

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

09-111661

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA AL

POS-TRATAMIENTO DE PACIENTES DE CÁNCER CON MICRO-RNAS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C12Q 1/68

71. SOLICITANTE NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY y DCB-USA LLC.

DOMICILIO Taipei, Taiwan y Wilmington, Delaware, Estados Unidos

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

2014, 10-11-2009



No. 09-111661- -00000-0000

Fecha: 2009-10-08 15:21:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY
Y DCB-USA LLC.

Dirección: No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road, Taipei,
10617, Taiwan y 1007 North Orange Street, Ninth
Floor, New CastleCounty, Wilmington, Delaware
19801, Estados Unidos

Nacionalidad o domicilio: Taipei, Taiwan y
Wilmington, Delaware, Estados Unidos

Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

**3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

41.654.882

TP

20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/059767 **Fecha** 9 de abril de 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/124777 A1 **Fecha** 16 de octubre de 2008

TÍTULO (54) PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA AL POS-TRATAMIENTO EN PACIENTES
DE CÁNCER CON MICRO-RNAS.

7 Clasificación Internacional (51) C12Q 1/68

8 Prioridad

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

10 de abril de 2007

(31) Número de Solicitud

60/910,993

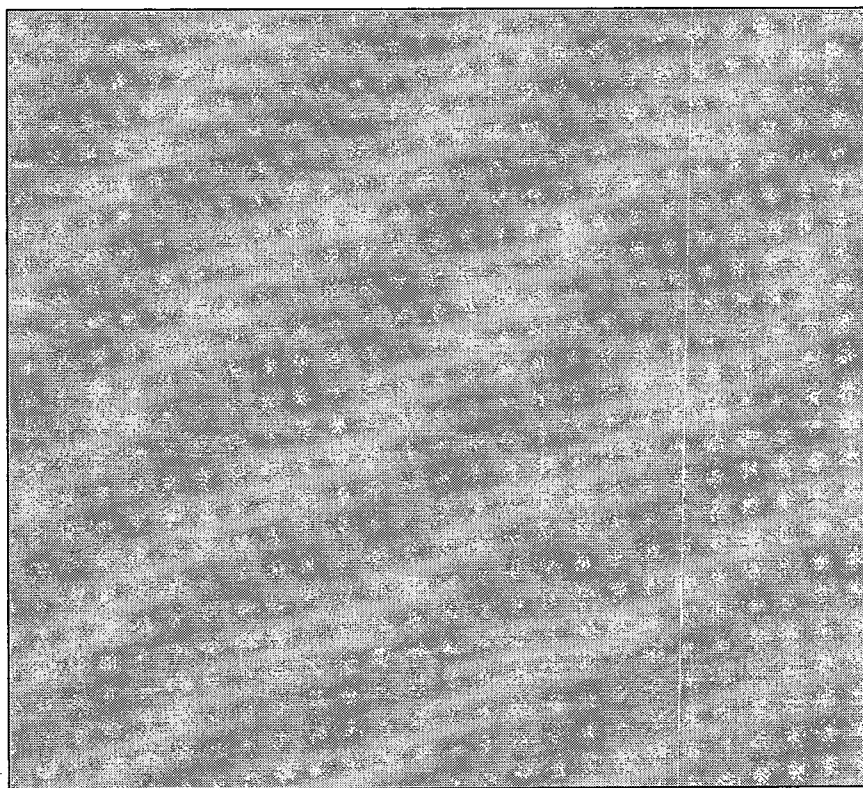
SI ☒ NO ☐

9 Comprobante de pago No. 09-69.057 // 09-69.058 // 09-69.059 // 09-69.060 // 9-65.785 // 09-59.995 // 09-60.016

Fecha 15/09/09 // 15/09/09 // 15/09/09 // 15/09/09 // 03/09/09 // 12/08/09 // 12/09/09.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros *Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: _____

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 69,057

FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-111661-00000-0000

Fecha: 2009-10-08 15:21:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110620134	15/09/2009	49,098,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-2335

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 69,058

FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-111661-00000-0000

Fecha: 2009-10-08 15:21:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110620134	15/09/2009	49,098,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 69,059

FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-111661-00000-0000

Fecha: 2009-10-08 15:21:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110620134	15/09/2009	49,098,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	200,000.00
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
TOTAL :			\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 69,060

FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-111661-00000-0000

Fecha: 2009-10-08 15:21:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110620134	15/09/2009	49,098,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SDN: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

NIT : 8001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-111661-00000-0000

Fecha: 2009-10-08 15:21:04

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 128

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 65,785

FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGD	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129129744	03/09/2009	80,800,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 59,995

FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-111661- -00000-0000

Fecha: 2009-10-08 15:21:04 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10,000.00
		TOTAL :	\$ 10,000.00

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 60,016

FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-111661- -00000-0000

Fecha: 2009-10-08 15:21:04 Dep. 2020 NUECREACION:
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **CHEN, Jian-Wei** ✓
(No. 65, Lane 220, Fongdong Road, Fonguyan City, Taichung County 420, Taiwan R.O.C.);
- 2.) **YU, Sung-Liang** ✓
(2F., No. 2, Lane 51, Fukang Street, Nangang District, Taipei City 115, Taiwan R.O.C.);
- 3.) **CHEN, Hsuan-Yu** ✓
(No. 2, Lane 57, Zhonghe Street, Beitou District, Taipei City 112, Taiwan R.O.C.);
- 4.) **CHANG, Gee-Chen** ✓
(No. 160, Sec. 3, Taichung Port Road, Situn District, Taichung City 407, Taiwan R.O.C.);
- 5.) **CHEN, Chih-Yi** ✓
(No. 2, Yuih Der Road, North District, Taichung City 404, Taiwan R.O.C.);
- 6.) **YANG, Pan-Chyr.** ✓
(No. 23-3, Lane 161, Sec.1, Sinsheng S. Road, Da-an District, Taipei City 106, Taiwan R.O.C.).

RESUMEN

5 La invención proporciona un método para predecir la perspectiva de supervivencia pos-tratamiento de un paciente de cáncer basado en el(los) nivel(es) de expresión de microRNAs hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221, y hsa-let-7a en ese paciente de cáncer.

10

15

20

PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA AL POS-TRATAMIENTO EN
PACIENTES DE CÁNCER CON MICRO-RNAS

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional No. 60/910.993, radicada el 10 de Abril de 2007, el contenido de la cual se incorpora aquí en su totalidad por referencia.

ANTECEDENTES

10

 El cáncer de pulmón, predominantemente el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), es la causa más común de las muertes por cáncer alrededor del mundo. Ver Jemal et al., Cancer J. Clin 56: 106-130 (2006). Los pacientes con NSCLC en etapas tempranas muestran una tasa de recaída del
15 40% en los 5 años después del tratamiento; esto sugiere que la etapa de la enfermedad puede ser un factor asociado con los resultados clínicos. Ver Miller, Am. J. Respi. Cell Mol. Biol. 33: 216-223 (2005). Sin embargo, este factor sólo no es adecuado para predecir tales resultados.

Se ha sugerido que el perfil de la expresión del gen, en particular, el perfil del micro-RNA, es útil tanto en el diagnóstico como en el pronóstico del cáncer. Ver Endoh et al., J. Clin. Oncol. 22: 811-819 (2004); y Potti et al., N. Engl. J. Med. 355:570-580 (2006). Por ejemplo, se ha encontrado que los patrones de expresión de ciertos micro-RNAs son más exactos que los patrones de expresión de genes que codifican proteínas en determinados sub-tipos de cáncer. Ver Calin et al., Nat. Rev. Cancer 6: 857-866 (2006); y Volinia et al., Proc. Natl. Acad. Sci E.U.A. 103: 2257-2261 (2006).

10 Los micro-RNAs son pequeños RNAs que codifican no proteínas que regulan la expresión de cientos de genes pos-transcripcionalmente vía RNA de interferencia, por lo cual controlan un amplio rango de vías biológicas, e.g., la proliferación celular, la diferenciación, y la apoptosis. Ver Calin et al., 2006. Se ha reportado que ciertas firmas o marcas (signatures), i.e., uno o más micro-RNAs que despliegan patrones de expresión particulares en un grupo de pacientes, están asociados con los resultados clínicos de leucemia linfocítica crónica, adenocarcinoma de pulmón, de pecho, páncreas y cánceres. Ver Calin et. Al., 2006. Identificar nuevas firmas o marcas (signatures) de micro-RNA es de gran interés, puesto que podrían ser herramientas útiles para predecir los resultados clínicos de varios cánceres, en particular, NSCLC.

RESUMEN

Esta invención se basa en la observación que los niveles de expresión de ciertos micro-RNAs, tales como hsa-miR137, hsa-miRNA372, hsa-miR182*, hsa-miR221 y hsa-let-7a correlacionan con la perspectiva de supervivencia pos-tratamiento de un paciente de cáncer.

En un aspecto, esta invención proporciona un método para predecir la perspectiva de supervivencia pos-tratamiento de un paciente de cáncer mediante la determinación de un valor de ciclo de umbral normalizado (-dCt) basado en el nivel de expresión de hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221, o hsa-let-7. Se determina que el paciente tiene una perspectiva justa de supervivencia pos-tratamiento si el valor -dCt de hsa-miR137, hsa-miR182*, hsa-miR372 es igual o menor que -8.22, -7.83 y -11.25, respectivamente, o si el valor -dCt de hsa-miR221 y hsa-let-7a es igual o mayor que -0.57 y 2.22, respectivamente.

En otro aspecto, la perspectiva de supervivencia al pos-tratamiento de un paciente de cáncer se puede predecir con base en los niveles de expresión de cuatro micro-RNAs seleccionados de hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221 y hsa-let-7a. Más específicamente,

1. Cuando se investigan los niveles de expresión de hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221, o hsa-let-7a se calcula un puntaje de riesgo como sigue: $(0.31 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR372}) + (0.28 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR182*}) + (-0.13 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR221}) + (-0.14 \times \text{nivel de expresión de hsa-let-7a})$. Un puntaje de riesgo igual o menor que -5.90 indica que el paciente tiene una perspectiva justa para la supervivencia al pos-tratamiento.
2. Cuando se investigan los niveles de expresión de hsa-miR137, hsa-miR182*, hsa-miR221, o hsa-let-7a se calcula un puntaje de riesgo como sigue: $(0.15 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR137}) + (0.28 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR182*}) + (-0.13 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR221}) + (-0.14 \times \text{nivel de expresión de hsa-let-7a})$. Un puntaje de riesgo igual o menor que -3.71 indica que el paciente tiene una perspectiva justa para la supervivencia al pos-tratamiento.
3. Cuando se investigan los niveles de expresión de hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR221, o hsa-let-7a se calcula un puntaje de riesgo como sigue: $(0.15 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR137}) + (0.31 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR372}) + (-0.13 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR221}) + (-0.14 \times \text{nivel de expresión de hsa-let-7a})$. Un puntaje de riesgo igual o menor que -4.87 indica que el paciente tiene una perspectiva justa para la supervivencia al pos-tratamiento.
4. Cuando se investigan los niveles de expresión de hsa-miR137, hsa-miR182*, hsa-miR372 y hsa-let-7a se calcula un puntaje de riesgo como

sigue: $(0.15 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR137}) + (0.28 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR182}^*) + (0.31 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR372} + (-0.14 \times \text{nivel de expresión de hsa-let-7a})$. Un puntaje de riesgo igual o menor que -7.02 indica que el paciente tiene una perspectiva justa para la supervivencia al pos-tratamiento.

5

5. Cuando se investigan los niveles de expresión hsa-miR137, hsa-miR182*, hsa-miR221 y hsa-miR372 se calcula un puntaje de riesgo como sigue: $(0.15 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR137}) + (0.28 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR182}^*) + (-0.13 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR221} + (0.31 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR372})$. Un puntaje de riesgo igual o menor que -6.86 indica que el paciente tiene una perspectiva justa para la supervivencia al pos-tratamiento.

10

15 6. Aún en otro aspecto, la perspectiva de supervivencia al pos-tratamiento de un paciente de cáncer se puede predecir con base en sus niveles de expresión de los 5 micro-RNAs mencionados anteriormente. Se calcula un puntaje de riesgo como sigue: $(0.15 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR137}) + (0.31 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR372}) + (0.28 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR182}^*) + (-0.13 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR221}) + (-0.14 \times \text{nivel de expresión de hsa-let-7a})$. Un paciente con cáncer tiene una perspectiva justa para la supervivencia al pos-tratamiento si su puntaje de riesgo es igual o mayor que -7.1.

20

Aún en otro aspecto, la perspectiva de supervivencia al pos-tratamiento se puede predecir con base en los niveles de expresión de hsa-miR221, y hsa-miR137. Se calcula un puntaje de riesgo como sigue: $(0.15 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR137}) + (0.31 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR372}) + (-0.13 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR221})$. Un paciente de cáncer tendrá una perspectiva justa para la supervivencia al pos-tratamiento si el puntaje de riesgo es igual o menor -4.7.

10 Un paciente de cáncer que tiene "una perspectiva justa de supervivencia al pos-tratamiento" significa que su riesgo de muerte pos-tratamiento es por lo menos 50% (e.g., 100% o 150 %) menor que el riesgo promedio de muerte en pacientes que tienen el mismo tipo de cáncer.

15 También está dentro del alcance de esta invención un kit para detectar la expresión de micro-RNAs. En un ejemplo, el Kit comprende oligonucleótidos capaces de detectar la expresión de hsa-miR372, y hsa-miR137. En otro ejemplo, el kit comprende oligonucleótidos capaces de detectar la expresión de por lo menos cuatro micro-RNAs seleccionados de hsa-miR137, hsa-miR372, 20 hsa-miR182*, hsa-miR221 y hsa-let-7a. Los oligonucleótidos contenidos en cualquiera de los kits descritos pueden estar inmovilizados sobre una

membrana soporte (e.g., un sustrato de polímero) para formar chips de ácidos nucleicos.

5 El paciente de cáncer que ha sido sometido a tratamiento (e.g., tratamiento quirúrgico, tratamiento químico, o radio-terapia) tiene cáncer de pulmón (e.g. cáncer de pulmón de células no pequeñas de todos los estadios) leucemia, cáncer de seno, cáncer pancreático, adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas, cáncer de colon o carcinoma hepato-celular.

10 Los detalles de una o más implementaciones de la invención se exponen más adelante en la descripción. Otras características, objetivos y ventajas de la invención quedarán claras a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

15

La Figura 1 es un diagrama que muestra un análisis de puntaje de riesgo micro-RNA de 112 pacientes NSCLC basado en los niveles de expresión hsa-miR137, hsa-miR372, y hsa-miR182*, hsa-miR221 y hsa-let-7a en estos pacientes. Panel superior: Distribución de puntaje de riesgo MicroRNA . Panel
20 Medio: el estado de muerte/supervivencia de los pacientes. Panel inferior:

Perfiles de expresión de micro-RNA de los pacientes; las cinco filas, desde el fondo hasta la parte superior, se refieren a hsa-let-7^a, hsa-miR221, hsa-miR372, hsa-miR182* y hsa-miR137, respectivamente; las columnas representan cada una un paciente. La línea punteada representa la línea límite (puntaje de riesgo 7.1) dividiendo los pacientes en grupos de riesgo bajo y riesgo alto.

La Figura 2 es un diagrama que muestra los estimados Kaplan-Meier de la supervivencia total y la supervivencia sin recaída de los pacientes NSCLC en ambos grupos de bajo riesgo y de alto riesgo. El panel A muestra los resultados obtenidos con 56 pacientes en un conjunto de datos de practica; el Panel B muestra los resultados obtenidos con 56 pacientes en un conjunto de datos de ensayo; y el Panel C muestra los resultados de 62 pacientes en una cohorte independiente.

La Figura 3 es un diagrama que muestra los estimados Kaplan-Meier de la supervivencia total y la supervivencia sin recaída de pacientes NSCLC en ambos grupos de bajo riesgo y de alto riesgo. El panel A muestra los resultados obtenidos con pacientes (n = 47) NSCLC estado I; el Panel B muestra los resultados obtenidos con pacientes (n = 28) NSCLC estado II; el Panel C muestra los resultados obtenidos con pacientes (n = 37) NSCLC

estado III; el Panel D muestra los resultados obtenidos con pacientes (n= 55) de adenocarcinoma; y el Panel E muestra los resultados obtenidos con pacientes (n = 50) de carcinoma de célula escamosa.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta solicitud proporciona un método para predecir un resultado clínico (e.g., la perspectiva de supervivencia al pos-tratamiento) de un paciente de cáncer con base en los patrones de expresión de uno o más microRNAs que están asociados con el resultado clínico.

El uno o más microRNAs asociados con el resultado se pueden identificar como sigue.

15

Se recluta un grupo de pacientes de cáncer en pos-tratamiento. Estos pacientes, que sufren del mismo tipo de cáncer, se asignan al azar a un grupo de práctica y a un grupo de ensayo. Se determinan los niveles de expresión de un número de micro-RNAs en tejidos/células cancerosos (e.g., contenidas en biopsias, tejidos embebidos en parafina fijados con formalina, o tejidos congelados) para pacientes de ambos grupos siguiendo los métodos conocidos

20

en el arte, e.g., PCR en tiempo real o análisis por micro-ordenación. El nivel de expresión de cada micro-RNA así determinado se normaliza mediante el nivel de expresión de un control interno, tal como un RNA nuclear pequeño (e.g., UI, U2, o U6), en el mismo paciente para obtener un nivel de expresión normalizado.

