX9	0,001641	0,052251	3,02	Sobre	factor de transcripción SOX-9
NR4A1_CANFA	0,001308	0,043867	3,04	Sobre	miembro 1 de la subfamilia de receptores nucleares 4, grupo A
AP3S1	0,00594	0,126972	3,07	Sobre	complejo proteico 3 relacionado con adaptadores, subunidad sigma 1
SIPR1	0,000208	0,01078	3,07	Sobre	receptor 1 de esfingosina-1-fosfato
Gen nuevo	0,008781	0,162077	3,08	Sobre	proteína no caracterizada
NPPB	0,009693	0,170043	3,08	Sobre	péptido natriurético B
ACTG1	0,000355	0,016031	3,09	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,000166	0,009004	3,1	Sobre	proteína no caracterizada
SDF2L1	0,001528	0,049701	3,11	Sobre	factor derivado de células estromales tipo 1
DOK2	0,009009	0,164522	3,13	Sobre	proteína de acoplamiento 2, 56kDa
IER3	0,000387	0,016769	3,14	Sobre	gen 3 de respuesta pronta inmediata
EMR1	0,001663	0,052587	3,16	Sobre	precursor del módulo tipo EGF que contiene el receptor 1 de hormonas mucínicas
IRS2	0,0001	0,006055	3,17	Sobre	substrato 2 receptor de insulina

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
GEM	0,005651	0,123285	3,17	Sobre	proteína de unión GTP sobreexpresada en músculo esquelético
TAF7L	0,004972	0,112006	3,17	Sobre	ARN polimerasa II tipo TAF7, factor asociado a la proteína de unión a caja TATA (TBP), 50kDa
TMEM176A	0,000107	0,0063	3,18	Sobre	proteína transmembrana 176A
ANKRD37	0,002012	0,060059	3,18	Sobre	dominio 37 con repeticiones de anquirina
Gen nuevo	0,007165	0,141548	3,19	Sobre	proteína no caracterizada
CYR61	0,000214	0,010988	3,19	Sobre	inductor angiogénico rico en eysteitie, 61
FAM110D	0,001705	0,053666	3,19	Sobre	familia con similitud secuencial110, miembro D
QTUD1	0,000271	0,012961	3,2	Sobre	contiene el dominio OTU 1
ROBO4	9,18E-05	0,005649	3,2	Sobre	receptor indirecto de guía de axones, homólogo 4 (Drosophila)
BHLHE40	7,14E-05	0,00459	3,2	Sobre	familia básica hélice-bucle-hélice, miembro e40
RALB	6,71E-05	0,004384	3,22	Sobre	homólogo B del oncogén viral v-ral de leucemia de simio (asociado a ras; proteína de unión GTP)
KDM6B	0,000373	0,016316	3,22	Sobre	desmetilasa 6B específica de lisina (K)
PLK3	0,005395	0,1192	3,26	Sobre	cinasa 3 tipo polo
ROR 1	0,009656	0,169604	3,26	Sobre	receptor huérfano 1 tipo receptor de tirosina cinasa
SLCO1C1	0,002381	0,067825	3,26	Sobre	miembro 1C1 de la familia de transportadores aniónicos orgánicos de soluto
PIK3R5	0,005882	0,126031	3,27	Sobre	fosfoinositida-3-cinasa, subunidad reguladora 5
TRIB1	0,000248	0,012204	3,28	Sobre	homólogo 1 de las proteínas tribbies (Drosophila)
ADML_CANFA	7,31E-05	0,004647	3,29	Sobre	ADM adrenomedulina proadrenomedulina péptido N-terminal
Gen nuevo	0,000118	0,006735	3,31	Sobre	proteína no caracterizada
LRRC8C	7,73E-05	0,004843	3,32	Sobre	miembro de la familia 8 que contiene repeticiones ricas en leucina
CCXCL16	0,009651	0,169604	3,33	Sobre	quimiocina (motivo C.X.C) con ligando 16
Gen nuevo	6,74E-05	0,004384	3,36	Sobre	proteína no caracterizada
PXDC 1	0,001253	0,04245	3,39	Sobre	contiene el dominio PX 1
AP1S3	3,44E-05	0,003621	3,4	Sobre	complejo proteico 1 relacionado con adaptadores, subunidad sigma 3
KLF4	0,001615	0,051927	3,4	Sobre	factor 4 tipo Kruppel (intestino)
TSPAN19	0,007897	0,150804	3,41	Sobre	tetraspanina 19
RASSF1	0,000425	0,018084	3,44	Sobre	miembro 1 de la familia con dominio de asociación a Ras (RalGDS/AF-6)
TYROBP	0,002824	0,077093	3,44	Sobre	precursor de la proteína de unión a TYRO proteína tirosina cinasa
DEF6	0,000649	0,025843	3,44	Sobre	homólogo expresado diferencialmente en FDCP 6, (ratón)
STAT3	4,72E-05	0,003281	3,45	Sobre	transductor de señales y activador de transcripción 3 (factor de respuesta de fase aguda)
NABP1	0,009343	0,167087	3,45	Sobre	proteína 1 de unión a ácidos nucleicos
VWF	0,000261	0,012607	3,45	Sobre	precursor del factor de von Willebrand
TNFAIP3	0,001662	0,052587	3,45	Sobre	factor de necrosis menor, proteína 3 alfa-inducida
ERO1L	4,88E-05	0,003331	3,48	Sobre	tipo ERO1 (S. cerevisiae)
CYP1B1	0,000333	0,015323	3,5	Sobre	citocromo P450 1B1
RHOJ	0,000114	0,006565	3,5	Sobre	homólogo de la familia ras, miembro J
C10orf10	0,002992	0,079651	3,53	Sobre	marco abierto de lectura 10 del cromosoma 10
CPS1	0,003276	0,084262	3,54	Sobre	carbamoil-fosfato sintasa 1, mitocondrial
KLF5	0,00036	0,016122	3,54	Sobre	factor 5 tipo Kruppel (intestinal)
ELOVL7	0,000118	0,006733	3,55	Sobre	ELOVL ácido graso elongasa 7
ARID5A	1,77E-05	0,00143	3,55	Sobre	dominio 5A interactivo rico en AT (tipo MRFI)
Gen nuevo	2,74E-05	0,002079	3,58	Sobre	proteína no caracterizada
ALAS2	0,000201	0,010497	3,59	Sobre	aminolevulinato, delta-, sintasa 2
ETS2	1,15E-05	0,000976	3,59	Sobre	homólogo 2 del oncogén E26 del virus v-ets de la eritroblastosis (aviar)

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
Gen nuevo	1,39E-05	0,001154	3,61	Sobre	proteína no caracterizada
KLHL29	0,006292	0,132067	3,61	Sobre	tipo kelch 29 (Drosophila)
Gen nuevo	0,000605	0,024193	3,61	Sobre	proteína no caracterizada
RAH4	0,002868	0,0777	3,62	Sobre	inducido por ácido retinoico 14
Gen nuevo	0,005228	0,116634	3,63	Sobre	proteína no caracterizada
ABRACL	0,000169	0,009124	3,64	Sobre	tipo ABRA C-terminal
EDNRB	8,66E-06	0,000796	3,66	Sobre	precursor del receptor de endotelina B
ARNTL	0,001214	0,041655	3,68	Sobre	tipo translocador nuclear del receptor de hidrocarburos arílicos
TMEM182	4,73E,05	0,003281	3,69	Sobre	proteína transmembrana 182
ACTN1	0,000249	0,012234	3,71	Sobre	actinina, alfa 1
MTHFD2	0,004931	0,111565	3,72	Sobre	metilentetrahidrofolato deshidrogenasa (dependiente de NADP+) 2, meteniltetrahidrofolato ciclohidrolasa
EKBP5	2,06E-05	0,001625	3,76	Sobre	proteína de unión 5 a FK506
CTHRC1	0,004805	0,110415	3,77	Sobre	contiene repeticiones de triple hélice de colágeno 1
DLL1	0,000192	0,010166	3,77	Sobre	tipo delta 1 (Drosophila)
LY9	0,007838	0,150069	3,8	Sobre	antígeno de linfocito 9
ERRFSII	0,00052	0,021393	3,81	Sobre	inhibidor 1 de retroalimentación del receptor ERB
PTGIR	0,000967	0,034794	3,81	Sobre	prostaglandina 12 (prostaciclina) receptor (IP)
TEAD4	0,000283	0,01338	3,81	Sobre	miembro 4 de la familia de dominios TEA
HAPLN3	0,001071	0,038044	3,82	Sobre	proteína 3 de unión a hialuronano y proteoglicano
NPPA	0,000256	0,012473	3,87	Sobre	péptidos natriuréticos A factor natriurético atrial
Gen nuevo	0,000701	0,027381	3,91	Sobre	proteína no caracterizada
C14orf37	0,005297	0,117807	3,93	Sobre	marco abierto de lectura 37 del cromosoma 14
ST6GALNAC3	0,00024	0,011994	3,94	Sobre	ST6 (alfa-N-acetil-neuraminil-2,3-beta-galactosil-1,3)-N-acetilgalactosaminida alfa-2,6-sialiltransferasa 3
CSF1	0,00021	0,010835	3,95	Sobre	factor 1 estimulador de colonia (macrófago)
KIAA0556	0,002606	0,072445	3,96	Sobre	KIAA0556
SEMA7A	9,04E-06	0,000911	3,97	Sobre	semaforina 7A, anclaje GP1 a membrana (grupo sanguíneo John Milton Hagen)
Gen nuevo	0,000756	0,028806	4	Sobre	proteína no caracterizada
FGR	0,000107	0,0063	4,05	Sobre	homólogo del oncogén viral (vfg) del sarcoma felino de Gardner-Rasheed
KRT80	0,009586	0,169239	4,05	Sobre	queratina 80
LRRC32	0,000791	0,029868	4,09	Sobre	repetición rica en leucina que contiene 32
HK3	0,009372	0,167166	4,09	Sobre	hexocinasa 3 (glóbulos blancos)
TPM4	1,56E-06	0,000193	4,15	Sobre	tropomiosina 4
UGCG	9,08E-07	0,000128	4,15	Sobre	ceramida glucosiltransferasa
ENTPD3	0,000947	0,034286	4,16	Sobre	ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 3
SLC20A1	1,29E-06	0,000163	4,18	Sobre	miembro 1 de la familia 20 de transportadores de soluto (transportador de fosfato)
SIG1RR	0,003525	0,088848	4,2	Sobre	inmunoglobulina simple y dominio del receptor toll-interleucina 1 (TIR)
ADAMTS1	2,07E-06	0,000245	4,23	Sobre	ADAM metalopeptidasa con motivo trombospondina tipo 1, 1
LYVE1	9,24E-06	0,000811	4,23	Sobre	receptor 1 de hialuronano endotelial de los vasos linfáticos
NFKBIA	2,95E-06	0,000328	4,25	Sobre	factor nuclear del promotor del gen polipéptido ligero kappa en el inhibidor de las células B, alfa
Gen nuevo	0,00071	0,027567	4,26	Sobre	proteína no caracterizada
IL1R2	0,00035	0,01596	4,28	Sobre	receptor de interleucina 1, tipo II
SPINK4	0,001573	0,050785	4,3	Sobre	inhibidor de serina peptidasa, Kazal tipo 4
CLIC2	4,43E-06	0,000463	4,35	Sobre	proteína 2 del canal intracelular de cloruro
PRSS23	6,51E-06	0,000634	4,39	Sobre	proteasa, serina, 23