Los niveles de expresión normalizados de los microRNAs obtenidos del grupo de práctica se someten a análisis estadístico, e.g., Análisis de regresión de Cox, para determinar cuál(es) microRNA(s) esta(n) asociados(s) con un resultado clínico (e.g., supervivencia pos-tratamiento) de los pacientes de cáncer. En un ejemplo, las relaciones peligrosas obtenidas por análisis de regresión de Cox se utilizan para identificar el (los) micro-RNA(s) que se asocian con la muerte debido a la recurrencia del cáncer o cualquier otra causa. Ver Cox, J. Royal Statistical Society Series B 34: 187-220 (1972). Si la relación de peligro de un micro-RNA es menor que 1, ese micro-RNA se considera como un microRNA protector, y si la relación e peligro de un micro-RNA es mayor que 1, ese microRNA se considera como un microRNA de riesgo.

Una vez se identifican los microRNAs asociados con el resultado clínico (e.g., microRNAs protectores y de riesgo), se puede determinar por análisis

estadístico conocido en el arte la correlación entre sus patrones de expresión y un resultado clínico. En un ejemplo, se calcula un puntaje de riesgo para cada paciente con base en los niveles de expresión de uno o más de los micro-RNAs protectores y/o de riesgo, y luego se determina una relación entre el valor del puntaje de riesgo y un período de supervivencia del paciente después del tratamiento. La correlación así determinada se verifica en el grupo de ensayo para confirmar que el patrón de expresión del microRNA esta verdaderamente asociado con el resultado clínico de interés. Preferiblemente esta correlación además se valida en una cohorte independiente que incluye un número de pacientes que tienen el mismo tipo de cáncer que aquellos de los grupos de práctica y de ensayo.

Después de la verificación, y preferiblemente, la validación, la identificación de los microRNAs se puede utilizar para predecir los resultados clínicos, con base en sus patrones de expresión, en pacientes que tienen el mismo tipo de cáncer. Por ejemplo, se puede construir una fórmula matemática teniendo en consideración ambos niveles de expresión de éstos micro-RNAs y la significancia del análisis estadístico mencionado anteriormente. Siguiendo esta fórmula matemática se calcula el puntaje de riesgo. El valor del puntaje de riesgo indica el resultado clínico del paciente.

Los microRNAs asociados con un resultado clínico de un paciente de cáncer también se pueden utilizar para identificar blancos potenciales para el tratamiento del cáncer. Ver Czech, N. Engl. J. Med 354:1194-1195 (2006). Los

genes blanco para estos microRNAs se pueden identificar utilizando algoritmos de predicción de blancos de micro-RNA, e.g., Pic Tar, ver KreK et al., Nat. Genet. 37: 495-500 (2005); Target Scan, ver Lewis et. al., Cell 115: 787 – 798 (2003), miRNAMap, ver Hsu et, al., Nucleic Acid Res. 34: D135-139 (2006);
5 miRBase, ver Griffiths-Jones et. al., Nucleic Acid Res. 34: D140-144 (2006), GenMAPP, ver <http://www.genmapp.org>; y Reactome, ver <http://www.reactome.org> . Estos genes y sus productos son blancos potenciales o agentes para la terapia del cáncer.

10 Sin elaboraciones adicionales, se cree que la descripción anterior interpreta adecuadamente la presente invención. El ejemplo de más adelante muestra las firmas o marcas (signatures) que se pueden utilizar para predecir la perspectiva de supervivencia en pacientes NSCLC. El ejemplo a de ser
15 construido como meramente ilustrativo, y no limitativo del resto de la divulgación en cualquiera que sea el caso. Todas las publicaciones citadas aquí están incorporadas en su totalidad por referencia.

Materiales y Métodos

(a) Pacientes y Especímenes de tejido

112 pacientes NSCLC consecutivos, todos sometidos a resección
20 quirúrgica, se reclutaron del Hospital General de Veteranos Taichung. Estos pacientes se asignaron al azar al conjunto de datos de práctica (n=56) y al

conjunto de datos d ensayo (n=56). En adición, 62 pacientes consecutivos, quienes también fueron sometidos a resección quirúrgica, se reclutaron del Hospital Universitario Nacional Taiwan. Estos 62 pacientes formados en una cohorte independiente. Se obtuvieron especímenes congelados de tejidos de cáncer de pulmón de todos los pacientes reclutados para el estudio. Todos los pacientes eran Han Chinos.

(b) *Perfil de MicroRNA*

El perfil de expresión del micro-RNA se realizó utilizando el sistema PCR en tiempo real ABI PRISM 7900 y el Panel Humano de ensayos microRNA Taqman Kit de acceso temprano, el cual contiene primers para determinar 150 microRNAs humanos maduros (Biosistemas aplicados). El cDNA de cada microRNA primero se amplificó utilizando la mezcla maestra Taqman 2X Universal PCR. Durante la amplificación se incorporó un colorante fluorescente dentro del producto cDNA. Se determinó el nivel de expresión de cada microRNA representado por un valor ciclo (Ct) umbral, con base en la fluorescencia generada por el colorante fluorescente incorporado en el cDNA producto. Ct se refiere al número fraccionario en cual pasa la fluorescencia un umbral fijo. Luego el valor Ct de cada micro-RNA se normalizo hasta U6, un control interno para ensayos de cuantificación de microRNA. Ver Jaing et al., Nucleic Acid Res. 33: 5394 –

5403 (2005), y Yanaihara et al., Cancer Cell 9: 189 – 198 (2006). Más específicamente, el valor Ct normalizado (-dCt) se calculó como sigue:

$$-dCt = (Ct_{\text{microRNA}} - Ct_{U6})$$

(C) *Análisis Estadístico*

5 Las relaciones de peligro obtenidas del análisis de regresión de Cox univariado se utilizaron para identificar los microRNAs cuyos niveles de expresión se asociaron con la muerte/supervivencia de pacientes pos-tratamiento. Para reducir resultados falsos positivos, el valor P del valor de regresión de Cox univariado de cada microRNA se evaluó mediante un ensayo de permutación, en
10 donde el período de supervivencia de un paciente, junto con el estatus de control se realiza al azar para un total de 10.000 iteraciones.

Se construyó una fórmula matemática para calcular una provisión de riesgo para cada paciente. La fórmula tiene en cuenta ambos niveles de expresión de
15 uno o más de los microRNAs que fueron identificados por estar asociados con la muerte/supervivencia pos-tratamiento y los coeficientes de regresión derivados del análisis antes mencionado regresión de Cox invariado. Ver Lassos et al., N, Engl. J. Med 350: 1828 -1837; y Cox, 1972. El puntaje de riesgo de un paciente correlaciona con el período de supervivencia pos-tratamiento del paciente: los
20 pacientes que tienen puntajes con alto riesgo se espera que tengan periodos de

supervivencia mucho más cortos después del tratamiento y pacientes que tienen puntajes de bajo riesgo se espera que vivan mucho más después del tratamiento.

Todos los pacientes sometidos a éste estudio se asignaron a un grupo de alto riesgo y a un grupo de bajo riesgo con base en sus puntajes de riesgo. Las diferencias en características del paciente entre el grupo de alto riesgo y el grupo de bajo riesgo se analizaron utilizando el test t student para variables continuas o el test exacto de Fisher para variables categóricas. El método Kaplan-Meier se utilizó para estimar la supervivencia total y la supervivencia libre de recaída para pacientes en ambos grupos. Las diferencias en cuanto a la supervivencia total y la supervivencia libre de recaídas entre pacientes entre los dos grupos y se analizó utilizando el test Logrank. Todos los resultados así obtenidos del conjunto de datos de práctica fueron validados en pacientes en el conjunto de datos de ensayo y pacientes en la cohorte independiente.

El análisis de regresión de peligro proporcional multivariado de Cox y la selección visible de la variable paso a paso, se hicieron para evaluar la contribución de los factores de pronóstico independientes asociados con la supervivencia del paciente. El puntaje de riesgo de la firma del microRNA, la edad, el sexo, la etapa y la histología se usaron como covariados. Todos los análisis fueron realizados utilizando SAS versión 9.1 software (SAS Institute Inc.) El

ensayo de dos colas y los valores $P < 0.05$ indican que los resultados son significativos estadísticamente.

Más detalles de la realización de los métodos descritos antes se pueden encontrar
5 en Yu et al., Cancer Cell 13, 48-57 (2008).

Resultados

(a) Identificación y verificación de una firma o marca de microRNA para predecir la supervivencia total y la supervivencia libre de recaída de pacientes NSCLC.

10

La tabla 1 más adelante muestra las características clínicas de 56 pacientes NSCLC asignados al conjunto de datos de práctica. No hubo diferencia significativa entre los pacientes en estos dos conjuntos de datos con respecto a sus características clínicas.

15

Los niveles de expresión de los microRNAs se determinaron en todos estos pacientes siguiendo el método descrito anteriormente. Los resultados obtenidos del conjunto de datos de práctica se sometieron a análisis de regresión de Cox univariado para identificar los microRNAs cuyos niveles de expresión estaban

asociados con un pos-tratamiento muerte/supervivencia. Se encontró que cinco micro-RNAs, i.e. hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221, y hsa-let-7a estaban asociados con la supervivencia total de los pacientes en el conjunto de datos de práctica. Entre ellos están, los tres formadores de microRNAs de alto riesgo y
5 luego están los microRNAs protectores.

Con base en los niveles de expresión de estos cinco microRNAs, un paciente con un puntaje de alto riesgo se calcula siguiendo la fórmula $(0.15 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR-137}) + (0.31 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR372}) + (0.28 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR-182*}) + (-0.13 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR221}) + (-0.14 \times \text{nivel de expresión de hsa-let-7a})$.

10

Los pacientes que tienen un riesgo mayor que 7.1 se asignan al grupo de alto riesgo y los pacientes que tienen un puntaje menor que 7.1 se asignan a un grupo de bajo riesgo.

15

Tabla 1. Características clínico-patológicas de 112 pacientes NSCLC

Característica	Conjunto de datos de práctica No de pacientes (%)	Conjunto de datos de ensayo No de pacientes (%)	Valor P
	n=56	n=56	
Edad (media ±SD)	66.5±10.0	65.3±14.1	0.606
Género			
Hombre	45 (80)	43 (77)	0.818 ^U
Mujeres	11 (20)	13(23)	
Estadio			
I	21 (38)	26 (46)	0.549 ^U
II	14(25)	14(25)	
III	21 (37)	16(29)	
Tipo de células			
Adenocarcinoma	25 (45)	30 (53)	0.150 ^U
Carcinoma de células escamosas	25 (45)	25 (45)	
Otras	6(10)	1 (2)	
- test t.			
Test exacto de			

Las características clínicas de los grupos de pacientes tanto de riesgo alto como de riesgo bajo, se resumen en la Tabla 2 abajo.

5 Tabla 2. Características clínicas de pacientes NSCLC. En conjunto de datos de riesgo alto y riesgo bajo

Característica	Pacientes en grupo en riesgo alto	Pacientes en grupo en riesgo bajo	Valor P
Conjunto de datos de práctica (n=56)	n=28	n=28	
Edad (media ±SD)	65.7±10.3	67.3±9.7	0.549 ^U

<i>Género</i>			
Hombres	21 (75)	24 (86)	0.503 ^L
Mujeres	7 (25)	4 (14)	
<i>Estadio</i>			
I	5 (18)	16 (57)	0.008 ^L
II	8 (28)	6 (22)	
III	15 (54)	6 (21)	
<i>Tipo de célula</i>			
Adenocarcinoma	15 (54)	10 (36)	0.353 ^L
Carcinoma de células escamosas	10 (36)	15 (54)	
Otras	3 (10)	3 (10)	
Conjunto de datos de ensayo (n=56)	n=26	n=30	
Edad (media ±SD)	66.5±13.6	64.3±14.7	0.57 ^L
<i>Género</i>			
Hombres	22 (85)	21 (70)	0.224 ^L
Femenino	4 (15)	9 (30)	
<i>Estadio</i>			
I	11 (42)	15 (50)	0.340 ^L
II	5 (19)	9 (30)	
III	10 (39)	6 (20)	
<i>Tipo de célula</i>			
Adenocarcinoma	17 (65)	13 (43)	0.179 ^L
Carcinoma de células escamosas	9 (35)	16 (53)	
Otras	0 (0)	1 (4)	
	n=40	n=22	
Cohorte independiente (n=62)			
Edad (media ±SD)	62.9±10.3	64.1±9.1	0.634 ^L
<i>Género</i>			
Hombres	32 (80)	10 (45)	0.010
Mujeres	8 (20)	12 (55)	
<i>Estadio</i>			
I	15 (37)	13 (59)	0.152
II	6 (15)	4 (18)	
III	19 (48)	5 (23)	

Tipo de célula			
Adenocarcinoma	21 (52)	9(41)	0.563
Carcinoma de células escamosas	13 (33)	8(36)	
Otras	6(15)	5 (23)	
☐ test de t			
☐ Test exacto de Fisher.			

La Figura 1 muestra las provisiones de riesgo, el estatus de supervivencia, y los perfiles de expresión de los pacientes NSCLC en ambos conjuntos de datos el de práctica y el de ensayo. Los pacientes que tienen puntajes de alto riesgo expresan niveles altos de cualquiera de los tres microRNA de alto riesgo y niveles bajos de cualquiera de los dos microRNA protectores. Por el contrario los pacientes que tienen bajo riesgo acumulado expresan niveles bajos de cualquiera de los microRNAs de alto riesgo y niveles altos de cualquiera de los microRNAs protectores.

En el conjunto de datos de práctica, los pacientes en el grupo de alto riesgo muestran periodos más cortos de supervivencia que aquellos en el grupo de bajo riesgo. Ver la figura 2, Panel A. El periodo medio de supervivencia total de pacientes en el grupo de alto riesgo fue de cerca de 20 meses, mientras que en os pacientes del grupo de bajo riesgo fue mas largo, de 50 meses. En cuanto al periodo medio de supervivencia libre de recaída, fue de cerca de 10 meses en el

grupo de alto riesgo y mayor de 45 meses en el grupo de bajo riesgo. Ver la Figura 2 Panel A. Estos resultados indican que el patrón d expresión de los cinco microRNA mencionados antes (i.e., una firma o marca microRNA), basado en que un paciente se asigna bien sea al grupo de alto riesgo u de bajo riesgo, se asocia
5 con un período de supervivencia pos-tratamiento del paciente de cáncer.

La asociación ya mencionada entre la firma o marca del microRNA y la perspectiva de vida se verificó con el grupo de ensayo. Similar a los resultados obtenidos con el grupo de práctica, los resultados obtenidos con el conjunto de
10 datos de ensayo mostraron que el grupo de pacientes en bajo riesgo vivieron mucho más tiempo después del tratamiento que los pacientes del grupo de alto riesgo. Ver Figura 2 Panel B. En el grupo de alto riesgo, el periodo medio de supervivencia total fue de cerca de 25 meses, y el periodo de supervivencia libre de recaída fue de cerca de 14 meses. En el grupo de bajo riesgo, el periodo medio
15 de supervivencia libre de recaída fue mayor que 50 meses > 40 meses respectivamente.

Todos estos resultados fueron significativos estadísticamente.

El análisis de regresión Cox multivariado, mostró que, entre los factores listados en la Tabla 3 más adelante, la firma o marca del microRNA fue el único
20 factor asociado con la supervivencia total (Relación de peligro [HR] =10.31, $P=0.002$) en pacientes NSCLC.

Tabla 3. Análisis de regresión multivariado de Cox * de firma de MicroRNA y supervivientes en pacientes NSCLC

Variable	Razón de peligro	95% CI	Valor P
Supervivencia total			
Conjunto de datos de práctica (n=56)			
Firma de expresión de microRNA	10.31	2.33 a 45.56	0.002
Conjunto de datos de ensayo (n=56)			
Firma de expresión de microRNA	3.65	1.29 a 10.37	0.015
Estadio	8.12	2.83 a 23.25	<0.001
Edad	1.08	1.03 a 1.14	0.002
Cohorte independiente (n=62)			
Firma de expresión de RNA	2.81	1.13 a 7.01	0.026
Estadio	2.35	1.13 a 4.89	0.022
Supervivencia libre de recaída			
Conjunto de datos de práctica (n=56)			
Firma de expresión de microRNA	3.29	1.24 a 8.71	0.016
Estadio	2.63	1.10 a 6.25	0.029
Conjunto de datos de ensayo (n=56)			
Firma de expresión de RNA	2.86	1.20 a 6.82	0.018
Estadio	2.97	1.32 a 6.69	0.009
Cohorte independiente (n=62)			
Firma de expresión de RNA	2.39	1.12 a 5.10	0.024
Estadio	2.76	1.43 a 5.34	0.003
Edad	0.93	0.90 a 0.97	<0,001
*Las variables se seleccionaron a través de pasos del método de selección.			

(B) *validación de la firma o marca del microRNA para predicción de la supervivencia en una cohorte independiente.*

La firma de microRNA mencionada anteriormente se validó para su uso en
5 la predicción de la perspectiva en una cohorte independiente, que incluye 62
pacientes NSCLC.

Las características clínicas de los 62 pacientes se resumen en la Tabla 2 anterior.

El puntaje de riesgo de cada paciente se calculó con base en sus patrones de
expresión de los cinco microRNAs siguiendo el método descrito anteriormente.

10 Los pacientes que tienen puntajes de riesgo mayores que 7.1 se asignaron al
grupo de alto riesgo y los pacientes que tienen puntajes por debajo de 7.1 se
asignaron al grupo de bajo riesgo. Como se muestra en la Figura 2, Panel C, los
pacientes en el grupo de alto riesgo tenían periodos mas cortos de supervivencia
pos-tratamiento que aquellos en el grupo de bajo riesgo, i.e., 40 meses versus
15 más de 120 meses de período medio de supervivencia total y 20 meses versus 48
meses en términos de periodo medio de supervivencia libre de recaída. Ver Figura
2C. El análisis de regresión de Cox multivariado mostró que la firma del microRNA
y el estado fueron asociados con supervivencia total y supervivencia libre de
recaída (Ver Tabla 3 supra).

Estos resultados confirman que la firma del microRNA se puede usar para predecir una perspectiva de supervivencia pos-tratamiento de un paciente de cáncer.

- 5 (C) *Asociación entre la firma o marca del microRNA y la supervivencia pos-tratamiento de pacientes NSCLC en diferentes etapas de la enfermedad y subgrupos histológicos.*

Los pacientes NSCLC en diferentes estadios de la enfermedad y en diferentes subgrupos histológicos se asignaron a grupos de alto y bajo riesgo con
10 base en su firma o marca microRNA, siguiendo el método que se describió anteriormente. Como se muestra en la Figura 3, los pacientes en los grupos de bajo riesgo viven más después del tratamiento que los pacientes en los grupos de alto riesgo. Ver los Paneles A-E. Estos resultados indican que la firma o marca del microRNA también se puede utilizar para predecir la perspectiva de supervivencia
15 pos-tratamiento para pacientes NSCLC en diferentes etapas de la enfermedad, i.e., etapa I, II o III, y en diferentes subgrupos histológicos, i.e., adenocarcinoma o subgrupos de carcinoma de célula escamosa.

(d) *Firmas o marcas microRNA como predictores de supervivencia de pacientes en NSCLC*

20 El análisis de regresión de Cox univariado mostró que el nivel de expresión de cada uno de los 5 microRNAs, i.e., como hsa-miR137, hsa-miRNA372, hsa-

miR182*, hsa-miR221 y hsa-let-7a se asocian con la supervivencia NSCLC, Ver Tabla 4 más adelante. El análisis Log-rank mostró que la firma o marca microRNA compuesta de todos los cinco microRNAs es un predictor óptimo para la supervivencia de pacientes. También ver Tabla 4 más adelante.

5

En adición, el análisis de regresión de Cox univariado mostró que una firma o marca microRNA compuesta por cuatro cualquiera de los cinco microRNAs también se asocia con la supervivencia pos-tratamiento del paciente. Ver Tabla 5 más adelante.

10 Tabla 4. Los valores P del test log-rank en el análisis de supervivencia Kaplan-Meier de la firma o marca de 5-microRNA comparados con la expresión del microRNA individual en pacientes NSCLC

microRNA*	Conjunto de datos de práctica	Conjunto de datos de ensayo	Cohorte independiente
Supervivencia total			
Todos los cinco microRNAs	<0.001	0.008	0.007
hsa-miR-221	0.021	0.264	0.955
hsa-let-7a	0.906	0.292	0.356
hsa-miR-137	0.026	0.347	0.005
hsa-miR-372	0.358	0.011	<0.001
hsa-miR-182*	0.126	0.005	0.904
Supervivencia libre de recaída			

Todos los cinco microRNAs	0.002	0.003	0.037
hsa-miR-221	0.008	0.680	0.751
hsa-let-7a	0.258	0.225	0.461
hsa-miR-137	0.086	0.619	0.007
hsa-miR-372	0.615	0.005	0.003
hsa-miR-182*	0.343	0.005	0.961

*Los dos grupos se separaron con base en la mediana

Tabla 5. Los valores P del test log-rank en el análisis de supervivencia Kaplan-Meier de la firma o marca de 5-microRNA *versus* las firmas o marcas de 4-microRNA en pacientes NSCLC.

	Conjunto de datos práctica	Conjunto de datos de ensayo	Cohorte Independiente
Supervivencia total			
Todos los cinco microRNAs	<0.001	0.008	0.007
Cuatro de los cinco microRNAs			
hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, y hsa-let-7a	<0.001	0.007	0.022
hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182* y hsa-miR221	0.001	0.006	0.057
hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221, y hsa-let-7a	0.020	0.038	0.058
hsa-miR137, hsa-miR182*, hsa-miR221, y hsa-let-7a	0.022	0.141	0.100
hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR221, o hsa- let-7a	<0.001	0.204	0.003
Supervivencia libre de recaída			
Todos los cinco microRNAs	0.002	0.003	0.037
Cuatro de los cinco microRNAs			

hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, y hsa-let-7a	0.012	0.013	0.078
hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, y hsa-miR221	0.033	0.008	0.154
hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221, y hsa-let-7a	0.139	0.006	0.189
hsa-miR137, hsa-miR182*, hsa-miR221, y hsa-let-7a	0.037	0.441	0.116
hsa-miR137, hsa-miR372, hsa- miR221, o hsa-let-7a	<0.001	0.048	0.015

(c) Blancos de gen putativo de microRNAs

El software anotado de la ruta de GeneSpring (Silicon Genetics) se aplicó para predecir las rutas putativas en que los cinco microRNA se pueden involucrar y los resultados así obtenidos se resumen en las tablas 6 y 7 más adelante.

Tabla 6 Genes blanco predichos de los microRNAs

Micro RNA	Símbolo del gen	UniGen	Algoritmo	Rutas	GO Proceso biológico	GO función molecular	GO Componente celular
let-7a	ABCB9	Hs.511951	4	Transportadores ABC - General 020 10	GO:6857 GO: 15031 GO:7283	GO:5524 GO:16887 GO:42626 GO: 166 GO:15198 GO:5215	GO:43190 GO:5783 GO:16021 GO:5764
let-7a	ABCC10	Hs.55879	4	Transportadores ABC -	GO:6810	GO:5524 GO: 16887	GO:16021

				General 02010		GO:42626 GO:166	
let-7a	ABCC5	Hs. 368563	4	Transportadores ABC - General 02010	GO:6810	GO:5524 GO:16887 GO:42626 GO:15239 GO:166 GO:8514	GO:16021 GO:5887 GO:5624
let-7a	ATP2A2	Ils. 506759	4	Ruta de señalización de calcio 04020	GO:6816 GO:6812 GO:7155 GO:8544 GO:8152 GO:15992	GO:5524 GO:48155 GO:5509 GO:5388 GO:16787 GO:16820 GO:287 GO:166	GO:5887 GO:16020 GO:5624 GO:5792 GO:16529
let-7a	BZW1	Hs. 355983	4		GO:6446	GO:3743	
let-7a	CDC25A	Ils. 1634	4	Ciclo de la célula 04110; Ciclo de la célula 9278; Puntos de chequeo del ciclo de la célula 69620	GO:51301 GO:8283 GO:7067 GO:6470 GO:79	GO:16787 GO:4725	GO:8372 GO:5622
let-7a	CHD4	Hs. 162233	4		GO:6333 GO:16568 GO:7001 GO:6357 GO:6350	GO:5524 GO:43 GO:3677 GO:3682 GO:16787 GO:46872 GO:166	GO:785 GO:5634

						GO:5515	
						GO:8270	
let-7a	CHD9	Hs.59159	4		GO:6333	GO:5524 GO:3677 GO:3682 GO:4386	GO:785 GO:16021 GO:5634
let-7a	CHRD	Hs. 1661 86	4	Ruta de señalización	GO:7275 GO:1501	GO:5554	GO:8372
let-7a	DHX57	Hs.468226	4				
let-7a	DTX2	Hs. 187058	A	Ruta de señalización De Muesca 04330	GO:7219 GO:16567	GO:46872 GO:4842 GO:8270	GO:5634 GO:151
let-7a	E2F5	Hs.445758	4	Ciclo de la célula 04110; Ruta de señalización TGF- Beta	GO:74 GO:6355 GO:6350	GO:5515 GO:3700	GO:5634 GO:5667
let-7a	EZH2	Hs. 444082	4		GO:6325 GO:6355 GO:6350	GO:3677	GO:5634
let-7a	FASLG	Hs.2007	4	Apoptosis04210; Interacción receptor Citoquina- citoquina04060; Ruta de señalización MAPK 04010; Muerte natural celular mediada	GO:6915 GO:7267 GO:6955 GO:6917 GO:43123 GO:7165	GO:5164	GO:5615 GO:5887GO :16020
let-7a	GALE	Hs. 557524	4	Metabolismo de Galactosa 00052; Metabolismo de nucleótidos de azúcares	GO:5975 GO:6012 GO:9225	GO:51287 GO:3978 GO:3824 GO:16853	
let-7a	GIPCI	Hs.6454	4	Procesamiento de mRNA.	GO:7186	GO:5515 GO:5102	GO:5829 GO:16020 GO:5624 GO:5625
let-7a	GOLTIB	Hs. 62275	4		GO:43123 GO:16192	GO:4871	GO:16021
let-7a	HOXC11	Hs. 127562	4		GO:7275 GO:7492 GO:6355	GO:3702 GO:3700	GO:5634
let-7a	1DH2	Hs.513141	4	Ciclo de Krebs- TCA Ciclo del Citrate, cycle ; Metabolismo de Glutación,; ciclo			
let-7a	JMJD 1 A	Hs. 531819	4				
let-7a	LOC1515	Hs.529231	4				
let-7a	LRIG3	Hs. 253736	4				

let-7a	MAP4K3	Hs.468239	4	Ruta de señalizaci óMAPK 04010	GO:7254 GO:6468 GO:7243	GO:5524 GO:166 GO:4674	
					GO:6950	GO:5083 GO:1674 0	
let-7a	mEsdc	Hs. 513071	4				
let-7a	MLL5	Hs. 5 67540	4		GO:6355	GO:5515 GO:8270	
let-7a	NDST2	Hs. 225 129	4	Biosíntesi s de Condroitin a/Sulfato de Heparán		GO:8146 GO:1674 0	GO:5795 GO:16021
let-7a	NID2	Hs. 3 69840	4		GO:7155 GO:7160	GO:5509 GO:5518	GO:5604GO: 16020
let-7a	PBX3	Hs. 428027	4		GO:7387 GO:9790 GO:3090 2 GO:7388 GO:6355	GO:5515 GO:3700	GO:5634
let-7a	RANBP2	Hs. 199561	4		GO:4690 7 GO:6457 GO:6606	GO:8536 GO:5488 GO:1685 3 GO:4687	GO:5643 GO:5634
let-7a	RFXDC1	Hs. 352276	4		GO:6355 GO:6388 GO:6350	GO:3677 GO:213	GO:214

let-7a	SEMA4C	Hs. 5 16220	4	Guía Axon 04360	GO:3015 4 GO:7399	GO:4872	GO:16021 GO:16020
let-7a	SLC20A1	Hs. 187946	4				
let-7a	SLC35D2	Hs. 494556	4		GO:4	GO:5338	GO:8372
lei- 7 a	SOCS1	Hs. 50640	4	Ruta de señalizaci ón de insulina 04910; Ruta de	GO:7259 GO:7242 GO:4642 6 GO:1558	GO:5159 GO:1990 1 GO:4860	GO:5737
let-7a	STXBP5	Hs. 93534	4				
lei- 7 a	TMEM2	Hs. 494 146	4				GO:16021
let-7a	TRAPPC1	Hs. 24379	4				
let-7a	TSCOT	Hs. 5 12668	4				
let-7a	TUSC2	Hs. 5 17981	4				

let-7a	UHRF2	Hs.493401	4				
let-7a	USP21	Hs.8015	4		GO:6512 GO:6511	GO:4197 GO:8233 GO:5515 GO:4221	GO:8372
let-7a	USP32	Hs. 132868	4		GO:6512 GO:6511	G 0:5 509 GO:4197 GO:4221	
let-7a	ACTA1	Hs.1288	3	Contracción del músculo liso, contracción del músculo	GO:7517 GO:3024 GO:0	GO:4353 GO:5524 GO:3774 GO:17022 GO:166	GO:5884 GO:5856 GO:1725 GO:5865

						GO:5200	
let-7a	ACVR1B	Hs.438918	3	Unión de adherenos 04520; Receptor citoquina - 04060; Ruta de señalización MAPK 04010; ruta de TGF-beta 04350	GO:6468 GO:7178	GO:5524 GO:287 GO:30145 GO:166 GO:4674 GO:4872 GO:16740 GO:5024	GO:5887 GO:16020
let-7a	ADAM15	Hs. 3 12098	3		GO:7155 GO:7160 GO:6508	GO:17124 GO:46872 GO:4222 GO:5515 GO:8270	GO:16021
let-7a	ADRB2	Hs.2551	3	Ruta de señalización de 04020;Interacción Ligando neuroactivo 04080	GO:7186 GO:7188 GO:187 GO:7190 GO:8333 GO:7243 GO:6898	GO:4941 GO:5515 GO:4872 GO:1584	GO:5768 GO:5887 GO:5764 GO:5886
let-7a	ANKFY1	Hs.513875	3		GO:6897	GO:46872 GO:8270	GO:16008 GO:16020
let-7a	ANKRD4	Hs. 13308	3				

	3						
let-7a	AP1S1	Hs.489365	3		GO:6886 GO:6898	GO:5515 GO:8565	GO:30121 GO:5795 GO:5802 GO:5905
let-7a	APBB3	Hs. 529449	3			GO:5515	GO:5737
let-7a	ARHGAP20	Hs.6136	3				
let-7a	ARL5	Hs 470233	3		GO:6886 GO:7264	GO:5525 GO:166	
let-7a	ARMC8	Hs.266826	3				
let-7a	ATXN1	Hs. 434961	3			GO:3723	GO:5737 GO:5634
let-7a	B3GNT6	Hs.8526	3	Biosíntesis glicolípidos Sanguíneo-neolactoseries GO602; Biosíntesis de Sulfato 00533	GO:30311	GO:8532 GO:16757	GO:5795 GO:30173 GO:16021
let-7a	BCL2L1	Hs. 516966	3	Esclerosis amiotrófica 05030; Apoptosis 04210, Ruta Señalización Jak-STAT 04630; Desórdenes 01510 Apoptosis 109581	GO:6916 GO:8637 GO:8634 GO:42981	GO:42802	GO:16021 GO:16020 GO:5741 GO:5739
let-7a	BNC2	Hs.435309	3		GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:3676	GO:5634

						GO:8270	
let-7a	BRD3	Hs. 522472	3		GO:4	GO:5554	GO:5634
let-7a	BTBD3	Hs. 244590	3			GO:5515	
let-7a	BTG2	Hs. 519162	3		GO:6281 GO:8285 GO:6355 GO:6350	GO:3700	
let-7a	BZW2	Hs.487635	3				
let-7a	Clorf22	Hs. 523811	3	Metabolismo de aminoazúcares 00530; degradación de glicosaminoglicano 00531; metabolismo de azúcares nucleótido	GO:5975 GO:6487 GO:6508	GO:5509 GO:1679 GO:4571 GO:8233	GO:5783 GO:16020
let-7a	CALU	Hs. 7753	3		GO:4	GO:5509	GO:5794 GO:5783
let-7a	CAP1	Hs. 370581	3		GO:7190 GO:7163 GO:7165	GO:3779	GO:16020
let-7a	CASKIN1	Hs. 530863	3		GO:7165	GO:5515	GO:5737
let-7a	CDC34	Hs. 514997	3	Proteólisis mediada por ubiquitina			

let-7a	CDYL	Hs. 269092	3		GO:6333 GO:8152 GO:7283	GO:382 4 GO:368	GO:785 GO:5634
let-7a	COIL	Hs. 532795	3				GO:5634
let-7a	COL15A1	Hs. 409034	3		GO:1525 GO:7155 GO:30154 GO:6817	GO:551 5 GO:5198	GO:5582 GO:5737 GO:5578)
let-7a	COL1A1	Hs. 172928	3	Comunicación celular 01430; Interacción receptor-ECM 04512; Adhesión focal 04510; Hemostasis 109582	GO:8544 GO:6817 GO:7605 GO:1501	GO:520 1 GO:8147	GO:5581 GO:5584 GO:5737
let-7a	COL1A2	Hs. 489142		Comunicación celular 01430; Interacción receptor-ECM 04512; Adhesión focal 04510; Hemostasis 109582	GO:4 GO:6817 GO:7605 GO:1501 GO:7169	GO:520 1 GO:814 7	GO:5581 GO:5584 GO:5737
let-7a	COL24A1	Hs. 47312	3				
let-7a	COL3A1	Hs. 443625	3	Ruta de la respuesta inflamatoria			
let-7a	COL4A1	Hs. 17441	3		GO:6817	GO:5201	GO:5581 GO:5587
let-7a	COL4A2	Hs. 508716	3				
let-7a	COL4A5	Hs. 369089	3				
let-7a	CPA4	Hs. 93764	3		GO:16573 GO:6508	GO:4182 GO:4180 GO:4687 2 GO:8237	GO:8372