ES 2 677 915 T3

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
O97702 CANFA	4,38E-05	0,003081	4,41	Sobre	precursor de integrina beta-3
ARL4A	1,07E-05	0,000919	4,41	Sobre	factor de ribosilación de ADP tipo 4A
ASNS	0,000225	0,011423	4,45	Sobre	asparagina sintetasa (que hidroliza glutamina)
PMEPA1	4,29E-06	0,000452	4,52	Sobre	proteína transmembrana prostática 1 inducida por andrógenos
IER5L	6,07E-05	0,004003	4,57	Sobre	gen 5 de respuesta pronta inmediata
E5D812_CANFA	0,00059	0,023702	4,62	Sobre	proteína no caracterizada
SGK1	0,000197	0,010326	4,68	Sobre	cinasa 1 regulada por suero/glucocorticoides
Gen nuevo	0,005164	0,115391	4,72	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,000517	0,021373	4,74	Sobre	proteína no caracterizada
CD300C	0,000189	0,010002	4,77	Sobre	molécula CD300c
PLEK CANFA	0,000525	0,021472	4,77	Sobre	pleckstrina
EMB	0,006527	0,134511	4,78	Sobre	embigina
MTHFD1L	1,95E-05	0,001553	4,79	Sobre	metilentetrahidrofolato deshidrogenasa (dependiente de NADP+) tipo 1
SLC16A3	0,000761	0,028903	4,84	Sobre	miembro 3 de la familia 16 de transportadores de soluto (transportador 4 de ácido monocarboxílico)
SLCO6A1	0,005335	1	4,85	Sobre	miembro 6A1 de la familia de transportadores aniónicos de soluto
PG F.	2,20E-05	0,001713	4,86	Sobre	factor de crecimiento placentario
SOX 17	1,28E-06	0,000163	4,86	Sobre	SRY (región Y determinante del sexo)-caja 17
CCDC172	0,001092	0,038598	4,89	Sobre	dominio superenrollado que contiene 172
VCAN	3,47E-07	5,77E-05	4,9	Sobre	versicano
NFKBIZ	7,63E-06	0,000721	4,98	Sobre	factor nuclear del promotor del gen polipéptido ligero kappa en el inhibidor de las células B, zeta
SNAI1	9,96E-05	0,006052	4,99	Sobre	homólogo de snail 1 (Drosophila)
VIPR2	0,000952	0,034378	4,99	Sobre	receptor del péptido intestinal vasoactivo 2
C13orf33	7,49E-08	1,56E-05	5	Sobre	marco abierto de lectura 33 del cromosoma 13
MUC20	0,007959	1	5,02	Sobre	mucina 20, asociada a la superficie celular
IL15	6,58E-06	0,000634	5,04	Sobre	interleucina-15
SPP1	0,000179	0,009552	5,04	Sobre	fosfoproteína secretada 1
Gen nuevo	2,14E-05	0,001673	5,06	Sobre	proteína no caracterizada
GFPT2	4,14E-07	6,72E-05	5,08	Sobre	glutamina-fructosa-6-fosfato transaminasa 2
Gen nuevo	2,28E-05	0,001754	5,1	Sobre	proteína no caracterizada
NFE2	0,006857	1	5,19	Sobre	factor nuclear (derivado de eritroide 2), 45kDa
FGF7_CANFA	8,56E-07	0,000122	5,21	Sobre	factor de crecimiento fibroblástico 7
ICAM1	4,23E-07	6,79E-05	5,22	Sobre	precursor de la molécula de adhesión intercelular I
MYC	2,09E-07	3,75E-05	5,24	Sobre	proteína protooncogénica myc
EGR1	9,79E-07	0,000136	5,27	Sobre	gen 1 de respuesta pronta inmediata
PVR	6,30E-06	0,000629	5,29	Sobre	receptor del poliovirus
ICOSLG	8,48E-06	0,000785	5,3	Sobre	ligando coestimulador de células T inducibles
HGF_CANFA	3,88E-05	0,002797	5,31	Sobre	factor de crecimiento de hepatocitos, cadena alfa del factor de crecimiento de hepatocitos, cadena beta del factor de crecimiento de hepatocitos
G0ZS87_CANFA	0,009138	0,166456	5,39	Sobre	receptor de activación 1 expresado en células mieloides
OSMR	1,46E-08	3,94E-06	5,4	Sobre	receptor de oncostatina M
AKAP12	1,62E-08	4,20E-06	5,42	Sobre	proteína 12A de anclaje a cinasa (PRKA)
E7ECW0_CANFA	0,000236	0,011867	5,43	Sobre	araquidonato 5-lipoxigenasa
THBS4	1,91E-06	0,000219	5,45	Sobre	trombospondina 4
Gen nuevo	0,003896	0,095662	5,48	Sobre	proteína no caracterizada
CA4	1,06E-08	2,93E-06	5,5	Sobre	anhidrasa carbónica IV
MYOC_CANFA	5,55E-06	0,000567	5,55	Sobre	miocilina
BCL3	1,93E-05	0,001547	5,59	Sobre	linfoma 3/CLL de células B
LOX	2,44E-07	4,32E-05	5,61	Sobre	lisil oxidasa
Q683K8_CANFA	2,35E-08	5,59E-06	5,66	Sobre	inhibidor 1A de cinasa putativa dependiente de ciclina (P21/WAF1/CIP1)