let-7a	CPD	Hs. 446079	3		GO:6508	GO:4182 GO:4187 GO:4180 GO:46872 GO:8472 GO:8237 GO:8270	GO:16021 GO:5624
let-7a	CPEB2	Hs. 374216	3				
let-7a	CPED3	Hs. 131683	3			GO:3676 GO:166	
let-7a	CPEB4	Hs. 127126	3				
let-7a	CPM	Hs. 434948	3				
let-7a	CPSF4	Hs. 489287	3	Procesamiento de mRNA	GO:6397	GO:3723 GO:46872 GO:8270	GO:5634
let-7a	CTNS	Hs. 187667	3		GO:15811 GO:6520 GO:6810	GO:15184	GO:16021 GO:5765

let-7a	CYP46A1	Hs.25121	3		GO:6707 GO:6118 GO:6629 GO:7399 GO:8202	GO:20037 GO:5506 GO:46872 GO:8395	GO:5783 GO:16021 GO:5792
let-7a	DDEF1	Hs. 1060 15	3		GO:43087	GO:5096 GO:46872 GO:5515 GO:8270	GO:16020
let-7a	DDX19	Hs.221761	3				
let-7a	DIMT1L	Hs.533222	3				1
let-7a	DLC1	Hs. 134296	3		GO:7010 GO:30308 GO:30155	GO:5100 GO:5515	GO:5737 GO:5576
let-7a	DMD	Hs.495912	3	Contracción del músculo estriado.	GO:400:GO:7016 GO: 6936 GO:7517	GO:3779 GO:5509 GO:5554 GO:5515 GO:5200 GO:8307 GO:5198: GO:8270	GO:8372 G GO:5856 GO:16010
let-7a	DMPI	Hs. 128556	3		GO:7155 GO:30198 GO:1503	GO:5509 GO:5178	GO:5578)
let-7a	DMTF1	Hs.558441	3				
let-7a	DOTIL	Hs.465554	3	Degradación de lisina 00310	GO:16568	GO:18024 GO:8168 GO:16740	GO:5634
let-7a	DPF2	Hs. 13495	3		GO:6915 GO:8624GO:6 355 GO:6350	GO:46872 GO:3676 GO:5515 GO:8270	GO:5634
let-7a	DPP3	Hs. 5029 14	3		GO:6508	GO:17039	GO:5737
						GO:46872	
						GO:8237	
						GO:8270	

let-7a	DST	Hs.485616	3		GO:30036 GO:7155 GO:7050 GO:7010 GO:7229 GO:45104	GO:3779 GO:51015 GO:5509 GO:5178 GO:8022 GO:5515 GO:5200	GO:5604 GO:5737 GO:16023 GO:5856 GO:5615 GO:30056 GO:5911
let-7a	DUSP1	Hs. 17 1695	3	; Ruta de señalización de calcio. diabetes mellitus tipo I; Ruta de señalización calcio De calcio			
let-7a	DUSP16	Hs.536535	3	Ruta de señalización MAPK 04010	GO:45204 GO:45209 GO:188 GO:6470	GO:17017 GO:16787	GO:5737 GO:5634
let-7a	DUSP9	Hs. 144879	3	Ruta de señalización MAPK 04010	GO:7254 GO:188	GO:17017 GO:16787	GO:5737 GO:5634

let-7a	DYRK1A	Hs. 3 68240	3	Degradación de benzoato via Ligazón CoA 00632; Metabolismo Inositol Fosfato. GO562; Metabolismo Nicotinate y nicotinamida 00760; Sistema de señalización 04070	GO:6470 GO:7399 GO:18108	GO:5524 GO:4715 GO:166 GO:4674 GO:16740	GO:5634
let-7a	EGR3	Hs. 5343 13	3		GO:7623 OO:7517 GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
let-7a	EIF2C1	Hs. 22867	3		GO:6412 GO:6446	GO:5515 GO:3743	GO:5850
lct-7a	EIF2C3	Hs. 567761	3		GO:6412	GO:3743	
let-7a	F1F2C4	Hs. 47 1492	3		GO:6412	GO:3743	
let-7a	HPHA3	Hs. 123642	3	Guía Axon 04360	GO:6468 GO:7165 GO:7169	GO:5524 GO:5003 GO:166 GO:4674 GO:4713 GO:4872 GO:16740	GO:5887 GO:16020
let-7a	EPHA4	Hs. 37 12 18	3	Ruta de señalización de calcio			
let-7a	ERCC6	Hs. 13 3444	3	Reparación de DNA 73894	GO:6281 GO:6355 GO:7605 GO:6350 GO:6366	GO:5524 GO:3677 GO:3678 GO:3702 GO:4386	GO:5634

						GO:16787 GO:166 GO:5515	
let-7a	FARP1	Hs. 567409	3		GO:7155	GO:8092 GO:5085	GO:5737 GO:5856 GO:16020
let-7a	FBXL19	Hs. 152149	3		GO:6508 GO:6355 GO:6512	GO:3677 GO:46872 GO:5515 GO:4842 GO:8270	GO:5737
let-7a	FGF11	Hs.528468	3				
let-7a	FLJ21986	Hs 189652	3				
Let-7a	FNDC3A	Hs 50 8010	3	Interacción receptor-ECM			
let-7a	FRAS1	Hs. 369448	3				
lct-7a	GALNT1	Hs. 5 14806	3	Biosíntesis de O-Glicano 00512	GO:6493	GO:5509 GO:30145 GO:4653 GO:5529 GO:16757	GO:5795 GO:16021

let-7a	GATM	Hs.75335	3	Ciclo de la urea y metabolismo de grupos amino : Glicina, serina y tronina, metabolismo de ; Arginina y prolina			
let-7a	GGA3	Hs. 87726	3		GO:6886 GO:6461	GO:30306 GO:5515 GO:8565	GO:5795 GO:5802 GO:30130 GO:16020
let-7a	GNAL	Hs. 136295	3	Ruta de señalización de calcio 04020	GO:7186 GO:7165	GO:5525 GO:3924 GO:166 GO:4871	
let-7a	GNG5	Hs. 554749	3	Energía de Metabolismo 163685	GO:7186	GO:4871	GO:5834
Let-7a	GNPTAB	Hs.46850	3				
let-7a	GR1K2	Hs. 98262		Interacción ligando-receptor neuroactivo 04080	GO:7215 GO:6811 GO:6813 GO:7268 GO:6810	GO:5234 GO:5216 0(3:4970 GO:15277 GO:5267	GO:5887 GO:16020 GO:45211
let-7a	HAND1	Hs. 152531	3		GO:7275 GO:7507 OO:6355 GO:6366	GO:3700	GO:5634
let-7a	HAS2	Hs. 159226	3			GO:50501 GO:16757	GO:5887
let-7a	HDHDIA	Hs. 1859 10	3		GO:4	GO:3824 GO:5554	GO:8372

let-7a	HECTD2	Hs. 53 5293	3		GO:15671 GO:6512	GO:2G037 GO:5344 GO:4842	GO:5622
let-7a	HIC2	Hs. 517434	3		GO:45892 GO:6350	GO:3677 GO:46872 GO:8022 OO:8270	GO:5634
let-7a	HOMER2	Hs.459142	3		GO:7216		
let-7a	HOXA9	Hs. 127428	3		GO:4 GO:7275 GO:6355	GO:5554 GO:3700	GO:5634
let-7a	HOXB4	Hs. 532669	3		GO:7275 GO:6355	GO:3700	GO:5634
let-7a	HOXD1	Hs. 83465	3		GO:7275	GO:3700	GO:5634
let-7a	HTR4	Hs.483773		Ruta de señalización de calcio 04020; Interacción ligando-receptor neuroactivo 04080	GO:7187 GO:7165	GO:4935 GO:4872 GO:1584 GO:4993	GO:5887

let-7a	IL13	Hs.845	3	Interacción receptor citoquina-citoquina04060; Ruta de señalización Jak-STAT 04630	GO:19735) GO:6928 GO:8283 GO:7267 GO:6954	GO:8009 GO:5144 GO:4871	GO:5615 GO:5625
let-7a	INPP5A	Hs.523360		Metabolismo Inositol fosfato 00562; Sistema de señalización fosfatidilinositol04070	GO:7154	GO:16787 GO:4437 GO:4445	GO:16020
let-7a	IRS2	Hs. 442344	3	Ruta de señalización Adipocitoquina 04920; Ruta de señalización de Insulina 04910; diabetes mellitus tipop II 04930; Señalización mediada por el receptor de insulina 74752 let-7a	GO:6006 GO:8284 GO:7165	GO:5158 GO:4871	
let-7a	ITGB3	Hs. 2 18040	3	Interacción receptor-ECM 04512; Adhesión focal 045 10; Linaje de células hematopoyéticas 04640; Regulación de citoesqueleto de actina 04810; Hemostasis 109582	GO:7596 GO:7155 GO:7160 GO:7275 GO:7229	GO:42802 GO:4872	GO:8305
let-7a	KCNC2	Hs.27214	3				
let-7a	KIF1B	Hs. 97858	3		GO:8089 GO:9790 GO:7018 GO:7270 GO:7274	GO:5524 GO: 16887 GO:19894 GO:8017 GO:3777 GO:166	GO:30659 GO:5874 GO:5875 GO:5739
let-7a	KIF2	Hs. 5 583 51	3		GO:7018	GO:5524	GO:5856

						GO:3777 GO:166	GO:5874 GO:5875
let-7a	KLF9	Hs. 150557	3	Ejercicio Circadiano	GO:6357 GO:6350	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
let-7a	KPNA4	Hs.288193	3		GO:6607 GO:6886	GO:5488	GO:5634
let-7a	LOC2838 59	Hs. 298434	3	Ruta de señalización Wnt 04310			
let-7a	LOC6431	Hs.403917	3				
let-7a	LOXL3	Hs. 469045	3				
let-7a	LOXL4	Hs.306814	3	Metabolismo de Arginina y prolina 00330		GO:5507 GO:46872 GO:16491 GO:4720	GO:16020
let-7a	LR1G1	Hs.5 18055	3				
let-7a	LR1G2	Hs.448972	3				

let-7a	MAP3K7I P2	Hs. 269775	3	Ruta de señalización de MAPK 04010; Ruta de señalización del receptor como Tol 0420			
let-7a	MED6	Hs.497353	3	MED6	GO:45944	GO:3702 GO:4872	GO:119 GO:5634
let-7a	MEF2D	Hs.314327	3		GO:7517 GO:6355 GO:6350 GO:6366	GO:3713 GO:3700	GO:5634
let-7a	ME1S2	Hs.510989	3		GO:122 GO:6355	GO:3704 GO:3714 GO:3700	GO:5634
let-7a	MGAT4A	Hs. 177576	3	Biosíntesis de N-Glicano			
let-7a	MTPN	Hs.43297	3				
let-7a	MYCN	Hs.25960	3		GO:6357	GO:5515 GO:3760	GO:785 GO:5634
let-7a	NAB1	Hs. 107474	3		GO:16481 GO:6355 GO:6350	GO:3676 GO:16564	GO:5634
let-7a	NCOA3	Hs. 3821 68	3		GO:3052 1 GO:45893 GO:7165	GO:8415 GO:50681 GO:4402 GO:5515 GO:4871 GO:46966 GO:3713 GO:30528	GO:5634
let-7a	NLK	Hs. 208759	3	Unión adherente 04520; Ruta de señalización de MAPK 04010; Ruta de señalización Wnt 04310	GO:30178 GO:6468 GO:7243 GO:6355	GO:5524 GO:4707 GO:287 GO:166 GO:5515	GO:5634

						GO:4674 GO:4713 GO:16740	
let-7a	NME4	Hs.9235	3				
let-7a	NPHP3	Hs.511991	3				
let-7a	NUMBL	Hs. 326953	3	Ruta de señalización de 04330	GO:7399		
let-7a	NUP9S	Hs, 524 750	3		GO:6260 GO:6999 GO:6913 GO:59 GO:15031	GO:5515 GO:17056 GO:5215	GO:5643 GO:5654
let-7a	OPRM1	Hs.2353	3	Interacción ligando-receptor Neuroactivo 04080	GO:7186 GO:7187 GO:7610 GO:8285 GO:7600 GO:7165	GO:4988 GO:4872 GO:1584	GO:5794 GO:5783 GO:16021 GO:5887 GO:5886
let-7a	P4HA2	Hs. 5 19568	3	Metabolismo de Arginina Y prolina 00330	GO:19538	GO:31418 GO:5489	GO:5783

						GO:5506 GO:46872 GO:16491 GO:16706 GO:16702 GO:4656 GO:5515	
let-7a	PAK1	Hs.435714 ⁿ	3	Guía Axon 04360; Adhesión focal 04510; Ruta de señalización MAPK 04010; Muerte natural de células por citotoxicidad 04650; Regulación del citoes- queleto de actina 04810 Ruta de señalización del receptor de células T 04660	GO:7254 GO:6915 GO:6468	GO:5524 GO:166 GO:5515 GO:4674 GO:4713 GO:16740	
let-7a	PANX2	Hs.44GO92	3				GO:5921 GO:16021
let-7a	PAPPA	Hs.494928	3		GO:30154 GO:7565 GO:6508	GO:46872 GO:8237 GO:8270	GO:5615 GO:16020
let-7a	PAX3	Hs.42146	3		GO:6915 GO:7275 GO:7399 GO:9887 GO:6355 GO:7605 GO:6366	GO:3700	GO:5634
let-7a	PBX2	Hs. 509545	3		GO:7387 GO:7388 GO:6355	GO:5515 GO:3700	GO:5634
let-7a	PDGFB	Ms.1976	3	Interacción receptor citoquina-citoquina04060 adhesión focal	GO:8283 GO:74 GO:9611	GO:8083 GO:5161	GO:5576 GO:16020

				04510; Unión gap 04540; Ruta de MAPK 04010; Regulación de citoesqueleto de actina 04810; Hemostasis 109582			
let-7a	PHF8	Hs. 133352	3		GO:6355	GO:46872 GO:5515 GO:8270	
let-7a	PLAGL2	Hs. 154104	3		GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
let-7a	PLCB4	Hs.472101	3	Ruta de señalización de calcio	GO:7242	GO:5509	

				Metabolismo de inositol fosfato 00562; Sistema de señalización de fosfatidilinositol 04070; Ruta de señalización Wnt	GO:16042 GO:6629	GO:16787 GO:4435 GO:4871	
let-7a	PLD3	Hs. 257008	3		GO:8152	GO:3824	
let-7a	PLEKHG 6	Hs. 163953	3			GO:5085	
let-7a	PLEKHO	Hs.438824	3				
let-7a	PLGLB2	Hs.528525	3				
let-7a	POGZ	Hs.489873	3		GO:7275	GO:3677 GO:46872 GO:3676 GO:8270	GO:5634
let-7a	POLH	Hs.439153	3				
let-7a	PPARGC1 A	Hs.527078	3	Ruta de Señalización de adipocitoquina 04920. Ruta de señalización de insulina 04910	GO:8380 GO:30521 GO:50873 GO:1678 GO:45333 GO:7586 GO:19395 GO:6094 GO:6397 GO:7005 GO:46321 GO:45722 GO:35066 GO:45893 GO:6461 GO:50821 GO:42594 GO:1659 GO:6350 GO:6367	GO:3677 GO:3723 GO:16455 GO:50681 GO:30374 GO:166 GO:8134	GO:5665 GO:5634
let-7d	PPP3CA	Hs.435512	3	Esclerosis amiotrófica	GO:6470	GO:5509 GO:5516	GO:5955 GO:5634