ES 2 677 915 T3

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
FGL2	2,88E-07	5,03E-05	5,68	Sobre	tipo fibrinógeno 2
Gen nuevo	0,001066	0,037986	5,7	Sobre	proteína no caracterizada
NOS3	4,03E-09	1,28E-06	5,72	Sobre	óxido nítrico sintasa, endotelial
HK2	6,93E-06	0,00066	5,76	Sobre	hexocinasa 2
LY86	0,008665	0,160448	5,85	Sobre	antígeno 86 de linfocitos
MYOF	3,02E-07	5,21E-05	5,85	Sobre	mioferlina
SEMA3F	1,84E-06	0,000223	5,85	Sobre	dominio sema, dominio de inmunoglobulina (Ig), dominio básico corto, secretado, (semaforina) 3F
RETN	0,000591	0,023702	5,9	Sobre	resistina
ACER2	4,09E-09	1,28E-06	5,91	Sobre	ceramidasa alcalina 2
DRAM1	0,000748	0,028562	5,95	Sobre	modulador 1 de autofagia regulado por daño en el ADN
SRGN	1,03E-06	0,000139	5,99	Sobre	serglicina
SERPINE2	2,63E-08	6,14E-06	6,02	Sobre	inhibidor de serpina peptidasa, clado E (inhibidor tipo 1 nexina, activador del plasminógeno), miembro 2
PLED1	2,25E-05	0,001747	6,02	Sobre	contiene el dominio 1 de fosfolipasa B
JUNB	8,84E-09	2,49E-06	6,07	Sobre	protooncogén jun B
TREM2	0,004876	0,11079	6,15	Sobre	receptor de activación 2 expresado en células mieloides
WDR89	1,52E-05	0,001245	6,17	Sobre	dominio 89 con repeticiones WD
SNORA25	0,004784	0,110415	6,25	Sobre	ARN nucleolar pequeño SNORA25
Gen nuevo	1,26E-07	2,38E-05	6,25	Sobre	proteína no caracterizada
IRF4	0,000401	0,01735	6,26	Sobre	factor 4 regulador del interferón
IGFBP2	0,000107	0,0063	6,28	Sobre	proteína 2 de unión al factor de crecimiento tipo insulínico, 36kDa
BSPRY	0,000574	0,023262	6,33	Sobre	contiene una caja B y el dominio SPRY
GADD45B	4,85E-09	1,45E-06	6,4	Sobre	detención del crecimiento e inducible por daño al ADN, beta
DKK2	8,82E-10	3,20E-07	6,4	Sobre	homólogo de dickkopf 2 (<i>Xenopus laevis</i>)
HIVEP3	0,002707	1	6,43	Sobre	proteína 3 de unión al promotor tipo 1 del virus de la inmunodeficiencia humana
Gen nuevo	9,79E-06	0,000854	6,45	Sobre	proteína no caracterizada
PLAC8	0,000679	0,026836	6,45	Sobre	específico de placenta 8
TKTL1	5,63E-06	0,000571	6,51	Sobre	tipo transcetolasa 1
C17orf64	0,001711	0,053733	6,54	Sobre	marco abierto de lectura 64 del cromosoma 17
LRRC25	0,003395	0,086696	6,55	Sobre	repetición rica en leucina que contiene 25
PAD14	0,000804	0,030133	6,71	Sobre	peptidil arginina deiminasa, tipo IV
MAPK13	7,81E-06	0,000732	6,71	Sobre	proteína cinasa 13 activada por mitógeno
Gen nuevo	6,56E-06	0,000634	6,76	Sobre	proteína no caracterizada
SERPINA3	0,000863	0,032003	6,78	Sobre	inhibidor de serpina peptidasa, clado A (alfa1 antiproteínasa, antitripsina), miembro 3
CTGF	8,51E-10	3,17E-07	6,85	Sobre	factor de crecimiento del tejido conjuntivo
C5orf62	0,000244	0,012067	6,86	Sobre	marco abierto de lectura 62 del cromosoma 5
Gen nuevo	0,001034	0,036932	6,94	Sobre	proteína no caracterizada
CSRNP1	6,97E-08	1,48E-05	7,11	Sobre	proteína nuclear 1 rica en cisteína-serina
FCGRIA	2,36E-06	0,000274	7,13	Sobre	precursor del receptor I de Fc de inmunoglobulina gamma de alta afinidad
SLC26A7	9,72E-05	0,005933	7,16	Sobre	miembro 7 de la familia 26 de transportadores de soluto
PRPH	2,48E-06	0,000183	7,17	Sobre	periferina
SIK1	1,31E-09	4,53E-07	7,17	Sobre	cinasa 1 inducible por sales
EMP1	7,64E-11	3,29E-08	7,26	Sobre	proteína 1 de la membrana epitelial
PAM176C	4,86E-08	1,08E-05	7,34	Sobre	familia con similitud secuencial176, miembro C
ARHGAP15	0,000276	0,013108	7,42	Sobre	proteína activadora de 15Rho GTPasa
TUBB6	1,16E-10	4,85E-08	7,55	Sobre	tubulina, beta 6 clase V
SLC11A1	0,000112	0,00649	7,6	Sobre	proteína 1 de macrófago asociada a la resistencia natural

ES 2 677 915 T3

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
APOLDI	6,29E-07	9,53E-05	7,67	Sobre	contiene el dominio de apolipoproteína L 1
Gen nuevo	0,009574	0,169235	7,78	Sobre	proteína no caracterizada
ZFP36	4,98E-07	7,90E-05	7,81	Sobre	proteína dedo de cinc 36, C3H tipo, homólogo (ratón)
RDH10	5,11E-11	2,40E-08	7,83	Sobre	retinol deshidrogenasa 10 (todo-trans)
POSL2	1,18E-07	2,26E-05	8,08	Sobre	antígeno 2 tipo FOS
CXCL14	1,61E-05	0,001313	8,09	Sobre	ligando de quimiocina (motivo C-X-C) 14
IL18RAP	0,001394	1	8,3	Sobre	proteína accesoria del receptor de interleucina 18
SERPINA1	8,38E-08	1,68E-05	8,31	Sobre	inhibidor de serpina peptidasa, clado A (alfa 1 antiproteínasa, antitripsina), miembro 1, precursor
SELP	4,19E-06	0,00045	8,54	Sobre	selectina P (proteína de membrana granular 140kDa, antígeno CD62)
SERPINB10	0,008932	1	8,59	Sobre	inhibidor de serpina peptidasa, clado B (ovoalbúmina), miembro 10
Gen nuevo	3,27E-06	0,000358	8,89	Sobre	proteína no caracterizada
PTHR_CANFA	5,05E-05	0,00338	8,99	Sobre	proteína osteostatina relacionada con la hormona paratiroidea
Gen nuevo	0,00288	0,0777	9,35	Sobre	proteína no caracterizada
TNFSF9	7,23E-05	0,004613	9,35	Sobre	miembro 9 de la superfamilia de factores de necrosis tumoral (ligando),
CLDN1	5,61E-07	8,68E-05	9,45	Sobre	claudina 1
ZPLD1	3,00E-06	0,00033	9,51	Sobre	contiene un dominio tipo de zona pelúcida 1
RGS2	7,16E05	0,00459	9,68	Sobre	regulador de la proteína G de señalización 2, 24kDa
FOS	1,14E-11	5,61E-09	9,93	Sobre	homólogo del oncogén viral del osteosarcoma murino FBJ
SELE	0,002086	0,0631184	9,94	Sobre	precursor de selectina E
Gen nuevo	1,47E-05	0,001215	10,16	Sobre	proteína no caracterizada
IL1RL1	2,33E-06	0,000273	10,38	Sobre	receptor tipo 1 de interleucina 1
CH25H	1,23E-06	0,00016	10,44	Sobre	colesterol 25-hidroxilasa
SELL	6,69E-07	9,98E-05	10,52	Sobre	selectina L
HSD17B13	6,67E-08	1,44E-05	10,53	Sobre	hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa 13
CSF2RA	0,001379	0,045712	10,55	Sobre	receptor del factor 2 estimulador de colonias, alfa, de baja afinidad (granulocito-macrófago)
CSF3R	823E-08	1,68E-05	10,57	Sobre	receptor del factor 3 estimulador de colonias (granulocito)
S100P	0,003185	0,040927	10,8	Sobre	S100 proteína P de unión a calcio
CCBP2	0,000308	0,014374	10,92	Sobre	proteína de unión 2 a quimiocinas
Gen nuevo	4,05E-13	2,54E-10	11,1	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,000339	0,016122	11,21	Sobre	proteína no caracterizada
MYL1	1,15E-05	0,000976	11,51	Sobre	miosina, cadena ligera 1, alcalina; esquelética, rápida
U3	2,03E,05	0,001605	11,52	Sobre	ARN nucleolar pequeño U3
DDIT4	5,23E-11	2,40E-08	11,55	Sobre	transcrito 4 inducible por daño al ADN
MAFF	1,49E-14	1,37E-11	11,63	Sobre	homólogo F del oncogén v-maf del fibrosarcoma musculoponeurótico (aviar)
SLC2A6	0,005764	0,124788	11,72	Sobre	miembro 6 de la familia 2 de transportadores de soluto (transportador facilitado de glucosa)
TNC	0,00114	0,039784	11,98	Sobre	precursor de tenascina
POSTN	0,000227	0,011507	12,43	Sobre	perioquina, factor específico de osteoblastos
PTGS2 (COX-2)	1,79E-08	4,48E-06	12,51	Sobre	precursor de prostaglandina G/H sintasa 2
CD274	1,36E-07	2,49E-05	12,83	Sobre	molécula CD274
WNT9B	1,51E-08	3,99E-,06	13,34	Sobre	miembro 9B de la familia del sitio de integración de MMTV, tipo sin alas
ADAMTS4	0,002079	0,061108	13,36	Sobre	ADAM metalopeptidasa con motivo trombospondina tipo 1 motivo 4
CSAR1	0,000866	0,032018	13,47	Sobre	receptor quimiotáctico de anafilatoxina C5a
Gen nuevo	3,22E-07	5,48E-05	13,63	Sobre	proteína no caracterizada

ES 2 677 915 T3

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
ADAMTS9	4,44E-16	6,12e-13	13,83	Sobre	ADAM metalopeptidasa con motivo trombospondina tipo 1 motivo 9
BDNF_CANFA	1,34E-07	2,49E-05	13,87	Sobre	factor neurotrófico derivado del cerebro
GNRH1	6,83E-11	3,04E-08	13,94	Sobre	hormona liberadora de gonadotropina 1 (liberadora de hormona luteinizante)
DARC	3,34E-07	5,62E-05	14,6	Sobre	grupo sanguíneo Duffy, receptor de quimiocina
WFDC1	5,77E-14	4,42E-11	15,05	Sobre	núcleo del dominio WAP cuatro-disulfuro 1
SLCO2A1	7,47E-09	2,15E-06	15,34	Sobre	miembro 2A1 de la familia de transportadores aniónicos orgánicos
Gen nuevo	3,17E-13	2,08E-10	15,77	Sobre	proteína no caracterizada
C19orf59	0,000665	0,02634	16,02	Sobre	marco abierto de lectura 59 del cromosoma 19
SLC2A3	5,22E-14	4,23E-11	16,51	Sobre	precursor del miembro 3 de la familia 2 de transportadores de soluto, transportador facilitado de glucosa
ILIB_CANFA	0,00359	0,089824	16,57	Sobre	interleucina-1 beta
PLAUR	5,50E-12	3,04E-09	17,27	Sobre	activador del plasminógeno, receptor de urocinasa
THBS1	0	0	17,77	Sobre	trombospondina 1
DEISP5	1,22E-10	4,96E-08	18,3	Sobre	fosfatasa 5 de especificidad dual
S100A9	2,81E-13	1,93E-10	19,31	Sobre	S100 proteína de unión A9 a calcio
CCL2	0	0	19,56	Sobre	precursor de quimiocina 2 con motivo C-C
ZP2	1,32E-06	0,000165	19,74	Sobre	precursor de la proteína de unión 2 zona pelúcida-espermatozoide
FFAR2	3,12E-05	0,002298	20,22	Sobre	receptor 2 de ácidos grasos libres
C15orf48	4,55E-05	0,003182	20,59	Sobre	marco abierto de lectura 48 del cromosoma 15
LYSCI_CANFA	7,66E-15	7,54E-12	21,5	Sobre	lizozima C, isozima láctea
RGS1	4,93E-14	4,33E-11	21,69	Sobre	regulador de la proteína G de señalización 1
INHBB	1,22E-13	8,88E-11	23,44	Sobre	inhibina, beta B
Q2EG92_CANFA	6,83E-12	3,55E-09	23,73	Sobre	lubricina
MT1_CANFA	3,55E-15	3,77E-12	24,13	Sobre	metalotioneína-1
TESPA1	2,91E-05	0,002182	24,88	Sobre	timocito expresado, asociado a selección positiva 1
S100A8	5,48E-12	3,04E-09	25,07	Sobre	proteína S100-A8
Gen nuevo	2,89E-05	0,002175	28,57	Sobre	proteína no caracterizada
Q7YSA1_CANFA	0	0	29,66	Sobre	precursor del inhibidor 1 del activador de plasminógeno
S100A12	7,69E-07	0,00011	29,89	Sobre	S100 proteína de unión A2 a calcio
BCL2A1	2,44E-15	2,81E-12	32,42	Sobre	proteína A1 relacionada con BCL2
Gen nuevo	0,003167	0,082556	33,62	Sobre	proteína no caracterizada
MIOX	0,000141	0,007811	35,1	Sobre	mioinositol oxigenasa
HAS1	1,18E-07	2,26E-05	37,31	Sobre	hialuronano sintasa 1
OSM	3,94E-05	0,002829	41,64	Sobre	oncostatina M
GNATI_CANFA	0,008282	0,155575	41,66	Sobre	proteína de unión a guanina nucleótido G(t), subunidad alfa-1
STC1	0	0	41,8	Sobre	estaniocalcina 1
QIERY9_CANFA	9,99E-08	1,97E-05	42,54	Sobre	proteína no caracterizada
TIMP1	1,03E-06	0,000139	47,68	Sobre	precursor del inhibidor 1 de la metaloproteinasa
SLC7A5	5,36E-13	3,22E-10	48,85	Sobre	miembro 5 de la familia 7 de transportadores de soluto (transportador de aminoácidos, cadena ligera, sistema L)
Gen nuevo	0	0	50,49	Sobre	proteína no caracterizada
SLCO4A1	2,00E-15	2,50E-12	50,74	Sobre	miembro 4A1 de la familia de transportadores aniónicos orgánicos
B0FF11_CANFA	1,05E-09	3,70E-07	51,17	Sobre	trapina-2; proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,005002	0,112317	53,57	Sobre	proteína no caracterizada
AQP9	0,00899	0,057543	53,71	Sobre	acuaporina 9
Q2LC20_CANFA	5,74E-08	1,26E-05	54,31	Sobre	proteína no caracterizada
HBA_CANFA	0	0	58,03	Sobre	subunidad alfa de hemoglobina

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
PTX3	0	0	58,92	Sobre	pentraxina 3, larga
HBM	2,83E-09	9,53E-07	84,56	Sobre	hemoglobina, mu
AHSP	4,34E-08	9,97E-06	100,55	Sobre	proteína estabilizadora de alfa hemoglobina
MT2_CANFA	0	0	134,14	Sobre	metalotioneína-2
IL8_CANFA	0	0	135,16	Sobre	interleucina-8
MMP8	0,000366	0,016287	162,28	Sobre	metaloendopeptidasa de matriz 8 (colagenasa neutrófila)
IL6	1,44E-10	5,68E-08	584,84	Sobre	precursor de interleucina-6
A7XZY9_CANFA	0,000243	0,012067	9999	Sobre	proteína no caracterizada
FOSL1	0,000336	0,01537	9999	Sobre	antígeno 1 tipo FOS
Q6TN20_CANFA	0,000108	0,006318	9999	Sobre	precursor del péptido antimicrobiano catelicidina
MMP9	0,002261	1	9999	Sobre	precursor de la metaloproteínasa de matriz 9
SNORD113	0,007908	0,150804	9999	Sobre	ARN nucleolar pequeño de las familias SNORD113/SNORD114

Nota: 9999 o -9999 indica un número infinito positivo o negativo.

Los 263 genes expresados diferencialmente en el tejido de la válvula mitral están identificados en la tabla 6.

5

Tabla 6

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
IRX4	0,0094426	0,552156	137,7129098	Sub	iroquois homeótico 4
Q8WN71_CANFA	7,93E-13	5,87E-09	122,0162934	Sub	cadena ligera 2 de miosina reguladora, isoforma de músculo cardíaco/ventricular
MYL3	1,78E-14	2,63E-10	36,4518467	Sub	miosina, cadena ligera 3. alcalina: ventricular, esquelética, lenta
IRK2_CANFA	0,00010057	0,030028	26,71429427	Sub	canal de potasio 2 rectificador de entrada
PABPC1L	0,00155667	0,187433	19,26886915	Sub	proteína citoplásmica 1 de unión a poli(A)
IRX3	0,00075852	0,117131	13,42443998	Sub	iroquois homeótico 3
LRRC38	0,00029443	0,059732	12,63601807	Sub	repetición rica en leucina que contiene 38
TDRD 1	8,79E-05	0,028292	12,53100309	Sub	contiene el dominio tudor 1
GPR162	4,55E-07	0,000613	11,88854291	Sub	receptor 162 acoplado a proteína G
MYOT	1,81E-07	0,000298	11,25091164	Sub	miotilina
C3orf43	0,00698142	0,469977	11,06253412	Sub	marco abierto de lectura 43 del cromosoma 3
O3FAR1	0,00810421	0,517259	9,272574795	Sub	receptor 1 de ácidos grasos omega-3
LRRC39	3,87E-06	0,003818	8,495742266	Sub	repetición rica en leucina que contiene 39
ASB18	2,87E-06	0,003037	8,392612669	Sub	contiene repetición de anquirina y caja SOCS 18
ACT	5,53E-06	0,005117	8,072413071	Sub	AGT angiotensinógena (inhibidor, de serpina peptidasa, clado A, miembro 8)
D PP6	8,92E-06	0,006135	7,818164823	Sub	dipeptidil-peptidasa 6
RPS11	0,00013915	0,037469	7,521132953	Sub	proteína ribosomal S11
EXTL1	0,00162694	0,193438	7,287025302	Sub	tipo exostosas (múltiples) 1
CA3	9,11E-06	0,006135	7,130385118	Sub	anhidrasa carbónica 3
HPT_CANFA	2,44E-07	0,000362	6,948829584	Sub	haptoglobina, cadena alfa de haptoglobina, cadena beta de haptoglobina
CYP1A1	0,0023213	0,232988	6,847892243	Sub	citocromo P450, familia 1, subfamilia A, polipéptido 1
LAMB4	0,00080891	1	6,631016294	Sub	laminina, beta 4
Gen nuevo	0,00171132	0,197093	6,404429223	Sub	proteína no caracterizada
SV2B	0,00633906	0,443278	5,966893387	Sub	glicoproteína 2B de la vesícula sináptica
KCNK13	0,00880189	0,530726	5,20172453	Sub	canal de potasio, subfamilia K, miembro 13
CAPN6	0,00063963	0,106438	5,096581879	Sub	calpaína 6
MYH8_CANFA	0,00149257	0,182686	5,082565953	Sub	miosina-8
RSPO2	0,0002559	0,056211	4,806677466	Sub	R-espondina 2
ADIPOQ	0,00016346	0,043228	4,798654687	Sub	precursor de adiponectina