	04070;			Apoptosis 04210; Guía Axon 04360; ruta de señalización del receptor de células beta 04662; Calcium signaling pathway 04020; Ruta de señalización de MAPK 04010; Muerte natural		GO:16787 GO:5506 GO:4722 GO:8270	
--	--------	--	--	---	--	---	--

let-7a	PRDM2	Hs.371823	3		GO:6355	GO:46872 GO:3676 GO:3700 GO:8270	GO:5634
let-7a	PRRX1	Hs. 283416	3				
let-7a	PTPRU	Hs. 197 18	3		GO:7155 GO:6470 GO:7185	GO:16787 GO:4725 GO:4872 GO:5001	GO:5887 GO:16020
let-7a	PYGo2	Hs.433795	3				
let-7a	QARS	Hs. 793 22	3	Sintetasas Aminoacil-tRNA 00970; Metabolismo de Glutamato 00751	GO:6425 GO:6424 GO:6412	GO:5524 GO:4818 GO:4819 GO:16874 GO:166 GO:5515	GO:5737 GO:5625
let-7a	RAI16	Hs.491223	3				
let-7a	RAPGEF6	Hs.483329	3				
let-7a	RASL10B	Hs.437035	3				
let-7a	RB1	Hs.408528	3	Ciclo celular 04110; Ciclo Ciclo celular 69278	GO:30521 GO:75 GO:45786 GO:6469	GO:50681 GO:5554 GO:5515 GO:3713 GO:3700	GO:785 GO:5634
let-7a	RRM9	Hs.282998	3	Proteínas ribosomales			
let-7a	RDII10	Hs.244940	3				
let-7a	RDX	Hs. 263671	3	Regulación de citoesqueleto de actina cvtoskeleton 04810	GO:51016 GO:7016	GO:3779 GO:5488 GO:5198	GO:15629 GO:5737 GO:5886
let-7a	RGAG1	Hs. 201071	3				
let-7a	RNF20	Hs. 168095	3		GO:16567	GO:46872 GO:4842 GO:8270	GO:151
let-7a	RNF38	Hs.333503	3		GO:16567	GO:46872 GO:4842 GO:8270	GO:151
let-7a	RNF44	Hs.434888	3		GO:16567	GO:46872 GO:4842 GO:8270	GO:151

let-7a	RNF5	Hs. 534342	3		GO:16567	GO:46872 GO:5515 GO:4842 GO:8270	GO:151
let-7a	RUFY3	Hs.7972	3				

let-7a	SCN5A	Hs. 556087	3		GO:6812 GO:6936 GO:8016	GO:5261 GO:31402 GO:5248	GO:16021 GO:16020 GO:5624 GO:1518
let-7a	SCUBE3	Hs. 12923	3				
let-7a	SEC24C	Hs. 81964	3		GO:6888 GO:6886	GO:3779 GO:5554 GO:5515	GO:30127 GO:5795 GO:5783
let-7a	SEMA3F	Hs. 32981	3	Guía Axon 04360	GO:7275		GO:5615 1
let-7a	SEMA4G	Hs. 567556	3	Guía Axon 04360	GO:30154 GO:7399	GO:4872	GO:16021 GO:16020
let-7a	SENP2	Hs. 401388	3	Ruta de señalización Wnt 04310	GO:6508 GO:3011 1 GO:6512	GO:16929 GO:8234 GO:5515	GO:5643 GO:5634
let-7a	SFNP5	Hs. 533124	3				
let-7a	SFRS12	Hs. 5 19347	3	Procesamiento de mRNA			
let-7a	SLC25A1	Hs. 2 82982			GO:6810	GO:5488 GO:15293	GO:16021 GO:5743 GO:5739
let-7a	SLC25A1 8	Hs. 570482	3		GO:6810	GO:5488 GO:15293	GO:16021 GO:5743 GO:5739
let-7a	SLC25A4	Hs. 246506	3	Ruta de Señalización de Calcio 04020; Metabolismo nucleótido 15869	GO:6091 GO:2 GO:6839 GO:6810	GO:15207 GO:5488 GO:5215	GO:16021 GO:5887 GO:16020 GO:5743 GO:5739
let-7a	SLC4A4	Hs. 5462	3		GO:6820 GO:6810	GO:5452 GO:8510	GO:16021 GO:5887
let-7a	SLC6A1	Hs. 443874	3				
let-7a	SLC6A15	Hs. 44424	3		GO:6836	GO:5328 GO:15293	GO:5887 GO: 16020
let-7a	SLC05A1	Hs. 443 609	3		GO:6810	GO:5215	GO:16021
let-7a	SMARCA D1	Hs. 410406	3				
let-7a	SMARCC 1	Hs. 476179	3		GO:6333 GO:6338 GO:45893 GO:45449 GO:6357	GO:3677 GO:3682 GO:5515 GO:3713	GO:16514 GO:785 GO:5654 GO:5634
let-7a	SPATA2	Hs. 48513	3		GO:30154 GO:7283	GO:5554	GO:5737
let-7a	STARD13	Hs. 507704	3				
let-7a	STRBP	Hs. 287659	3				
let-7a	SYT1	Hs. 310545	3				
let-7a	TAF5	Hs. 96103	3	Transcripción de RNA			

let-7a	TARBP2	Hs.326			GO:6469 GO:45946 GO:45070 GO:6357 GO:46782	GO:3725 GO:46982	GO:5622 GO:5634
let-7a	TBX5	Hs.381715	3		GO:7507 GO:9653 GO:45893 GO:6355 GO:6350	GO:3702 GO:5515 GO:3700	GO:5634
let-7a	TGFBR1	Hs.494622	3	Unión adherente 04520; Interacción receptor citoquina-citoquina04060; Ruta de señalización MAPK 04010; Ruta de señalización TGF-beta 04350	GO:6468 GO:7165 GO:7181 GO:7178	GO:5524 GO:287 GO:30145 G():166 GO:4713 GO:4872 GO:16740 GO:5024	GO:16021 GO:5887 GO:16020
let-7a	TIMM17B	Hs.30570	3		GO:6626	GO:15450	GO:16021 GO:5744 GO:5739
let-7a	Transcribe del locus	Hs.408973	3				
let-7a	Transcribe del locus	Hs.560163	3				
let-7a	TR1B2	Hs.467751			GO:6468 GO:43405	GO:5524 GO:166 GO:4674 GO:4713	GO:5737
let-7a	TR1M41	Hs.441488	3				
let-7a	TSC22D2	Hs.52526	3		GO:6355	GO:3700	
let-7a	TTL4	Hs.471405	3		GO:6464	GO:16874 GO:4835	
let-7a	ULK2	Hs.168762			GO:6468	GO:5524 GO:166 GO:4674 GO:4713	
let-7a	USP25	Hs.473370	3		GO:6508 GO:6512	GO:4197 GO:4221	
let-7a	VAV3	Hs.267659	3	Ruta de señalización del receptor de células B 04662; Adhesión focal 04510; Muerte natural de células mediada por citotoxicidad 04650; Regulación de citoesqueleto de actina 04810	GO:7242 GO:7264	GO:5096 GO:5070 GO:19992 GO:5085 GO:46872 GO:8270	
let-7a	VSNL1	Hs.444212	3			GO:5509	
let-7a	WDFY3	Hs.480116	3				

let-7a	WNT1	Hs. 248 164	3	Ruta de señalización de Hedgehog 04340 , Ruta de señalización Wnt; 04310	GO:30154 GO:1708	GO:5102	GO:5576 GO:5625
--------	------	-------------	---	--	---------------------	---------	--------------------

					GO:16477 GO:7417 GO:7163 GO:7223 GO:9653		
Let-7a	XKR8	Hs.55024	3				GO:16021
let-7a	ZCH3	Hs.521915				GO:46872 GO:3676	
let-7a	ZCCHC5	Hs. 134873	3			GO:46872 GO:3676	
let-7a	ZFYVE26	Hs. 98041	3			GO:3676 GO:8270	GO:5634
let-7a	ZNF318	Hs. 509718	3			GO:3824 GO:3676 GO:3735 GO:8270	GO:5634
let-7a	ZNK644	Hs. 173GO1	3		GO:6355 GO:6350	GO:3677 GO:46872 GO:8270	GO:5634
let-7a	ZZZ3	Hs.480506	3		GO:45449	GO:3677 GO:8270	GO:5634
miR-182*	DOCK9	Hs. 3 144 13	4				
miR-182*	AARS	Hs.315137	3	Metabolismo de alanina y aspartato 0252; Sintetasas Aminoacill-tRNA 00970	GO:6419 GO:6412 GO:8033	GO:5524 GO:4813 GO:16874 GO:3676 GO: 166	GO:5737 GO:5625
miR-182*	ABCG1	Hs. 124649	3	Transportes ABC General 02010	GO:42632 GO:8203 GO:9720 GO:6869 GO:10033	GO:5524 GO:16887 GO:42626 GO:15196 GO:166 GO:15646 GO:46983	GO:5795 GO:5783 GO:5887 GO:16020 GO:5624
miR-182*	ALDH18 Al	Hs. 500645	3	Ciclo de la úrea y metabolismo de grupos amino 00220	GO:8652 GO:8152 GO:6561	GO:3942 GO:4349 GO:4350 GO:16301 GO:16491 GO:16740	GO:5739 GO:19866
miR-182*	BACII2	Hs.269764	3		GO:6355 GO:6350	GO: 3677 GO:5515	GO:5634

miR-182*	CBX3	Hs.381189	3	Ejercicio Circadiano	GO:6333 GO:16568 GO:6355	GO:3682 GO:5515	GO:785 GO:5634
miR-182*	CD36	Hs. 120949	3	Ruta de señalización de adipocitoquina 04920; Interacción receptor - ECM 04512; Linaje de células hematopoyéticas	GO:7596 GO:7155 GO:6631 GO:6629	GO:5515 GO:4872	GO:5887 GO:16020 GO:5624

				04640; Hemostasis 109582	GO:6810		
miR-182*	CRLF1	Hs. 11 4948	3		GO:19 73	GO:19955 GO:4872	GO:5615
miR-182*	CXXC5	Hs.1891 19	3			GO:3677	
miR-182*	FAT	Hs.481371	3		GO:7155 GO:7267 GO:7156 GO:9653	GO:5509 GO:5515	GO:5887 GO:16020
miR-182*	FBXW11	Hs. 484 138	3	Ruta de señalización Hedgehog 04340; Proteólisis mediada por Ubiquitina 04120;Ruta de señalización Wnt	GO:16055 GO:16567	GO:4842	GO:151
miR-182*	FYCO1	Hs. 200227	3				
miR-182*	KCMF1	Hs.345694	3				
miR-182*	GALNT1	Hs. 5 14806	3	Biosíntesis de O-Glicano 00512	GO:6493	GO:5509 GO:4653 GO:5529 GO:16757	GO:5795
miR-182*	HDAC7A	Hs. 200063	3	Ciclo celular 041 10	30183 GO: 16568 GO:6954 GO:45843 GO:7399 GO:6355 GO:6350	GO:4407 GO:16787 GO: 16566 GO:8134	GO:5737 GO:118 GO:5634
miR-182*	HDHD2	Hs.465041	3				
miR-182*	HOXB4	Hs. 532669	3		GO:7275 GO:6355	GO:3700	GO:5634
miR-182*	HRMT1L 4	Hs.504530	3	Metabolismo de aminofosfonato 00440; Metabolismo andrógeno y estrógeno 00150; Metabolismo de Histidina 00240; Degradación de		GO:8757 GO: 16740	GO:5634

miR-182*	ITGA10	Hs. 158237	3	Interacción receptor-ECM - receptor 04512; Adhesión Focal	GO:7155 GO:7160 GO:7229	GO:5509 GO:5518 GO:287 GO:4872.	GO:16021 GO:8305
miR-182*	LGI1	Hs.533670	3		GO:8283 GO:7399		
miR-182*	MAPK9	Hs.484371	3	Ruta de señalización de Adipocitoquina 04920; Adhesión Focal 04510	GO:7254 GO:6468	GO:5524 GO:4705	

				Ruta de la señalización de insulina 04910; Ruta de la señalización de MAPK 04010; Ruta de la señalización de receptores como Toll 04620; Diabetes mellitus tipo II 04930; Ruta de la señalización de MAPK 04010;	GO:6950	GO:4707 GO:166 GO:4674 GO:4713 GO:16740	
miR-182*	PLA2G6	Hs. 170479	3	Metabolismo glicerofosfolípido 00564; Ruta de la señalización de MAPK 04010; Metabolismo de Prostaglandina y	GO:16042 GO:6644	GO:16787 GO:4623	GO:5737
miR-182*	PLAGL2	Hs. 154104	3		GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-182*	PLCL2	Hs. 202010	3				
miR-182*	RAB5A	Hs. 475663	3		GO:6897 GO:6886 GO:7264	GO:5525 GO:3924 GO:166 GO:5515	GO:5769
miR-182*	RAB6A	Hs.503222	3		GO:6888 GO:15031 GO:7264	GO:5525 GO:3924 GO:166 GO:5515	GO:5795
miR-182*	RBM12	Hs. 246413	3				
miR-182*	RPS6KA1	Hs. 149957	3	Proteínas Ribosomales; Ruta de señalización de Calcio; Sistema de señalización de fosfatidilinositol	GO:6468 GO:7165	GO:5524 GO:166 GO:4672 GO:4674 GO:4713 GO:3735 GO:16740	
miR-182*	SBF1	Hs. 449098	3		GO:46839 GO:6470	GO:4437 GO:8138	GO:16021 GO:5634
miR-182*	SLC18A1	Hs. 158322	3		GO:15893	GO:15238	GO:16021

					GO:15844	GO:8504 GO:15293	GO:5624
miR-182*	SMAD7	Hs.465087	3	Ruta de señalización TGF-beta	GO:6355 GO:6950 GO:635() GO:7179	GO:5515 GO:5076 GO:30617	GO:5634
miR-182*	TACR3	Hs.942	3	Ruta de señalización de Calcio 04020; Interacción ligando-receptor neuroactivo 04080	GO:7165 GO:7217	GO:4872 GO:1584 GO:4995	GO:5887 GO:5886
miR-182*	TCERG1	Hs.443465	3		GO:6355 GO:6350 GO:6366	GO:3702 GO:5515 GO:3713	GO:5634
miR-182*	TFIP11	Hs.20225	3		GO:30154	GO:3676	GO:5634

					GO:30198 GO:1503 GO:45045	GO:5515	
miR-182*	TP531NP2	Hs. 5 16994	3				
miR-182*	UBB2B	Hs. 385986	3	Proteólisis mediada por Ubiquitina;	GO:6281 GO:6512	GO:16874 GO:8642 GO:4842	GO:16020 GO:5634
miR-182*	VAT1	Hs.514199	3		GO:16049	GO:3677G GO: 16491 GO:8270	GO:16021 GO:5634 GO:8021
miR-182*	ZFP36L2	Hs.503093			GO:8283	GO:46872 GO:3676 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-182*	ZIC3	Hs. 11 1227	3		GO:7368 GO:6355 GO:6350	GO:3677 GO:46872	GO:5634
miR-372	ATXN1	Hs.434961	4			GO:3723	GO:5737 GO:5634
miR-372	POLII	Hs.439153	4				
miR-372	BCL11B	Hs. 5 10396	4		GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:3676	GO:5634
miR-372	DPYSL5	Hs. 2993 15	4	Guía Axon 04360	GO:7411 GO:7399 GO:7165	GO:16787	
miR-372	INHBB	Hs.1735	4	Interacción receptor citoquina-citoquina 04060; Ruta de señalización TGF-beta 04350	GO:30154 GO:6952 GO:40007 GO:46882 GO:48178	GO:5125 GO:8083 GO:5179 GO:46789 GO:42803	GO:5576

miR-372	MAP3K11	Hs. 502872	4	Ruta de señalización de Calcio;	GO:80 GO:7257 GO:8283 GO:7017 GO:46777 GO:51259	GO:5524 GO:4706 GO:166 GO:5515 G O:42803 GO:4674	GO:5813 GO:5874
miR-372	MYCN	Hs. 25960	4		GO:6357	GO:5515 GO:37GO	GO:785 GO:5634
miR-372	NEUROD	Hs.45152	4		GO:6355	GO:3677 GO:30528	GO:5634
miR-372	NF1B	Hs.370359	4		GO:6260 GO:6355 GO:6350	GO:3700	GO:5634
miR-372	PARP8	Hs. 369581	4				
miR-372	CDNA FLJ38785	Hs.406990	4				
miR-372	RBBP7	Hs.495755	4		GO:8283 GO:7275	GO:5515	GO:5634
miR-372	SS18L1	Hs. 154429	4			GO:5515	

miR-372	TLE4	Hs.444213	4		GO:4 GO:7222 GO:6355	GO:5554	GO:5634
miR-372	ADAM9	Hs.2442	3		GO:7243 GO:6508	GO:17124 GO:5178 GO:46872 GO:4222 GO:5515 GO:19901 GO:8270	GO:5887
miR-372	AEBP2	Hs. 126497	3				
miR-372	AMPD2	Hs. 82927	3	Metabolismo de Purina			
miR-372	ANK2	Hs. 567235	3	Proteínas Ribosomales			
miR-372	APBB2	Hs.479602	3		GO:30048 GO:7409 GO:7050 GO:7242 GO:45749 GO:30308	GO:1540 GO:35035 GO:8134	GO:30426 GO:30027 GO:16020 GO:5634 GO:45202
miR-372	APP	Hs.434980	3	Enfermedad de Alzheimer 05010; Desórdenes Neurodegenerativos 01510; Hemostasis 109582	GO:7219 GO:6915 GO:7155 GO:6878 GO:6897 GO:50905	GO:5507 GO:8201 GO:5506 GO:46872 GO:5515 GO:4867 GO:8270	GO:9986 GO:5905 GO:5576 GO:5887
miR-372	ARHGAP 9	Hs.437126	3			GO:5096	

miR-372	ARHGEF 10	Hs. 98594	3				
miR-372	ARID4A	Hs. 16 1000	3		GO:6333 GO:45892 GO:6350 GO:6366	GO:3682 GO:5515 GO:3700 GO:16564	GO:785 0 GO:5634 GO:17053
miR-372	ARID4B	Hs. 533633	3			GO:3677 GO:3676	GO:5622
miR-372	ATP2B2	Hs. 268942		Ruta de señalización de Calcio;	GO:6816 GO:6812 GO:8152	GO:5524 GO:5509 GO:5388 GO:5516 GO:16787	GO:16021 GO:5886
miR-372	ATP2B4	Hs. 343522	3	Ruta de señalización de Calcio;	GO:6816 GO:6812 GO:8152	GO:5524 GO:5509 GO:5388 GO:5516 GO:16787	GO:5887 GO:5886
miR-372	BAHD1	Hs.22109	3				
miR-372	BCL11A	Hs. 3 70549	3		GO:30097 GO: 6355	GO:46872 GO:3676 GO:8270	GO:5737 GO:5634
miR-372	BRP44L	Hs. 172755	3			GO:5554	
miR-372	BTG1	Hs.255935	3	Ejercicio Circadiano	GO:16477	GO:19900	GO:5737