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
XIRP2	1,50E-05	0,008202	4,724068879	Sub	contiene 2 repeticiones de unión a xin actina
CNKSR2	0,00798874	1	4,607199275	Sub	potenciador del conector del supresor de cinasa de Ras 2
VWCE	0,00252582	0,239791	4,538860033	Sub	factor de von Willebrand C y dominios EGF
PAK6	0,0052722	0,398374	4,50185628	Sub	cinasa 6 activada por la proteína p21 (Cdc42/Rac)
Q8MIM4_CANFA	0,00075926	0,117131	4,501419438	Sub	fosfoenolpiruvato carboxicinas, citosólica
HAND1	0,00095869	0,131464	4,463328523	Sub	derivados del corazón y de la cresta, expresado 1
PLIN1	0,00031931	0,062223	4,391184037	Sub	perilipina 1
FGF13	0,00109213	0,14704	4,301351408	Sub	factor de crecimiento fibroblástico 13
GPD1	0,00023118	0,053497	4,250138926	Sub	glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1 (soluble)
Gen nuevo	0,00118789	0,155687	4,115848845	Sub	proteína no caracterizada
CIDEA	0,00065272	0,106803	4,068790504	Sub	efector a como DFFA inductora de muerte celular
PLA2G7	7,13E-05	0,024571	3,912769164	Sub	acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas
RXRG	0,00040048	0,071487	3,835168594	Sub	receptor de retinoide X, gamma
MAPT	0,00585597	0,421004	3,696372113	Sub	proteína tau asociada a microtúbulos
ENO3	0,00034573	0,064003	3,600307172	Sub	enolasa 3 (beta, músculo)
SMYD2	0,00065625	0,106803	3,580224363	Sub	proteína 2 que contiene los dominios SET y MYND
PPP1R1B	0,00179352	0,202763	3,401615321	Sub	regulador (inhibidor) de la proteína fosfatasa 1, subunidad 1B
KCNJ4	0,00113024	0,149577	3,341648528	Sub	canal de potasio rectificador de entrada, subfamilia J, miembro 4
ACOT6	0,00404691	0,331131	3,334891906	Sub	acil-CoA tioesterasa 6
MGST1	0,00164756	0,193654	3,263658261	Sub	glutatión S-transferasa 1 microsomal
GPT	0,00125864	0,160728	3,196781191	Sub	glutámico-piruvato transaminasa (alanina aminotransferasa)
ADSSL1	0,00125891	0,160728	3,111089718	Sub	adenilosuccinato sintasa tipo 1
Gen nuevo	0,00088017	0,126663	3,014105677	Sub	proteína no caracterizada
MAPK12	0,0051303	0,38964	3,011119574	Sub	proteína cinasa 12 activada por mitógenos
Gen nuevo	0,00228645	0,232988	3,008428356	Sub	proteína no caracterizada
GPR98	0,00284501	0,260091	2,966167357	Sub	receptor 98 acoplado a la proteína G
Gen nuevo	0,00163266	0,193438	2,963721737	Sub	proteína no caracterizada
SLC12A7	0,00678406	0,46088	2,935772145	Sub	familia 12 de transportadores de soluto (transportadores de potasio/cloruro), miembro 7
FABP4	0,00310956	0,279107	2,91333176	Sub	homólogo de la proteína de unión 4 a ácidos grasos humanos, adipocito
TNNT1	0,00931314	0,547332	2,833529063	Sub	troponina T tipo 1 (esquelética, lenta)
EYA1	0,00195033	0,213425	2,806320921	Sub	homólogo 1 del gen eyes absent (Drosófila)
IVNS1ABP	0,00711125	0,474404	2,776812953	Sub	proteína NS1A de unión del virus de la gripe
PDIA2	0,00230271	0,232988	2,688534528	Sub	proteína disulfuro isomerasa, familia A, miembro 2
PPP1R3A	0,00625535	0,442318	2,63735175	Sub	regulador de la proteína fosfatasa 1, subunidad 3A
HSPB6	0,00447266	0,352341	2,635981052	Sub	proteína de choque térmico B6, relacionada con alfa-cristalina
INHBE	0,00717999	0,474623	2,620296374	Sub	inhibina, beta E
MRPS6	0,00316036	0,281957	2,617845582	Sub	proteína S6 del ribosoma mitocondrial

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
ACSL1	0,00396554	0,326276	2,566513768	Sub	miembro 1 de la familia de acil-CoA sintetasas de cadena larga
GSTP1	0,00497361	0,381654	2,56311818	Sub	glutación-S-transferasa pi 1
OBSCN	0,00921911	0,543964	2,537345537	Sub	obscurina, calmodulina citoesquelética y RhoGEP de interacción con titina
LRRC2	0,0097953	0,557955	2,531793957	Sub	repetición rica en leucina que contiene 2
FHL2	0,00830016	0,517259	2,510161173	Sub	proteína LIM 2 de cuatro dominios y medio
OXCT1	0,00881556	0,530726	2,50465171	Sub	3-oxoácido CoA transferasa 1
MACRODI	0,00488751	0,377	2,426051204	Sub	contiene el dominio MACRO 1
Gen nuevo	0,00828926	0,517259	2,328127388	Sub	proteína no caracterizada
SIR5_CANFA	0,0071526	0,474623	2,308794871	Sub	proteína desacilasa sirtuina-5 dependiente de NAD, mitocondrial
GMPR	0,0096464	0,554513	2,255238481	Sub	guanosina monofosfato reductasa
CTSH	0,00978226	0,557955	2,31451514	Sobre	catepsina H
ELN	0,00965998	0,554513	2,375152259	Sobre	elastina
MTHFDIL	0,00950707	0,552156	2,379453069	Sobre	metilentetrahidrofolato deshidrogenasa (dependiente de NADP+), tipo 1
LRRC8C	0,00442286	0,352341	2,414191301	Sobre	miembro C de la familia 8 que contiene repeticiones ricas en leucina
CSGALNACT1	0,00872137	0,530726	2,464354835	Sobre	sulfato de condroitina N-acetilgalactosaminiltransferasa 1
B0FF11_CANFA	0,00362892	0,30711	2,478539069	Sobre	trapina-2; proteína no caracterizada
PMEPA1	0,00581774	0,420297	2,491647533	Sobre	proteína transmembrana prostática 1 inducida por andrógenos
ATP8B1	0,00691045	0,467323	2,514357863	Sobre	ATPasa, transportador de aminofosfolípidos, clase I, tipo 8B, miembro 1
CLIC2	0,00949909	0,552156	2,559993239	Sobre	proteína 2 del canal intracelular de cloruro
O97702_CANFA	0,00721068	0,474623	2,560046473	Sobre	precursor de integrina beta-3
IER3	0,00444912	0,352341	2,592888197	Sobre	gen 3 de respuesta pronta inmediata
C13orf33	0,00418444	0,340503	2,597115184	Sobre	marco abierto de lectura 33 del cromosoma 13
TEK	0,00337965	0,295017	2,613639204	Sobre	TEK tirosina cinasa, endotelial
NID2	0,00761612	0,492553	2,626788419	Sobre	nidógeno 2 (osteonidógeno)
C1QA	0,00916086	0,543964	2,639674425	Sobre	componente 1 del complemento, subcomponente q, cadena A
MYC	0,00462349	0,360389	2,667299818	Sobre	proteína protooncogénica myc
FNDC1	0,00913207	0,543964	2,694018952	Sobre	contiene el dominio 1 de la fibronectina tipo III
SKAP2	0,00578608	0,420058	2,705846502	Sobre	fosfoproteína 2 asociada a cinasa src
Gen nuevo	0,00249457	0,239791	2,735225921	Sobre	proteína no caracterizada
SIPR1	0,00440559	0,352341	2,73717941	Sobre	receptor 1 de esfingosina-1-fosfato
CGNL1	0,00791609	0,509727	2,745007327	Sobre	tipo cingulina 1
Gen nuevo	0,00215299	0,227756	2,746510867	Sobre	proteína no caracterizada
INPP5D	0,00875454	0,530726	2,747558121	Sobre	inositol polifosfato-5-fosfatasa, 145kDa
CSF1	0,00627189	0,442318	2,761208824	Sobre	factor 1 estimulante de colonias (macrófago)
CYTL1	0,00728422	0,477342	2,793202173	Sobre	tipo citocina 1
Gen nuevo	0,00853615	0,522398	2,800899076	Sobre	proteína no caracterizada
MMRN2	0,00568962	0,420058	2,805679081	Sobre	multimerina 2
SMOC1	0,00347969	0,299187	2,836437352	Sobre	proteína modular 1 de unión a calcio relacionada con SPARC
PTGIS	0,00338642	0,295017	2,864731645	Sobre	prostaglandina 12 (prostaciclina) sintasa
THBS 1	0,00577068	0,420058	2,872048277	Sobre	trombospondina 1
F13A1	0,00195636	0,213425	2,939233551	Sobre	factor de coagulación XIII, polipéptido A1
LAPTM5	0,00266675	0,248393	2,945678543	Sobre	proteína transmembrana 5 lisosomal