					GO:30308 GO:8285 GO:45766 GO:45603 GO:43085	GO:3712	GO:5634
miR-372	C15orf17	Hs. 367690	3				
miR-372	C16orf28	Hs643536	3		GO:16567	GO:4842 GO:8270	GO:151
miR-372	CCND2	Hs. 376071		Ciclo de la célula 04110; adhesión Focal 045 10; Ruta de señalización Jak-STAT 04630; Ruta de señalización Wnt 04310; Ciclo de la célula 69278	GO:51301 GO: 74		GGO:5634
nuR-372	CDC2L6	Hs. 1591 18	3				
miR-372	CFL2	Hs. 180141	3	G13 Ruta de señalización			
miR-372	COL23A1	Hs.413494	3				
miR-372	TNXB	Hs. 42853	3	Ciclo de la célula G1 a S; Contracción del músculo liso			
miR-372	CRIM1	Hs. 332847	3				
miR-372	CUL4A	Hs. 3 39735	3				
miR-372	DAZAP2	Hs. 369761	3	Ejercicio Circadiano			

miR-372	DMTF1	Hs. 558441	3				
miR-372	E2F5	Hs.445758		Ciclo de la célula 04 110; Ruta de señalización TGF-beta 04350; Ciclo de la célula 69278	GO:74 GO:6355 GO:6350	GO:5515 GO:3700	GO:5634 GO:5667
miR-372	EIF2C1	Hs. 22867	3		GO:6412 GO:6446	GO:5515 GO:3743	GO:5850
miR-372	EPAS1	Hs. 468410	3		GO:1525 GO:30154 GO:6355 GO:1666 GO:7165 GO:6366	GO:3705 GO:35035 GO:5515 GO:4871 GO:3713	GO:5634
miR-372	EPHA2	Hs. 17 1596	3	Guía Axon 04360	GO:7275 GO:6468 GO:71.65 GO:71.69	GO:5524 GO:5003 GO:166 GO:4674 GO:4872 GO:16740	GO:5887 GO:16020
miR-372	ERBB4	Hs. 390729	3	Ruta de señalización de Calcio; 04020; Formación del eje dorso-ventral 04320	GO:8283 GO:7275 GO:6468 GO:7169	GO:5524 GO:5006 GO:166 GO:5515 GO:4872	GO:5887 GO:16020
miR-372	FBXL1	Hs 124147	3		GO:6355 GO:6512	GO:3677 GO:46872 GO:5515 GO:8270	
miR-372	Transcribe	Hs. 246781	3				

	d locus						
miR-372	FNDC3A	Hs. 5080 10	3	Interacción receptor ECM 04512			
miR-372	GCAT	Hs. 54609	3	Metabolismo de Glicina, serina y treonina 00260	GO:6520 GO:9058	GO:8415 GO:8890 GO:16874 GO:16769	GO:5739
miR-372	GPR161	Hs. 27 1809	3	GPCRDB Clase A como 2 Clase A			
miR-372	GPR6	Hs.46332	3	GPCRDB Clase A como Rodopsina	GO:7186 GO:7165	GO:16526 GO:4872 GO:1584	GO:5887
miR-372	HBP1	Hs. 162032	3		GO:16055 GO:6355 GO:6350	GO:3677	GO:5634
miR-372	HIC2	Hs. 5 17434	3		GO:45892 GO:6350	GO:3677 GO:46872 GO:8022 GO:8270	GO:5634
miR-372	IINRPII3	Hs. 198 158	3				
miR-372	IRF2	Hs. 374097	3	Apoptosis	GO:8283 GO:6955 GO:122 GO:6355	GO:3702 GO:3700	GO:5634

miR-372	KCNMA1	Hs. 568865	3				
miR-372	KIF3B	Hs. 369670	3				
miR-372	KLF12	Hs. 373857	3		GO:6357 GO:6350	GO:46872 GO:3714 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-372	LATS2	Hs. 78960			GO:82 GO:7049 GO:51301 GO:9755 GO:7067 GO:45736 GO:6468	GO:5524 GO:28700:166 GO:4674 GO:4713 GO:16740	GO:5634 GO:922
miR-372	LOC64 15 18	Hs. 535760	3	Ruta de señalización TGF Beta			
miR-372	LEF1	Hs.555947	3	Unión adherente 04520; Ruta de señalización Wnt 04310	GO:16055 GO:6355 GO:6350	GO:3677	GO:5634
miR-372	LHX6	Hs. 103 137	3		GO:7420 GO:6355	GO:46872 GO:3700:8 270	30:5634
miR-372	LUC7L2	Hs.5301 18	3			GO:46872 GO:8270	
miR-372	MBNL2	Hs. 1257 15	3				
miR-372	MEF2C	Hs.444409	3	Ruta de la señalización de MAPK 04010;	GO:7517 GO:7399 GO:6355 GO:6350	GO:3702 GO:3713 GO:3700	GO:5634

miR-372	MKRN1	Hs.490347	3		GO:4 GO:16567	GO:46872 GO:5554 GO:3676 GO:5515 GO:4842 GO:8270	GO:8372 GO:151
miR-372	MTMR3	Hs. 474536	3		GO:46839 GO:6470	GO:16787 GO:4437 GO:46872 GO:4722 GO:4725 GO:8270	GO:5737 GO:5624
miR-372	NE-X9	Hs.7200	3		GO:7049 GO:51301 GO:7067 GO:6465	GO:5524 GO:287 GO:166 GO:4674 GO:16740	
miR-372	NEUROD I	Hs.72981	3		GO:30154 GO:7399	GO:3677 GO:3702	GO:5634
miR-372	NPAS3	Hs.5091 13	3		GO:6355 GO:7165	GO:3677 GO:4871 GO:30528	GO:5634

miR-372	NR4A2	Hs. 163258	3	Receptores Nucleares	GO:19735) GO:6355 GO:7165 GO:6350	GO:4879 GO:46872 GO:3707 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-372	NR4A3	Hs. 279522	3	Modelo Hipertrófico	GO:4 GO:6355 GO:6350	GO:5488 GO:4879 GO:46872 GO:3707 GO:4887 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-372	OSBPL8	Hs.43()849	3		GO:6869 GO:8202		
miR-372	PAPOLA	Hs. 253726	3	Procesamiento de mRNA			
miR-372	PCAF	Hs. 533055	3				
miR-372	PCDHA4	Hs. 199343	3				
miR-372	PERQI	Hs.414396	3				
miR-372	PHF1	Hs. 166204	3		GO:6355	GO:46872 GO:3676 GO:5515 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-372	PIIF2	Hs.211441	3		GO:6355	GO:46872 GO:5515 GO:3700	GO:5634
miR-372	PLAG1	Hs. 14968	3			GO:46872 GO:3676 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-372	PLAGL2	Hs. 154104	3		GO:6355	GO:46872	GO:5634

					GO:6350	GO:3700 GO:8270	
miR-372	POLK	Hs. 135756	3	DNA polimerasa 03030	GO:6281 GO:6260 GO:6280	GO:3677 GO:3887 GO:287 GO:16740	GO:5634
miR-372	POLQ	Hs.241517	3	Metabolismo de Purina; Metabolismo de Pyrimidina; DNA polimerasa			
miR-372	PPP3CA	Hs.435512	3	Esclerosis amiotrófica lateral 05030; Apoptosis 04210; Guía Axon 04360; Ruta de señalización de células B 04662; Ruta de señalización de Calcio 04020; Ruta de la señalización de MAPK 04010;	GO:6470	GO:5509 GO:5516 GO:16787 GO:5506 GO:4722 GO:8270	GO:5955 GO:5634

miR-372	PPP3CA	Hs.535457	3	Señalización de Proteína G; Ruta de señalización de Calcio			
miR-372	PPP6C	Hs.495125	3		GO:82 GO:6470	GO:16787 GO:5506 GO:30145 GO:46872 GO:4722	
miR-372	PRDM4	Hs. 506655	3		GO:8283 GO:6355 GO:7165 GO:6350	GO:3677 GO:3702 GO:46872 GO:8270	GO:5634
miR-372	PRRX1	Hs. 283416	3				
miR-372	PUM1	Hs. 144795			GO:6812 GO:6936 GO:7269 GO:6813	GO:5509 GO:15269 GO:287 GO:30955 GO:5515 GO:5249	GO:16021 GO:16020 GO:8076
miR-372	RAB11A	Hs. 321541	3				
miR-372	RAH6A	Hs. 503222	3		GO:6888 GO:15031 GO:7264	GO:5525 GO:3924 GO:166 GO:5515	GO:5795
miR-372	RAB6C	Hs. 535586	3		GO:6886 GO:42493 GO:7264	GO:5525 GO:3924 GO:166	GO:5622
miR-372	RAB7	Hs. 15738			GO:6897 GO:6886		
miR-372	RAB7B	Hs.534612	3		GO:6886 GO:7264	GO:5525 GO:166	GO:5764
miR-372	RABGAPI	Hs.271341	3				

miR-372	RALGDS	Hs. 106185	3		GO:7264	GO:5085	GO:8372
miR-372	RBL2	Hs. 513609	3	Ciclo de la célula04110;Ruta de señalizaciónTGF-beta 04350	GO:7049 GO:45786 GO:6355 GO:6350	GO:3677 GO:5515	GO:5634
miR-372	RBM17	Hs.498548	3	Procesamiento de mRNA			
miR-372	RDBP	Hs.423935	3	Expresión de Gen 74160; Transcripción 74159	GO:4 GO:6355 GO:6350	GO:3723 GO:166 GO:5515	GO:5634
miR-372	RGL1	Hs.497148	3		GO:7264	GO:8321	GO:8372
miR-372	RHOC	Hs. 514941	3				

miR-372	RPS6KA1	Hs. 149957	3	Proteínas ribosomales; Ruta de señalización de calcio; Sistema de señalización fosfatidilinositol	GO:6468 GO:7165	GO:5524 GO:166 GO:4672 GO:4674 GO:4713 GO:3735 GO:	
miR-372	RPS6KA5	Hs. 5 10225	3	Ruta de señalización MAPK 04010	GO:7173 GO:16572 GO:6468 GO:7243 GO:6508 GO:6355 GO:422	GO:5524 GO:3824 GO:8237 GO:166 GO:5515 GO:4674 GO:4713 GO:16740	GO:5634
miR-372	RSHN1	Hs.486285	3				
miR-372	RTN1	Hs. 3 68626	3		GO:30182 GO:7165	GO:5554 GO:4871	GO:5783 GO:30176 GO:16021
miR-372	RUNX1	Hs. 149261	3		GO:7275 GO:45944 GO:6355	GO:5524 GO:5515 GO:3700 GO:16563	GO:5634
miR-372	SAR1B	Hs. 432984	3		GO:6888 GO:6886	GO:5525 GO:287 GO:166	GO:5795 GO:5783 GO:16020
miR-372	SART1	Hs. 502883	3				GO:5829
miR-372	SENP1	Hs.371957	3		GO:6508	GO:8234 GO:4175	GO:5634
miR-372	SLC2A4	Hs.3 80691		Ruta de señalización adipocitoquina 04920; Ruta de señalización insulina 0491 0; Diabetes mellitus tipo II 04930; Metabolismo de azúcares 71387	GO:5975 GO:8643 GO:42593 GO:15758	GO:5355 GO:5515 GO:5351 GO:5215	GO:9897 GO:5887 GO:16020 GO:5624 GO:48471 GO:12506
miR-372	SLITRK3	Hs.101745	3				GO:16021
miR-372	STAT3	Hs.463059	3	Ruta de señalización adipocitoquina 04920; Ruta de señalización Jak-STAT 04630	GO:7259 GO:6953 GO:6928 GO:19221	GO:5509 GO:5062 GO:4871 GO:3700 GO:8134	GO:5737 GO:5634

					GO:122		
SUV39H1	miR-372	Hs. 522639	3	Degradación de glicina 00310	GO:67 GO:6333 GO:16568	GO:8757 GO:3682 GO:46974 GO:18024 GO:5515 GO:167	GO:785 GO:794 GO:5634
SUV420H 1	miR-372	Hs. 503001	3				
TIPARP	miR-372	Hs.12813	3				
TP53INP2	miR-372	Hs. 5 16994	3				

TRPS1	miR-372	Hs. 253594	3		GO:6607 GO:6355 GO:1501 GO:6350 GO:6366	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
TRPV6	miR-372	Hs. 302740	3				
TUSC2	miR-372	Hs. 5 17981	3				
UBE2B	miR-372	Hs. 385986	3	Proteólisis mediada por Ubiquitina	GO:6281 GO:6512	GO: 16874 GO:8642 GO:4842	GO:16020 GO:5634
VLDLR	miR-372	Hs. 370422			GO:8203 GO:6897 GO:6629 GO:6869 GO:7613 GO:7399	GO:5509 GO:5319 GO:5041 GO:4872	GO:5905 GO:16021 GO:16020 GO:5624
YWHAZ	miR-372	Hs.492407	3	Ciclo de la célula 04110	GO:19904		
ZBTB4	miR-372	Hs. 35096	3				
ZDHHC1 7	miR-372	Hs.4014	3		GO:42953 GO:43123	GO:8415 GO:46872 GO:5515 GO:19706 GO:4871 GO:16740 GO:8270	GO:5795 GO:16021 GO:16020
ZNF238	miR-372	Hs.69997	3		GO:7001 GO:122 GO:6355 GO:6350 GO:6810	GO:46872 GO:3676 GO:5515 GO:3704 GO:3700	GO:228 GO:5634
ZNF385	miR-372	Hs. 505653	3				
ZNF532	miR-372	Hs. 529023	3			GO:3677 GO:46872 GO:8270	GO:5634
PRDM8	miR-372	Hs. 373642	3		GO:6355 GO:6350	GO:3677 GO:46872 GO :3676 GO:8270	GO:5634
DDOST	miR-372	Hs. 523 145	3	Biosíntesis de N-Glicano	GO:18279	GO:4579	GO:5789

				00510		GO:16740	GO:16021.
miR-372	ZFP91	Hs. 524920	3				
miR-372	FBXL4	Hs. 536850	3		GO:6512 GO:6511		GO:5634 GO:151

miR-221	PHF1	Hs. 166204	5		GO:6355	GO:46872 GO:3676 GO:5515 GO:3700	GO:5634
miR-221	PHF2	Hs.21 1441	5		ÜO:6355	GO:46872 GO:5515 GO:3700 GO:8270	QO:5634
miR-221	ATP1A4	Hs. 367953	5	Regulación de calico en células cardíacas	GO:15991 GO:6812 GO:30641 GO:8152 GO:6813 GO:6814 GO:30317	GO:5524 GO:15662 GO:3824 GO:16787 GO:16820 GO:287 GO:15077 GO:166 GO:30955 GO:31402	GO:16020 GO:5890
miR-221	ZNF385	Hs. 505653	5				
miR-221	TCF12	Hs.51 1504	5		GO:7275 GO:6955 GO:7517 GO:45449	GO:3677 GO:3702 GO:30528	GO:5634
miR-22 1	MESDC1	Hs.5 13071	5				
miR-221	KHDRBS	Hs. 5 19794	5				
miR-22 1	C20orf23	Hs. 101774	4		GO:7242 GO:7018	GO:5524 GO:3777	GO:5874 GO:5875
miR-221	SLC25A3	Hs.122514	4				
miR-221	MAPK10	Hs. 125503	4	Apoptosis ; Apoptosis ; G13 ruta de señalización células de adhesión mediada por integrinas : Cascada MAPK; SeñalizaciónWnt			
miR-221	ARF4	Hs.148330	4	Infección Cólera 05110	GO:6888 GO:6886 GO:7264	GO:5525 GO:3924 GO:8047 GO:166	GO:5795
miR-221	VAPB	Hs. 182625	4		GO:6461	GO:5554	GO:5887
miR-221	DMRT3	Hs. 189 174	4				
miR-221	PCDHA6	Hs. 199343	4		GO:7155 GO:7156 GO:7399	GO:5509 GO:5515	GO:5887 GO:16020

miR-221	NLK	Hs.208759	4				
miR-22 1	FOS	Hs.25647	4	Ruta de señalización de receptor de células B 04662; Ruta de señalización MAPK 04010;	GO:6306 GO:6954 GO:6357	GO:3677 GO:3704	GO:5634

miR-221	DHDDS	Hs. 369385	4	Biosíntesis de N-glicano	GO:8152	GO:16740	
miR-221	ATP1A1	Hs. 371889	4		GO:15991 GO:6812 GO:30641 GO:8152 GO:6813 GO:6814 GO:30317	GO:5524 GO:15662 GO:16787 GO:16820 GO:287 GO:15077 GO:166 GO:30955 GO:5515 GO:31402 GO:5391	GO:16020 GO:5624 GO:5890
miR-221	MGC16179	Hs. 371889	4				
miR-221	ANKHD1	Hs.434219	4				
miR-221	PAK1	Hs. 435714	4	Células de adhesión mediadas por integrina			
miR-221	LRX5	Hs. 435730	4		GO:6355	GO:3700	GO:5634
miR-221	PKN1	Hs.466044	4	Ruta de señalización G 13	GO:7257 GO:6468 GO:7165	GO:5524 GO:166 GO:5515 GO:4674 GO:4713 GO:16740	GO:5622
miR-221	GPI	Hs.466471	4	Glicolisis / gluconeogenesis 00010; Ruta de fosfato pentosa 00030; Metabolismo de almidón y sacarosa	GO:5975 GO:6094 GO:6096 GO:7599 GO:6959 GO:7399	GO:5125 GO:4347 GO:8083 GO:16853	GO:5615
miR-221	MAP3K10	Hs.466743	4	Ruta de señalización MAPK 04010	GO:7257 GO:6917 GO:46777 GO:7165	GO:5524 GO:4706 GO:166 GO:42803 GO:4674 GO:4713 GO:16740	
miR-221	ARID1A	Hs.468972	4		GO:30521 GO:16568 GO:48096 GO:30520 GO:42766 GO:6355 GO:6350	GO:3677 GO:5488 GO:5515 GO:16563	GO:16514 GO:5622 GO:5634