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
IGFBP4	0,00178576	0,202763	2,94972406	Sobre	proteína 4 de unión al factor de crecimiento tipo insulínico
ENPP6	0,00292987	0,266205	2,954901419	Sobre	ectonucleótido pirofosfatasa/ fosfodiesterasa 6
MAFF	0,00143353	0,178408	2,956724863	Sobre	homólogo F del oncogén v-maf del fibrosarcoma musculoaponeurótico (aviar)
SNAI1	0,00637131	0,443278	2,978756098	Sobre	homólogo de snail 1 (Drosophila)
PTK2B	0,00275024	0,252988	2,991066529	Sobre	PTK2B proteína tirosina cinasa 2 beta
CTSS	0,00237599	0,242997	3,069428364	Sobre	precursor de catepsina S
ST6GAL1	0,00089001	0,126663	3,099509659	Sobre	ST6 beta-galactosamida alfa-2,6-sialiltransferasa 1
STAB1	0,00131425	0,164949	3,104842314	Sobre	estabilina 1
A7E3K7_CANFA	0,00155199	0,187433	3,116939171	Sobre	citocromo b-245, beta polipéptido
MEGF6	0,00387037	0,321881	3,119100417	Sobre	dominios 6 tipo EGF múltiple
CCL2	0,00089801	0,126663	3,141187367	Sobre	precursor de quimiocina 2 con motivo C-C
ADAM28	0,00920759	0,543964	3,154759441	Sobre	dominio 28 de ADAM metalopeptidasa
PKIB	0,00836025	0,518056	3,155918612	Sobre	inhibidor beta de proteína cinasa (dependiente de cAMP, catalítico)
WNT11	0,00354353	0,301608	3,167292266	Sobre	miembro 11 de la familia del sitio de integración de MMTV, tipo sin alas
TNFRSF11B	0,00097214	0,132086	3,169642215	Sobre	superfamilia de factores de necrosis tumoral, miembro 11 b
ICAM1	0,00040064	0,071487	3,173115422	Sobre	precursor de la molécula de adhesión intercelular I
C1QC	0,00182952	0,205267	3,205812393	Sobre	componente 1 del complemento, subcomponente q, cadena C
MESDC1	0,00850967	0,522398	3,231558257	Sobre	candidato 1 del desarrollo mesodérmico
RGS1	0,00227737	0,232988	3,328841086	Sobre	regulador de la proteína G de señalización 1
Gen nuevo	0,00033805	0,063433	3,375005843	Sobre	proteína no caracterizada
EDN1_CANFA	0,00349489	0,299187	3,385314809	Sobre	endotelina-1
Gen nuevo	0,00077986	0,117854	3,387427337	Sobre	proteína no caracterizada 1
CISC	0,00738474	0,480629	3,398739997	Sobre	precursor de dipeptidil peptidasa
CDH11	0,00086943	0,126663	3,436047547	Sobre	caderina 11, tipo 2, caderina OB (osteoblástica)
LYVE1	0,00026357	0,056211	3,442746608	Sobre	receptor 1 de hialuronano endotelial de los vasos linfáticos
ICOSLG	0,00195988	0,213425	3,45146774	Sobre	ligando coestimulador de células T inducibles
CD55	0,00829165	0,517259	3,476269663	Sobre	molécula CD55, factor de aceleración de decaimiento para el complemento (sanguíneo grupo Cromer)
FAM176C	0,00223235	0,232825	3,525163079	Sobre	familia con similitud secuencial 176, miembro C
BPI	0,00127857	0,161843	3,528487747	Sobre	proteína bactericida que aumenta la permeabilidad
Gen nuevo	0,00825134	0,517259	3,575586735	Sobre	proteína no caracterizada
DLL1	0,0057572	0,420058	3,638490389	Sobre	tipo delta 1 (Drosophila)
GALNTL2	0,00018862	0,046558	3,640382388	Sobre	UDP-N-acetil-alfa-D-galactosamina: polipéptido N-acetilgalactosaminil-transferasa tipo 2
BCL3	0,00552326	0,415226	3,667711088	Sobre	linfoma 3/CLL de células B
Gen nuevo	0,00845706	0,52181	3,667889051	Sobre	proteína no caracterizada
PTPN6	0,0019874	0,214842	3,678098205	Sobre	proteína tirosina fosfatasa, no receptora tipo 6
Gen nuevo	0,00609549	0,436107	3,73482333	Sobre	proteína no caracterizada
PIK3R5	0,00384084	0,321372	3,756710648	Sobre	fosfoinositida-3-cinasa, subunidad reguladora 5

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
HLA-DQB1	0,0016715	0,194921	3,81425157	Sobre	precursor del complejo mayor de histocompatibilidad, clase II, DQ beta 1
FOXC2	0,00227816	0,232988	3,842512625	Sobre	caja forkhead C2 (MFH-1, forkhead del mesénquima 1)
MT1_CANFA	0,00086809	0,126663	3,868086346	Sobre	metalotioneína-1
Gen nuevo	0,00027614	0,0576	3,909109507	Sobre	proteína no caracterizada
DLA-DRA	0,00333025	0,293577	3,921539141	Sobre	precursor de cadena alfa de moléculas MHC clase II DR
Gen nuevo	0,00044219	0,076149	3,928340542	Sobre	proteína no caracterizada
UPSE	0,00171674	0,197093	3,930001873	Sobre	heparanasa
CD163	0,00023094	0,053497	3,978735516	Sobre	precursor de la proteína M 130 rica en cisteína del receptor secuestrante
IL10RA	0,00560792	0,419153	3,980500931	Sobre	receptor de interleucina 10, alfa
LCP1	0,00040711	0,071778	4,007048578	Sobre	proteína citosólica de linfocitos 1 (L-plastina)
SLC27A6	0,00739928	0,480629	4,012663006	Sobre	miembro 6 de la familia 27 de transportadores de soluto (transportador de ácidos grasos)
PTPRC	0,006482	0,446504	4,015668006	Sobre	proteína tirosina fosfatasa, receptor tipo, C
SMPDL3A	0,00060943	0,102564	4,033996969	Sobre	esfingomielina fosfodiesterasa, tipo ácida 3A
AMPN_CANFA	0,00043757	0,076149	4,060816961	Sobre	aminopeptidasa N
ACTG2	5,66E-05	0,021307	4,073051342	Sobre	gamma actina 2, músculo liso entérico
GATA3	0,00451615	0,353884	4,115791787	Sobre	proteína de unión GATA 3
PDPN	1,75E-05	0,008908	4,118417246	Sobre	precursor de podoplanina
ST8S1A6	0,00262439	0,245995	4,134635069	Sobre	ST8 alfa-N-acetil-neuraminida alfa-2,8-sialiltransferasa 6
GADD45B	0,00076942	0,117475	4,136899759	Sobre	detención del crecimiento e inducible por daño al ADN, beta
Gen nuevo	4,32E-05	0,017766	4,146459497	Sobre	proteína no caracterizada
NPTX2	0,00798664	0,512044	4,171279545	Sobre	pentraxina neuronal II
Q8SPY1_CANFA	0,00659035	0,451866	4,1804261	Sobre	precursor del factor inhibidor de leucemia
CD53	0,00831247	0,517259	4,219727979	Sobre	molécula CD53
Gen nuevo	0,00573048	0,420058	4,2241176	Sobre	proteína no caracterizada
KCNMB1	0,00146974	0,18139	4,234025623	Sobre	subunidad beta-1 del canal de potasio activado por calcio-
Gen nuevo	2,29E-05	0,010952	4,239487876	Sobre	proteína no caracterizada
Q9TTF1_CANFA	0,00389039	0,321881	4,23972297	Sobre	precursor del antígeno CD86 de activación de linfocitos T
OLFML2A	0,00023952	0,054573	4,240016855	Sobre	tipo olfactomedina 2A
ITGA 10	0,00640524	0,443278	4,247812245	Sobre	integrina, alfa 10
CD74	0,00092278	0,128928	4,251052275	Sobre	molécula CD74, complejo mayor de histocompatibilidad, cadena invariante clase II
IGFBP2	0,00239923	0,237047	4,251818462	Sobre	proteína 2 de unión al factor de crecimiento tipo insulínico, 36kDa
CIQB	0,00011301	0,032185	4,349742507	Sobre	componente 1 del complemento, subcomponente q, cadena B
Gen nuevo	0,00011642	0,032531	4,36581198	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,00018478	0,046558	4,39541687	Sobre	proteína no caracterizada
WFDC1	2,50E-05	0,011213	4,404688515	Sobre	núcleo del dominio WAP cuatro-disulfuro 1
C5AR1	0,00345217	0,298986	4,418081401	Sobre	receptor quimiotáctico de la anafilotoxina C5a
Gen nuevo	7,75E-05	0,026077	4,425836022	Sobre	proteína no caracterizada
STC1	9,41E-05	0,029658	4,43867836	Sobre	estaniocalcina 1
PROCR	8,39E-05	0,027624	4,45143349	Sobre	proteína C receptor, endotelial

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
SLC16A3	0,00891566	0,534579	4,520555292	Sobre	miembro 3 de la familia 16 de transportadores de soluto (transportador de ácidos monocarboxílicos 4)
ESPN	0,0021817	0,229156	4,600912438	Sobre	esquina
CH25H	0,00093421	0,129304	4,602762493	Sobre	colesterol 25-hidroxilasa
NOS3	9,74E-06	0,00621	4,619382465	Sobre	óxido nítrico sintasa, endotelial
RELN	1,72E-05	0,008908	4,622040816	Sobre	reelina
PLEK_CANFA	0,00299064	0,270069	4,678285801	Sobre	pleckstrina
Q30429_CANFA0	00013551 0	037166	4,777546781	Sobre	precursor del complejo mayor de histocompatibilidad, clase II, DQ alfa
LYPD6	0,00066566	0,107156	4,787823602	Sobre	contiene el dominio LY6/PLAUR 6
TFPI2	0,00639749	0,443278	4,811077368	Sobre	inhibidor 2 de la vía del factor tisular
Gen nuevo	6,11E-05	0,022078	4,95616155	Sobre	proteína no caracterizada
THBD	1,80E-05	0,008908	5,050093154	Sobre	precursor de trombosmodulina
FOSL2	0,00031222	0,062223	5,144175989	Sobre	antígeno 2 tipo FOS
EMCN	7,37E-06	0,005747	5,168157368	Sobre	endomucina
COL23A1	0,00624183	0,442318	5,183224923	Sobre	colágeno, tipo XXIII, alfa 1
SNORD44	0,0043318	0,350568	5,230721651	Sobre	ARN nucleolar pequeño SNORD44
Serpina 1 (PAI-1)	1,28E-05	0,007573	5,248008294	Sobre	plasminógeno activador inhibidor1 precursor
MPEG1	0,00026569	0,056211	5,343814765	Sobre	macrófago expresado 1
SERPINA1	0,00070603	0,112433	5,384080573	Sobre	inhibidor de serpina peptidasa, clado A (alfa 1 antiproteínasa, antitripsina), miembro 1, precursor
CCL24_CANFA	0,00965828	0,554513	5,515302439	Sobre	quimiocina 24 con motivo C-C
Q4ZHP8_CANFA	0,0002516	0,056211	5,542819394	Sobre	receptor adrenérgico alfa-2A
Gen nuevo	0,00662883	0,45241	5,622804942	Sobre	proteína no caracterizada
INHBB	0,0019282	0,213425	5,695095364	Sobre	inhibina, beta B
WNT2	0,00232831	0,232988	5,75868736	Sobre	miembro 2 de la familia del sitio de integración de MMTV, tipo sin alas
Gen nuevo	475E-05	0,019	5,837618779	Sobre	proteína no caracterizada
ITGA8	3,15E-05	0,013728	5,941429157	Sobre	integrina, alfa 8
PPBP	0,00124247	0,160728	6,061479613	Sobre	precursor de proteína básica plaquetaria
CLDN1	7,12E-06	0,005747	6,139537587	Sobre	claudina 1
CSF2RB	1,47E-05	0,008202	6,468225608	Sobre	receptor del factor 2 estimulador de colonias, alfa, de baja afinidad (granulocito-macrófago)
HSD17B13	0,00010138	0,030028	6,789427838	Sobre	hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa 13
ENTPD3	0,00032849	0,06318	6,815360638	Sobre	ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 3
SLCO2A1	0,00033837	0,063433	6,866286234	Sobre	miembro 2A1 de la familia de transportadores aniónicos orgánicos de soluto
SNORD43	0,00274083	0,252988	7,174011212	Sobre	ARN nucleolar pequeño SNORD43
Gen nuevo	0,00247453	0,239528	7,183116927	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,00247453	0,239528	7,183116927	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	0,00247453	0,239528	7,183116927	Sobre	proteína no caracterizada
STOX1	0,00018048	0,046558	7,231926423	Sobre	caja storkhead 1
MT2_CANFA	2,44E-05	0,011213	7,236038079	Sobre	metalotioneína-2
ADAMTS4	0,00113117	0,149577	7,450514215	Sobre	ADAM metalopeptidasa con motivo trombospondina tipo 1 motivo, 4
SLC2A3	0,00019606	0,0476	7,48721924	Sobre	precursor del miembro 3 de la familia 2 de transportadores de soluto, transportador facilitado de glucosa
SNORD113	0,0002881	0,059261	8,44460534	Sobre	ARN nucleolar pequeño de las familias SNORD113/SNORD114
COL6A5	6,03E-08	0,000127	8,786873961	Sobre	colágeno tipo VI, alfa 5
DDIT4	0,00212956	0,226897	8,84860482	Sobre	transcrito 4 inducible por daño al ADN

(continuación)

Nombre del gen	Valor P	FDR	Nivel de cambio	Sobre/Sub regulado	Descripción
7SK	0,00251385	0,239791	9,205333564	Sobre	ARN 7SK
F5	6,36E-05	0,022436	9,964863203	Sobre	factor de coagulación V (proaccelerina, factor lábil)
Q8SPQ9_CANFA	5,27E-10	1,56E-06	9,987682777	Sobre	precursor de prostaglandina G/H sintasa 2
COL13A1	0,00512841	0,389641	0,18419469	Sobre	colágeno, tipo XIII, alfa 1
PLSCR5	1,34E-06	0,00155	1049150688	Sobre	miembro 5 de la familia de las escramblasas fosfolípidas
PTX3	6,54E-06	0,0057	10,63398182	Sobre	pentraxina 3, larga
Gen nuevo	0,00240089	0,237047	11,18947157	Sobre	proteína no caracterizada
SLCO4A1	4,93E-05	0,019213	11,29286782	Sobre	miembro 4A1 de la familia de transportadores aniónicos orgánicos de soluto
CSF3R	0,00088686	0,126663	11,4548765	Sobre	receptor del factor 3 estimulante de colonias (granulocito)
S100A9	0,00018626	0,046558	12,26469966	Sobre	S100 proteína de unión a calcio A9
SELP	3,49E-09	8,63E-06	11,74032345	Sobre	selectina P (proteína de membrana granular 140kDa, antígeno CD62)
CHGB	0,00203775	0,218689	13,38077711	Sobre	cromogranina B (secretogranina 1)
OLR1	0,0056321	0,419153	13,39441808	Sobre	lipoproteína de baja densidad oxidada (tipo lectina) receptor 1
REG 3A	0,00010583	0,030731	13,94900199	Sobre	precursor de la proteína asociada a la pancreatitis
Gen nuevo	9,76E-05	0,030028	14,33648379	Sobre	proteína no caracterizada
IL6	0,00072885	0,114832	14,38513086	Sobre	precursor de interleucina-6
5_8S_rRNA	8,39E-06	0,006135	16,57400089	Sobre	ARN ribosómico 5.85
IL1RL1	4,18E-05	0,017697	17,141827	Sobre	receptor de interleucina tipo 1
HBA_CANFA	1,54E-10	5,71E-07	17,56011028	Sobre	subunidad alfa de hemoglobina
Gen nuevo	0,00823939	0,517259	17,67722609	Sobre	proteína no caracterizada
Gen nuevo	2,84E-12	1,40E-08	17,82450367	Sobre	proteína no caracterizada
IL8_CANFA	1,01E-05	0,00621	18,31114372	Sobre	interleucina-8
REG3A	0,00026277	0,056211	19,76204032	Sobre	precursor de la proteína asociada a la pancreatitis
QIERY9_CANFA	7,59E-08	0,000141	20,95423577	Sobre	proteína no caracterizada
WNT9B	0,00049741	0,084673	22,13810762	Sobre	miembro 9B de la familia del sitio de integración de MMTV, tipo sin alas
Gen nuevo	0,00707454	0,47409	24,54691813	Sobre	proteína no caracterizada
CNTNAP4	0,00443392	0,352341	25,75623834	Sobre	proteína asociada a contactina tipo 4
Gen nuevo	0,00380854	0,32048	27,06769252	Sobre	proteína no caracterizada
A7XZY9_CANFA	0,00083327	0,124654	28,55536658	Sobre	proteína no caracterizada
Y_RNA	0,00478219	0,370808	37,34284656	Sobre	ARN Y
Y_RNA	0,00031522	0,062223	37,58955679	Sobre	ARN Y
Y_RNA	5,75E-05	0,021307	39,59784465	Sobre	ARN Y
UPK1B	0,00039738	0,071487	40,42343457	Sobre	uroplaquina 1B
Gen nuevo	1,36E-06	0,00155	53,64233007	Sobre	proteína no caracterizada
SNORD49	0,00019959	0,047676	71,13610116	Sobre	ARN nucleolar pequeño de la familia SNORD49
MUC16	0,00907706	1	90,15964938	Sobre	mucina 16 asociada a la superficie celular
Gen nuevo	0,00323603	0,28698	151,3736203	Sobre	proteína no caracterizada

5 La expresión génica expresada diferencialmente tanto en el ventrículo izquierdo como en el tejido de la válvula mitral está identificada en la tabla 7.

Tabla 7

Símbolo del gen	Descripción
A7XZY9 CANFA	proteína no caracterizada
ACSL1	miembro 1 de la familia de acil-CoA sintetasas de cadena larga

ES 2 677 915 T3

(continuación)

Símbolo del gen	Descripción
ADA MTS4	ADAM metalopeptidasa con motivo trombospondina tipo 1 motivo, 4
ASB18	contiene repetición de anquirina y caja SOCS 18
B0FF11_CANFA	trampina-2; proteína no caracterizada
BCL3	linfoma 3/CLL de células B
C13orf33	marco abierto de lectura 33 del cromosoma 13
C1QA	componente 1 del complemento, subcomponente q, cadena A
C1QB	componente 1 del complemento, subcomponente q, cadena B
C1QC	componente 1 del complemento, subcomponente q, cadena C
C5AR1	receptor quimiotáctico de la anafilotoxina C5a
CA3	anhidrasa carbónica 3
CCL2	precursor de quimiocina 2 con motivo C-C
CCL24 CANFA	quimiocina 24 con motivo C-C
CD163	precursor de la proteína M130 de tipo 1 rica en cisteína del receptor secuestrante
CH25H	colesterol 25-hidroxilasa
CIDEA	efector a como DFFA inductora de muerte celular
CLDN1	claudina 1
CLIC2	proteína 2 del canal intracelular de cloruro
CSF1	factor 1 estimulante de colonias (macrófago)
CSF3R	receptor del factor 3 estimulante de colonias (granulocito)
CSGALNACT1	sulfato de condroitina N-acetil-galactosaminil-transferasa 1
CYP1A1	citocromo P450, familia 1, subfamilia A, polipéptido 1
DDIT4	transcrito 4 inducible por daño al ADN
DLL1	tipo delta 1 (Drosophila)
EMCN	endomucina
ENTPD3	ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 3
EXTL1	análogo 1 de exostoxas (múltiples)
EYA1	homólogo 1 del gen eyes absent (Drosophila)
FAM176C	familia con similitud secuencial176, miembro C
FNDC1	contiene el dominio 1 de la fibronectina tipo III
FOSL2	antígeno 2 tipo FOS
GADD45B	detención del crecimiento e inducible por daño al ADN, beta
GPD1	glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1 (soluble)
GPR162	receptor 162 acoplado a proteína G
GPT	glutámico-piruvato transaminasa (alanina aminotransferasa)
HBA CANFA	subunidad alfa de hemoglobina
HSD17B13	hidroxisteroide (17-beta) deshidrogenasa 13
ICAM1	precursor de la molécula de adhesión intercelular 1
ICOSLG	ligando coestimulador de células T inducibles
IER3	gen 3 de respuesta pronta inmediata
IGFBP2	proteína 2 de unión al factor de crecimiento tipo insulínico, 36kDa
IL1RL1	receptor de interleucina tipo 1
IL8 CANFA	interleucina-8
INHBB	inhibina, beta B
KCNK13	canal de potasio, subfamilia K, miembro 13
LRRC38	repetición rica en leucina que lleva 38
LRRC8C	miembro C de la familia 8 que contiene repeticiones ricas en leucina
LYVE1	receptor 1 de hialuronano endotelial de los vasos linfáticos
MACROD1	contiene el dominio MACRO 1
MAFF	homólogo F del oncogén v-maf del fibrosarcoma musculoesquelético (aviar)
MAPK12	proteína cinasa 12 activada por mitógenos
MAPT	proteína tau asociada a microtúbulos
MT1_CANFA	metalotioneína-1
MT2_CANFA	metalotioneína-2
MTHFD1L	metilentetrahidrofolato deshidrogenasa (dependiente de NADP+) tipo 1
MYC	proteína protooncogénica myc
MYH8_CANFA	miosina-8
097702_CANFA	precursor de integrina beta-3
OBSCN	obscurina, calmodulina citoesquelética y RhoGEP de interacción con titina
OLFML2A	tipo olfactomedina 2A