miR-221	PDCD10	Hs.478150	4		GO:6915		
miR-221	PPP6C	Hs.495 128	4		GO:82 GO:6470	GO:16787 GO:5506 GO:30145 GO:46872 GO:4722	
miR-221	PLEKHC1	Hs.509 343	4		GO:30036 GO:7155 GO:8360	GO:5515	GO:5856 GO:1725
miR-221	RBM24	Hs. 5 19904	4				
miR-221	MEIS1	Hs. 526754	4		GO:6355	GO:3702 GO:37GO	GO:5634
miR-221	HECTD2	Hs. 5 3 5293	4		GO:15671 GO:6512	GO:20037 GO:5344 GO:4842	GO:5622
miR-221	GNAI2	Hs. 77269	4	Guía Axon 04360; Unión Gap 04540; Unión apretada 04530	GO:7186 GO:7 L94 GO:7584	GO:5525 GO:3924 GO:166 GO:4871	
miR-221	CDKN 1C	Hs.106070	3	Ciclo de la célula 04110	GO:80 GO:7049 GO:7050	GO:4861 GO:5515	GO:5634
miR-221	GARNL1	Hs.l 13150	3			GO:5096	GO.5634
miR-221	MIA3	Hs.l 18474	3		GO:6096	GO:166 GO:4618	
miR-221	ARNT	Hs.13 1494	3		GO:60 GO:6355 GO:7165	GO:5061 GO:5515 GO:4872 GO:4871 GO:3713	GO:5634
miR-221	ITGA6	Hs.133397	3	Célula de adhesión mediada por integrina			
miR-221	GPRC5B	HS.145655		GPCRDB feromona metabotrópica glutamato	GO:7186 GO:7165 GO:7601	GO:8067 GO:4872 GO:5118	GO:16021 GO:16020
miR-221	CDC2L6	Hs. 1591 18	3				
miR-221	EIF5A2	Hs.164 144	3				
miR-221	CD4	Hs.l 7483	3	Moléculas células de adhesión 04514; Linage de células hematopoyéticas 04640; Ruta de señalización del receptor de células T	GO:30217 GO:45058 GO:7155 GO:6955 GO:45086 GO:7169	GO:42289 GO:15026 GO:5515 GO:4888	GO:42101 GO:16021 GO:5886
miR-221	GABRA 1	Hs.l 75934	3	Inteacción ligando-receptor Neuroactivo 04080	GO:6821 GO:7214 GO:6811	GO:4890 GO:5230 GO:5216 GO:30594	GO:5887 GO:45211
miR-221	C1QDC1	Hs. 234355	3				
miR-221	CDKN 1B	Hs. 238990	3	Ciclo de célula 04110	GO:7050 GO:8285 GO:79	GO:4861 GO:5515 GO:5072	GO:5737 GO:5634

miR-221	TRPS1	Hs. 253594	3		GO:6607 GO:6355 GO:1501 GO:6350 GO:6366	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-221	DNAJC14	Hs.253844	3				
miR-221	PGGT1B	Hs. 254006	3		GO:18348	GO:4662 GO:46872 GO:4659 GO:16740 GO:8270	GO:5953
miR-221	MYO1C	Hs. 286226	3			GO:5524 GO:3779 GO:5516 GO:3774 GO:166	GO:16459 GO:16461
miR-221	SEC24B	Hs. 292472	3		GO:6888 GO:6886 GO:16192	GO:5515 GO:5215	GO:30127 GO:5795 GO:5783 GO:16020
miR-221	RABIA	Hs. 310645	3		GO:6888 GO:15031 GO:7264	GO:5525 GO:166	GO:5795 GO:5783
miR-221 j	ASB7	Hs.31845			GO:7242		
miR-221	LOC1457	Hs.31845	3				
miR-221	ZFHX1B	Hs. 34871	3	Ruta de señalización TGF- Beta			
miR-221	HRB	Hs. 352962	3		GO:6406 GO:43087 GO:6810	GO:3677 GO:3723 GO:46872 GO:5515	GO:5643 GO:5634
miR-221	EXOC8	Hs. 356198	3				
miR-221	CTCF	Hs. 368367	3		GO:45786 GO:122 GO:45893 GO:6350	GO:3702 GO:46872 GO:3676 GO:3714 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-221	MYO1E	Hs. 370392	3		GO:30048	GO:5524 GO:42623 GO:3779 GO:5516 GO:146 GO:166	GO:16459
miR-221	PRDM2	Hs. 371823	3		GO:6355	GO:46872 GO:3676 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-221	APG7L	Hs. 373959	3				
miR-221	ATG7	Hs.373959	3				
miR-221	VGLL4	Hs.373959	3		GO:6355 GO:6350		GO:5634

miR-221	IRF2	Hs. 374097	3	Apoptosis	GO:8283 GO:6955 GO:122	GO:3702 GO:3700	GO:5634
miR-221	DAPK1	Hs. 380277	3		GO:6915 GO:8624 GO:6468 GO:7243	GO:5524 GO:4685 GO:5516 GO:4684 GO:166	GO:15629
miR-221	BMF	Hs. 386140	3	Apoptosis 109581	GO:6915	GO:5515	GO:16459
miR-221	PAIP2	Hs. 3 96644	3		GO:45947 GO:6445	GO:5515 GO:30371	GO:5737
miR-221	EIF3S1	Hs.404056	3	Exprcssion de gen 74160 Traducción72766	GO:6412 GO:6446	GO:5515 GO:3743	GO:5852
miR-221	OGT	lIs.405410	3	Biosíntesis-lactoseries glicolípido de grupo sanguíneo 00601; Biosíntesis- neolactoseries glicolípido de grupo sanguíneo 00602; Metabolismo de fructosa y manosa 00051; Biosíntesis de gangliósido 00604; Metabolismo Globósido 00603; Metabolismo	GO:6493 GO:7584 GO:7165	GO:8375 GO:5488 GO:5515 GO:16757	GO:5829 GO:5634
miR-221	[CPNE8	lIs.40910	3				
miR-221	PBX3	Hs.428()27	3		GO:7387 GO:9790 GO:30902 GO:7388 GO:6355 GO:45898	GO:5515 GO:3700	GO:5634
miR-221	ZFPM2	lIs.431009	3		GO:6357 GO:6350	GO:3677 GO:3702 GO:46872 GO:3714 GO:8270	GO:5634
miR-221	ANKFJD1	Hs.434219	3	Factores de traducción			
miR-221	RIMS3	FIs.434924	3		GO:6887 GO:6836		GO:45202

miR-221	ATXN 1	Hs.434961	3			GO:3723	GO:5737 GO:5634
miR-221	EPB41L1	Hs.437422	3				
miR-221	POLH	Hs.439153	3			GO:3723	GO:5737 GO:5634
miR-221	HOXC10	Hs.44276	3		GO:9653 GO:8284	GO:3702 GO:3700	GO:5634
miR-221	Transcribed locus	Hs.446484	3				
miR-221	IQCK	Hs.460217	3				
miR-221	OSBPL7	Hs.463320	3		GO:6869 GO:8202	GO:3676	
miR-221	DOCK 10	Hs.46578	3			GO:5525 GO:51020 GO:5488 GO:5085 GO:4872	
miR-221	MYO10	Hs.481720	3		GO:7165	GO:5524 GO:3779 GO:3774 GO:166	GO:5856 GO:16459
miR-221	PAIP1	Hs.482038	3	Factores de traducción	GO:48255 GO:45946	GO:3723 GO:5515 GO:8494	GO:5737
miR-221	PAIP1	Hs.482038	3	Factores de traducción			
miR-221	MYLIP	Hs.484738	3	Metabolismo de triptófano 00380	GO:6928 GO:7399 GO:16567	GO:8092 GO:16874 GO:46872 GO:4842	GO:5737 GO:5856 GO:16020 GO:151
miR-221	POGZ	Hs.489873	3		GO:7275	GO:3677 GO:46872 GO:3676 GO:8270	GO:5634
miR-221	VDAC3	Hs.491597	3	Ruta de señalización de calcio; 04020	GO:15853 GO:6820	GO:15482 GO:8308	GO:5887 GO:5741 GO:5739
miR-221	PLS3	Hs.496622	3			GO:3779 GO:5509 GO:5515	GO:15629
miR-221	NAV1	Hs.497369	3		GO:6306 GO:6810	GO:5524 GO:3677 GO:17111 GO:166	
miR-221	KCNK2	Hs.497745	3		GO:6811 GO:6813	GO:3824 GO:5216 GO:15271 GO:5267 GO:30955 GO:5244	GO:16021 GO:16020
miR-221	INA	Hs.500916	3				

miR-221	GALNTL 4	Hs.501911	3	Biosíntesis de O-Glicano 00512		GO:5509 GO:30145 GO:4653	GO:5795 GO:16021
---------	-------------	-----------	---	-----------------------------------	--	--------------------------------	---------------------

						GO:5529 GO:16740 GO:16757	1
miR-221	QK1	Hs. 5 10324	3			GO:3676	
miR-221	YWHAG	Hs. 520974	3	Ciclo de la célula 04110	GO:7010 GO:43066 GO:6469 GO:7088 GO:45664 GO:9966 GO:48167	GO:3779 GO:5159 GO:19904 GO:42803 GO:5080 GO:8426	GO:5737
miR-221	ANGPTL2 i2	Hs.521731	3		GO:7275	GO:5102	GO:5615
miR-221	TP53BP2	Hs. 523968	3		GO:6915GO:74 GO:7165	GO:5070 GO:5515	GO:5737
miR-221	VASH1	Hs. 525479	3		GO:7049 GOTOSO		
miR-221	PPARGC1 A	Hs.527078	3	Ruta de señalización adipocitoquina 04920; Ruta de señalización de	GO:8380 GO:30521 GO:50873 GO:1678 GO:45333 GO:7586 GO:19395 GO:6094 GO:6397 GO:7605 GO:46321 GO:45722 GO:35066 GO:45893 GO:6461 GO:50821 GO:42594 GO:1659 GO:6350 GO:6367	GO:3677 GO:3723 GO:16455 GO:50681 GO:30374 GO:166 GO:8134	GO:5665 GO:5634
miR-221	SOCS3	Hs.527973	3	Ruta de señalización adipocitoquina 04920; Ruta de señalización de Insulina 04910; Ruta de señalización Jak-	GO:7259 GO:6916 GO:7242 GO:9968 GO:1558	GO:486()	
miR-221	HIPK1	Hs. 532363	3		GO:6468 GO:6355 GO:6350	GO:5524 GO:16301 GO:166 GO:5515 GO:4674 GO:16740	GO:5634

miR-221	GNB3	Hs. 534315	3	Energía de metabolismo 163685	GO:7186 GO:8217 GO:7165	GO:3924 GO:4871	GO:5834
miR-221	TFR2	Hs. 544932	3		GO: 6879	GO:8233	GO:5887

					GO:6826	GO:4872 GO:4998	
miR-221	SLC4A4	Hs.5462	3		GO:6820 GO:6810	GO:5452 GO:8510	GO:16021 GO:5887 GO:16020
miR-221	MAGI1	Hs.567389	3	Atrofia dentarubropaladiluisin 05050; Unión apretada 04530	GO:7155 GO:7166 GO:6461	GO:5524 GO:16301 GO:166 GO:8022 GO:16740	GO:5886 GO:5923
miR-221	PAIP1	Hs. 567929	3	Factores de traducción			
miR-221	ADAM11	Hs. 6088	3		GO:7229 GO:6508	GO:5178 GO:4222	GO:16021 GO:5886
miR-221	RALA	Hs.6906	3		GO:6935 GO:6886 GO:7165 GO:7264	GO:5525 GO:166 GO:5515	
miR-221	PSMD8	Hs. 78466	3	Proteosoma 03050; Ciclo de la célula 69278; Cell Puntos de chequeo del ciclo de la célula 69620; replicación de DNA 69306	GO:6508 GO:74		GO:5829 GO:5838)
miR-221	ANGPTL 4	Hs. 9613	3		GO:1525 GO:30154 GO:9267 GO:43066 GO:51005 GO:45766 GO:45834 GO:1666	GO:4857	GO:5576
miR-221	FAM13A1	Hs. 97270	3				
miR-221	NTF3	Hs.99171	3	Ruta de señalización MAPK 04010	GO:6916 GO:6928 GO:7267 GO:7399 GO:7165	GO:8083	
miR-221	RSBN1L	Hs592289	3				
miR-137	SON	Hs. 517262	5		GO:6916	GO:3677 GO:3725 GO:3676	GO:8372 GO:5622 GO:5634
miR-137	AR1D4B	Hs. 533633	4			GO:3677 GO:3676	GO:5622
miR-137	CA7	Hs. 37014	4	Metabolismo de Nitrógeno 00910	GO:6730	GO:4089 GO:16829 GO:46872 GO:8270	
miR-137	CADPS	Hs. 127013	4		GO:6887		GO:5829

miR-137	CLPX	Hs. 11 3823	4		GO:6457 GO:15031	GO:5524 GO:42623 GO:46872 GO:166 GO:51082 GO:8270	GO:5739
miR-137	COCH	Hs. 21016	4		GO:7605		

miR-137	CPNE8	Hs.40910	4				
miR-137	CPSF6	Hs. 3 69606	4		GO:6397	GO:3723 GO:166	GO:5634
miR-137	DHX40	Hs.29403	4				
miR-137	DUSP4	Hs.4 17962	4	Ruta de señalización de MAPK 04010	GO:165 GO:6470 GO:74	GO:17017 GO:16787 GO:4725 GO:8330	GO:5634
miR-137	EPHA7	Hs. 73962	4	Guía Axon 04360	GO:6468 GO:7169	GO:5524 GO:5G03 GO:166 GO:5515 GO:4872 GO:16740	GO:16021 GO:16020
miR-137	ESRRA	Hs. 11 0849	4	Receptores nucleares	GO:6355 GO:6350	GO:46872 GO:5496 GO:3707 GO:3700 GO.8270	GO:5634
miR-137	FKBP4	Hs. 524 183	4	Ruta de señalización calcio	GO: 6457	GO:5528 GO:16853 GO:3755 GO:30674	GO:5737 GO:5634
miR-137	FURIN	Hs.513153	4	Ruta de señalización de muesca 157118; Modificación de proteínas	GO:7267 GO:6508	GO:5509 GO:4276 GO:8233 OO:4289	GO:5794 GO:16021 GO:30140
miR-137	HLF	Hs.196952	4		GO:7275 GO:6355	GO:3690	GO:5634
miR-137	HMGN3	Hs. 77558	4		GO:4	GO:3677 GO:46966	GO:785 GO:5634
miR-137	INPP5A	Hs. 523360	4	Metabolismo Inositol fosfato 00562; Sistema de señalización	GO:7154	GO:16787 GO:4437 GO:4445	GO:16020
miR-137	NMNAT3	Hs.208673	4				
miR-137	NY-SAR-41	Hs.3484 1 8	4				
miR-137	PPP3CB	Hs. 500067	4	Apoptosis 04210; Guía Axon 04360; Ruta de señalización del receptor de células B 04662: Ruta de señalización	GO:6470 GO:74 GO:7165 GO:6351	GO:5509 GO:5516 GO:16787 GO:5506 GO:4722 GO:8270	GO:5955

--	--	--	--	--	--	--	--

miR-137	PTPN2	Hs. 123352	4	Ruta de señalización de calcio 04020; Diabetes mellitus tipo I	GO:6470	GO:16787 GO:4725 GO:4872	
miR-137	SYT1	Hs. 3 10545	4				
miR-137	TDRD7	Hs. 193 842	4				
miR-137	WIF1	Hs. 284122	4	Ruta de señalización Wnt 04310	GO:16055 GO:7267 GO:7275	GO:4713	
miR-137	ZC3H6	Hs. 190477	4				
miR-137	ABHD6	Hs.476454	3		GO:6725	GO:16787	
miR-137	ACSL6	Hs. 14945	3	Ruta de señalización adipocitoquina 04920; Metabolismo de los ácidos grasos 00071	GO:6637 GO:6629 GO:8152	GO:16874 GO:4467 GO:287	GO:16021 GO:5792 GO:5741 GO:5778 GO:5886
miR-137	ACVR1	Hs. 470316	3	Interacción receptor citoquina-citoquina 04060; Ruta de señalización TGF-beta 04350	GO:6468 GO:7178	GO:5524 GO:287 GO:30145 GO:166 GO:4713 GO:4872 GO:16740	GO:5887 GO:16020
miR-137	AP3SI	Hs.406191	3		GO:8286 GO:6886 GO:6810	GO:5215	GO:5795 GO:30125 GO:30119
miR-137	ATBFI	Hs. 569686	3				
miR-137	ATPIB1	Hs. 29 11 96	3	Regulación de calcio en célula cardíacas ; Metabolismo de purina	GO:6813 GO:6814 GO:6810	GO:30955 GO:31402 GO:5391	GO:16021 GO:16020 GO:5890
miR-1 7	ATXN1	Hs. 434961	3				
miR-1 7	POLI1	Hs.439153	3			GO:3723	GO:5737 GO:5634
miR-137	BACH2	Hs. 269764	3		GO:6355	GO:3677 GO:5515	GO:5634
miR-13 7	C5orf13	Hs. 483067	3				
miR-137	CABLES2	Hs. 3 01 040	3				
miR-137	CACNA1 G	Hs. 194 746	3	Ruta de señalización de calcio 04020;; Diabetes mellitus tipo II 04930	GO:6816 GO:6812	GO:5509 GO:5261 GO:8332 GO:5245	GO:16021 GO:16020 GO:5624 GO:5891

miR-137	CHES1	Hs.434286	3		GO:77 GO:85 GO:6355 GO:6350	GO:5515 GO:3700	GO:5634
miR-137	CHST9	Hs. 567604	3	Metabolismo de cisteína 00272	GO:5975 GO:7417 GO:30203 GO:42446	GO:1537 GO:16740	GO:5795 GO:16021 GO:31228
miR-137	CRSP2	Hs.407604	3		GO:30521 GO:45944	GO:16455 GO:30374	GO:119 GO:5634