(continuación)

Símbolo del gen	Descripción
PABPC1L	proteína citoplásmica 1 de unión a poli(A)
PAK6	cinasa 6 activada por la proteína p21 (Cdc42/Rac)
PDIA2	proteína disulfuro isomerasa, familia A, miembro 2
PIK3R5	fosfoinositida-3-cinasa, subunidad reguladora 5
PLEK_CANFA	pleckstrina
PLIN1	perilipina 1
PMEPA1	proteína transmembrana prostática 1 inducida por andrógenos
PPP1R1B	regulador (inhibidor) de la proteína fosfatasa 1, subunidad 1B
PPP1R3A	regulador de la proteína fosfatasa 1, subunidad 3A
PTX3	pentraxina 3, larga
Q1ERY9_CANFA	proteína no caracterizada
Q6R744_CANFA	óxido nítrico sintasa, endotelial
Q7YSA1_CANFA	precursor del inhibidor 1 del activador de plasminógeno
Q8SPQ9_CANFA	precursor de prostaglandina G/H sintasa 2
Q95159_CANFA	proteína no caracterizada
Q95J95_CANFA	precursor de adiponectina
Q95LE4_CANFA	precursor de interleucina-6
RGS1	regulador de la proteína G de señalización 1
S100A9	S100 proteína A9 de unión a calcio
S1PR1	receptor 1 de esfingosina-1-fosfato
SELP	selectina P (proteína de membrana granular 140kDa, antígeno CD62)
SERPINA1	inhibidor de serpina peptidasa, clado A (alfa 1 antiproteínasa, antitripsina), miembro 1, precursor
SLC12A7	familia 12 de transportadores de soluto (transportadores de potasio/cloruro), miembro 7
SLC16A3	miembro 3 de la familia 16 de transportadores de soluto (transportador de ácidos monocarboxílicos 4)
SLC2A3	precursor del miembro 3 de la familia 2 de transportadores de soluto, transportador facilitado de glucosa
SLCO2A1	miembro 2A1 de la familia de transportadores aniónicos orgánicos de soluto
SLCO4A1	miembro 4A1 de la familia de transportadores aniónicos orgánicos de soluto
SNAI1	homólogo de snail 1 (Drosophila)
SNORD1 13	ARN nucleolar pequeño de las familias SNORD113/SNORD114
STC1	estaniocalcina 1
SV2B	glicoproteína 2B de la vesícula sináptica
TDRD1	contiene el dominio tudor 1
THBD	precursor de trombomodulina
THBS1	trombospondina 1
VWCE	factor de von Willebrand C y dominios EGF
WFDC1	núcleo del dominio WAP cuatro-disulfuro 1
WNT9B	miembro 9B de la familia del sitio de integración de MMTV, tipo sin alas
XIRP2	contiene 2 repeticiones de unión a xina actina

- 5 En esta exposición se han descrito unas formas de ejecución preferidas, que son típicas de la presente invención. Aunque los términos empleados son específicos, solo se utilizan en sentido genético y descriptivo y no con fines restrictivos. El alcance de la presente invención está definido en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Método para diagnosticar valvulopatías crónicas en un animal, que consiste en:

- 5 a. analizar una muestra biológica del animal para detectar la presencia de marcadores de expresión génica relacionados con una valvulopatía crónica y
- b. comparar la cantidad de marcadores de expresión génica identificados en la muestra con una cantidad respectiva de los mismos marcadores de expresión génica presentes en una muestra de uno o más animales de control comparables que no padezcan valvulopatías crónicas, y
- 10 c. usar dicha comparación para diagnosticar la valvulopatía crónica en el animal, si el contenido de los marcadores de expresión génica hallado en la muestra del animal es mayor que la cantidad presente en la muestra del animal de control,

15 de modo que el diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica hallado en la muestra de la válvula mitral del animal es mayor en comparación con la cantidad presente en la muestra de la válvula mitral del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica NOS3, COL6A5 (COL29A1), Serpina1 (PAI-1) y SELP.

20 2. El método de la reivindicación 1, cuyo diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica hallado en la muestra de la válvula mitral del animal es mayor en comparación con la cantidad presente en la muestra de la válvula mitral del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica NOS3, COL6A5 (COL29A1), Serpina1 (PAI-1), SELP, SLC27A6, EDN1_CANFA, CD74, MYC, MT2_CANFA, IL8_CANFA e IL6.

25 3. El método de la reivindicación 1, cuyo diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica hallado en la muestra de la válvula mitral del animal es mayor en comparación con la cantidad presente en la muestra de la válvula mitral del animal de control, siendo los marcadores de expresión génica NOS3, COL6A5 (COL29A1), Serpina1 (PAI-1), SELP, SLC27A6, EDN1_CANFA, CD74, MYC, MT2_CANFA, IL8_CANFA, IL6 y CLDN1.

30 4. Método para diagnosticar valvulopatías crónicas en un animal, que consiste en:

- a. analizar una muestra biológica del animal para detectar la presencia de marcadores de expresión génica relacionados con una valvulopatía crónica y
- 35 b. comparar la cantidad de marcadores de expresión génica identificados en la muestra con una cantidad respectiva de los mismos marcadores de expresión génica presentes en una muestra de uno o más animales de control comparables que no padezcan valvulopatías crónicas, y
- c. usar dicha comparación para diagnosticar la valvulopatía crónica en el animal, si los marcadores de expresión génica encontrados en la muestra del animal están expresados diferencialmente en comparación
- 40 con la cantidad presente la muestra del animal de control, de modo que el diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica NOS3, MMP8, MMP9, TIMP1, NPPA, HOPX y Serpina1 (PAI-1) encontrado en la muestra del ventrículo izquierdo del animal es mayor que la cantidad presente en la muestra del ventrículo izquierdo del animal de control y en determinar si el contenido del marcador de expresión génica MMP15 hallado en la muestra del ventrículo izquierdo del animal es menor que
- 45 la cantidad presente en la muestra del ventrículo izquierdo del animal de control.

5. El método de la reivindicación 4, cuyo diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica NOS3, MMP8, MMP9, TIMP1, NPPA, HOPX, Serpina1 (PAI-1), LOX, TGFB2, WNT9B, OSMR, OSM, ELOVL7, MT2_CANFA, MT1_CANFA, STAT3, EDNRB, TAGLN2 , RETN, FFAR2, NFKBIA, TLR4, FOS, JUNB, AQP9, SOAT1, SMAD6, EDNRB, PTGS2 (COX-2), IL8_CANFA e IL6 encontrado en la muestra del ventrículo izquierdo del animal es mayor que la cantidad presente en la muestra del ventrículo izquierdo del animal de control y en determinar si el contenido del marcador de expresión génica MMP15 hallado en la muestra del ventrículo izquierdo del animal es menor que la cantidad presente en la muestra del ventrículo izquierdo del animal de control.

55 6. El método de la reivindicación 4, cuyo diagnóstico se basa en determinar si el contenido de los marcadores de expresión génica NOS3, MMP8, MMP9, TIMP1, NPPA, HOPX, Serpina1 (PAI-1), LOX, TGFB2, WNT9B, OSMR, OSM, ELOVL7, MT2_CANFA, MT1_CANFA, STAT3, EDNRB y TAGLN2 encontrado en la muestra del ventrículo izquierdo del animal es mayor que la cantidad presente en la muestra del ventrículo izquierdo del animal de control y en determinar si el contenido del marcador de expresión génica MMP15 hallado en la muestra del ventrículo izquierdo del animal es menor que la cantidad presente en la muestra del ventrículo izquierdo del animal de control.

60 7. El método de la reivindicación 1 o 4, en el cual el animal es un animal de compañía.

8. El método de la reivindicación 7, en el cual el animal de compañía es un canino.

65