					GO:6350 GO:6367	GO:4872 GO:46966 GO:42809	
miR-137	CSDA	Hs.221889	3	Unión apretada 04530	GO:122 GO:6355 GO:9409 GO:6350	GO:3677 GO:3702 GO:3690 GO:3714 GO:3700	GO:5737 GO:5634
miR-137	CSE1L	Hs. 90073	3		GO:6915 GO:8283 GO:59	GO:5488 GO:8262 GO:8565	GO:5737 GO:5643 GO:5634
miR-137	CUL3	Hs. 372286	3	Proteólisis mediada por ubiquitina 04120	GO:82 GO:7049 GO:7050 GO:8629 GO:8284 GO:6512	GO:5515	GO:5634
miR-137	DCDC2	Hs. 5 12603	3		GO:6968 GO:7242 GO:1764		
miR-137	DMRT2	Hs. 5 9 506	3		GO:8584 GO:6355 GO:7530 GO:7548 GO:6350	GO:46872 GO:37GO GO:8270	GO:5634
miR-137	DUSP8	Hs.41688	3	Ruta de señalización de MAPK 04010;	GO:188 GO:6470	GO:17017 GO:16787 GO:4725	GO:5737 GO:5634
miR-137	DYRK1A	Hs. 368240	3	Degradación de Benzoato vía ligazón CoA 00632; Metabolismo Inositol fosfato 00562; Metbolismo nicotinato y nicotinamida 00760;	GO:7399 GO:18108	GO:5524 GO:4715 GO:166 GO:4674 GO:16740	GO:5634
mir-137	E1F2C1	Hs. 22867	3		GO:6412 GO:6446	GO:5515 GO:3743	GO:5850
miR-137	ENC1	Hs. 104925	3		GO:7275 GO:7399	GO:3779 GO:5515	GO:5856 GO:5634
miR-137	EPAS1	Hs. 468410	3		GO:1525 GO:30154 GO:6355 GO:1666 GO:7165	GO:3705 GO:35035 GO:5515 GO:4871 GO:3713	GO:5634

					GO:6366		
miR-137	EPHA4	Hs.371215	3	Guía Axon 04360	GO:6468 GO:7165 GO:7169	GO:5524 GO:5GO3 GO:166 GO:4674 GO:4872 GO:16740	GO:5887 GO:16020
miR-137	ERG	Hs.473819	3		GO:8283 GO:7275	GO:5515 GO:4871	GO:5634

					GO:6468 GO:6355 GO:7165 GO:6350	GO:3700	
mi R- 137	ESRRG	Hs.444225	3		GO:7275 GO:45893 GO:6350	GO:50682 GO:5516 GO:46872 GO:5496 GO:3707 GO:3700 GO: 16563 GO:8270	GO:5634
miR-137	PAM77C	Hs.470259	3				
miR-137	GABRA1	Hs. 175934		Interacción ligando- receptor neuroactivo 04080	GO:6821 GO:7214 GO:6811	GO:4890 GO:5230 GO:5216	GO:5887 GO:45211
miR-137	GPR85	Hs. 152009	3	GPCRDB Ciase A como Rodopsina	GO:7186 GO:7165	GO:4872 GO:1584	GO:16021
miR-137	GPR88	Hs. 170053	3	GPCRDB Otro	GO:7186 GO:7165	GO:16526 GO:4872 GO:1584	GO:8372 GO:16021
miR-137	1FT20	Hs. 4187	3				GO:19861
miR-137	ITPR3	Hs. 93235	3	Regulación de calcio en célula cardíacas ; contracción del músculo liso			
miR-137	K1AA201 0	Hs. 533887	3		GO:15986 GO:6817	GO:5488 GO:46933 GO:46961	GO:5737 GO:16020 GO:16469
miR-137	LGR4	Hs. 502176	3		GO:7186 GO:7165	GO:165GO GO:4872	GO:16021
miR-137	LRRN3	Hs. 3781	3				
miR-137	MTF	Hs. 166017	3		GO:7275 GO:30318 GO:6355	GO:3677 GO:16563	GO:5634
miR-137	MTPN	Hs.43297	3				
miR-137	MYBPC1	Hs. 567306	3	Contracción del músculo estriado			

miR-137	NAB2	Hs. 159223	3		GO:5283 GO:16481 GO:7399 GO:6355 GO:6350	GO:3714	GO:5634
miR-137	NRP1	Hs. 13 1704	3	Guía Axon 04360	GO:1525 GO:7411 GO:7155 GO:30154 GO:7267 GO:7399 GO:9887 GO:8284 GO:7165	GO:4872 GO:5021	GO:16021 GO:16020 GO:5624
miR-137	OXR1	Hs.475970	3	Ruta de señalización de	GO:6468	GO:5524	
miR-137	OXR1	Hs.475970	3	Ruta de señalización de	GO:6468	GO:5524	

				Calcio; Sistema fosfatidilinositol	GO:7243 GO:6979	GO:287GO:166 GO:5515 GO:4674 GO:4713	
miR-137	PDLIM3	Hs. 85 862	3			GO:46872 GO:5515 GO:8270	
miR-137	PHF15	Hs.483419	3		GO:6355	GO:5515 GO:8270	
miR-137	PITPNA	Hs. 4298 19	3		GO:6629 GO:6810 GO:7601	GO:8289 GO:8525 GO:8526	GO:5622
miR-137	PLEK11A	Hs. 1886 14	3		GO:4	GO:5545	GO:8372
miR-137	PPM1E	Hs. 245044	3	Ruta de señalización de calcio 04020;			
miR-137	PTGFRN	Hs.4 18093	3				
miR-137	RANBP2	Hs. 1995 61	3		GO:46907 GO:6457 GO:6606	GO:8536 GO:5488 GO:16853 GO:46872 GO:3755	GO:5643 GO:5634
miR-137	RBM12	Hs. 2464 13 _	3				
miR-137	RPS13	Hs.446588	3	Ribosomas 03010; Expresión de gen 74160; Traducción 72766	GO:6412	GO:3735	GO:5840
miR-137	RWDD4A	Hs. 133337	3				
miR-137	SGCG	Hs. 37167	3		GO:7010 GO:7517		GO:5856 GO:16021 GO:5886
miR-137	S1IBP5	Hs. 257761	3		GO:7242	GO:17124 GO:5070 GO:5515 GO:4860	GO:5739
miR-137	SIPA1L2	Hs. 268774	3			GO:5096	
miR-137	SLC17A6	Hs. 242821	3				

miR-137	SLC25A5	Hs. 522767	3	Ruta de señalización de calcio 04020; Metabolismo nucleótido 15869	GO:6839 GO:6810	GO:15207 GO:5488 GO:5215	GO:5887 GO:5743 GO:5739
miR-137	SLC43A2	Hs. 160550	3				
miR-137	SLC6A15	Hs. 44424	3		GO:6836	GO:5328 GO:15293	GO:5887 GO:16020
miR-137	SLC7A9	Hs.408567	3		GO:6520 GO:6865 GO:6461	GO:15184 GO:5279	GO:5887 GO:5886
miR-137	SNX25	Hs. 369091	3		GO:7242	GO:4871	
miR-137	SRPK1	Hs. 443861	3	Procesamiento de mRNA	GO:30154	GO:5524	GO:5737

					GO:7059 GO:398 GO:6468 GO:7243 GO:50684	GO:287GO:166 GO:5515 GO:4674 GO:16740	GO:5634
miR-137	ST18	Hs. 147170	3		GO:6355	GO:3700	GO:5634
miR-137	STX16	Hs. 307913	3	Interacciones SNARE en transporte vesicular 04130	GO:6891 GO:6886	GO:8565 GO:5486	GO:5795 GO:16021 GO:16020 GO:5792
miR-137	SV2A	Hs. 516153	3	Interacción receptor-ECM 04512	GO:6810	GO:15293 GO:5215	GO:16021 GO:16020
miR-137	TARDBP	Hs. 300624	3		GO:7067 GO:398 GO:6355 GO:6350 GO:6366	GO:3723 GO:8017 GO:166 GO:5515 GO:3700	GO:5634
miR-137	TBC1D19	Hs. 567531	3			GO:5096	
miR-137	TCF12	Hs. 511504	3				
miR-137	THBS4	Hs. 211426	3	Comunicación celular 01430; Interacción receptor-ECM 04512; Adhesión focal 04510; Ruta de señalización TGF-beta 04350; Hcmostasis 109582	GO:7155 GO:6930	GO:5509 GO:8201 GO:5515 GO:5198	GO:5578
miR-137	THRAP1	Hs. 282678	3		GO:30521 GO:45944 GO:6355 GO:6350 GO:6367	GO:16455 GO:30374 GO:4872 GO:46966 GO:42809	GO:119 GO:5634
miR-137	TRPS1	Hs. 253594	3		GO:6607 GO:6355 GO:1501 GO:6350 GO:6366	GO:46872 GO:3700 GO:8270	GO:5634
miR-137	TSSK3	Hs. 512763	3		GO:30154 GO:7242 GO:6468 GO:48240 GO:7283	GO:5524 GO:166 GO:4674 GO:4713 GO:16740	GO:5622
miR-137	UGP2	Hs.516217	3	Metabolismo de la Galactosa 00052;	GO:6011 GO:8152	GO:3983 GO:16301	

						GO:16740	
--	--	--	--	--	--	----------	--

*Predicho por al menos tres de cinco algoritmos (PicTar, TargetScan, Miranda,MirBase,y CRSD)

Analizado de acuerdo con KEGG (<http://www.genome.jp/kegg/>), GenMAPP (<http://www.org/>), y Reactome (<http://www.reactome.org/>)

5 **Tabla 7. Rutas predichas afectadas por los microRNAs**

Ruta"	microRNA	No. De blancos predichos ¹	Valor P ¹
Ruta de señalización MAPK	hsa-let-7a	55	9.0E-24
	hsa-miR-372	22	5.5E-06
	hsa-miR-182*	9	3.0E-05
	hsa-miR-221	15	4.1E-04
	hsa-miR-137	13	1.7E-03
Ruta de señalización adipocitoquina	hsa-miR-182*	6	2.7E-06
	hsa-miR-221	9	8.6E-06
	hsa-miR-137	6	1.5E-03
	hsa-miR-372	7	2.3E-03
Ruta de señalización VEGF	hsa-let-7a	6	4.2E-02
	hsa-miR-372	11	5.2E-06
	hsa-miR-182*	5	7.0E-05
	hsa-let-7a	9	2.0E-03
	hsa-miR-137	4	4.6E-02
Ruta de señalización Wnt	hsa-miR-372	22	4.3E-10
	hsa-let-7a	21	8.3E-07
	hsa-miR-182*	6	3.2E-04
	hsa-miR-221	8	1.4E-02
Diabetes mellitus tipo II	hsa-miR-221	6	2.6E-04
	hsa-miR-137	6	1.3E-03
	hsa-let-7a	7	1.5E-03
	hsa-miR-182*	3	2.2E-03

Adhesión focal	hsa-let-7a	37	3.2E-13
	hsa-miR-182*	5	1.1E-02
	hsa-miR-221	10	1.8E-02
Unión adherente	hsa-let-7a	16	1.3E-05
	hsa-miR-221	6	3.1E-02
	hsa-miR-372	7	4.0E-02
Guía Axon	hsa-miR-137	20	3.1E-12
	hsa-lei-7a	26	6.2E-11
	hsa-miR-372	19	1.4E-08

Ruta de señalización de los receptores de células B	hsa-miR-372	11	9.6E-07
	hsa-let-7a	12	4.5E-06
	hsa-miR-137	4	2.7E-02
Ruta de señalización de Calcio	hsa-miR-372	22	1.0E-08
	hsa-let-7a	25	7.6E-08
	hsa-miR-137	11	7.5E-04
Ciclo celular	hsa-miR-372	17	3.5E-09
	hsa-miR-221	9	2.4E-04
	hsa-let-7a	9	1.7E-02
Interacción DCM-receptor	hsa-let-7a	27	6.0E-16
	hsa-miR-372	9	1.1E-03
	hsa-miR-182*	4	2.3E-03
Señalización de células epiteliales en infección por <i>Helicobacter pylori</i>	hsa-miR-221	7	6.1E-05
	hsa-miR-182*	4	2.0E-04
	hsa-let-7a	5	3.9E-02
Ruta de señalización de insulina	hsa-miR-221	9	1.6E-03
	hsa-miR-182*	4	7.8E-03
	hsa-let-7a	10	3.2E-02
Potenciación de largo término	hsa-miR-372	12	1.6E-06
	hsa-let-7a	12	5.1E-05
	hsa-miR-137	5	1.5E-02

*Se listan solamente los que son regulados por al menos tres de cinco microRNAs seleccionados en este estudio.

^T Analizados por el Software GeneSpring.

(F) *Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de firma 3-microRNA.*

Aplicando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, una firma 3-microRNA, compuesta hsa-miR221, hsa-miRNA372 y hsa-miR137, también se encontró que se asociaba con la supervivencia de pacientes al pos-tratamiento.

5 Como se muestra más adelante, este resultado es estadísticamente significativo

Conjunto de datos de práctica (n=56)

En análisis de supervivencia total, valor $P = 0.0013$

En análisis de supervivencia libre de recaída, valor $P = 0.0437$

Conjunto de datos de ensayo (n=56)

10 En análisis de supervivencia total, valor $P = 0.1468$

En análisis de supervivencia libre de recaída, valor $P = 0.0841$

Cohorte independiente (n=62)

En análisis de supervivencia total, valor $P = 0.0359$

En análisis de supervivencia libre de recaída, valor $P = 0.0985$

15 *Conjunto de datos de práctica y conjunto de datos de ensayo (n=112)*

En análisis de supervivencia total, valor $P = 0.0011$

En análisis de supervivencia libre de recaída, valor $P = 0.0119$

Los valores P se obtuvieron del test log-rank para ensayar diferentes curvas de supervivencia entre los grupos de pacientes de alto y bajo riesgo.

OTRAS IMPLEMENTACIONES

5

Todas las características descritas en esta especificación se pueden combinar en cualquier combinación. Cada característica divulgada en esta especificación se puede reemplazar por una característica alternativa que sirve para el mismo, equivalente o similar propósito. Así a menos que se establezca expresamente otra cosa, cada característica divulgada es solamente un ejemplo de una serie genérica de características equivalentes o similares.

10

A partir de la descripción anterior, alguien versado en el arte puede acertar fácilmente las características esenciales de la, presente invención, y sin apartarse del espíritu y alcance de esta, puede hacer varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a varios usos y condiciones. Por ejemplo, compuestos análogos estructuralmente a los compuestos oxadiazol descritos antes se pueden hacer, tamizar para las actividades descritas anteriormente y usar para practicar esta invención. Por lo tanto, otras implementaciones también están en las reivindicaciones.

15

20

REIVINDICACIONES

1. Un método para predecir la supervivencia pos-tratamiento de un paciente de cáncer, que comprende:

5 Detectar los niveles de expresión de microRNAs como hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221 y hsa-let-7a en un paciente con cáncer quien ha sido sometido a un tratamiento

Calcular un puntaje de riesgo con base en los niveles de expresión de éstos microRNAs; y

10 Determinar la perspectiva de supervivencia pos-tratamiento con base en el valor de puntaje de riesgo.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el puntaje de riesgo se calcula como sigue: $(0.15 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR137}) + (0.31 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR372}) + (0.28 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR182*}) + (-0.13 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR221}) + (-0.14 \times \text{nivel de expresión de let-7a})$.

3. El método de la reivindicación 2, en donde un puntaje de riesgo igual o menor que -7.1 indica que el paciente tiene una justa perspectiva de supervivencia pos- tratamiento.

4. El método de la reivindicación 1, en donde el paciente tiene cáncer de pulmón, leucemia, cáncer de seno, cáncer pancreático, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de colon, o carcinoma hepato-
5 celular.

5. El método de la reivindicación 1, en donde el paciente tiene cáncer de pulmón de células no pequeñas.

10 6. El método de la reivindicación 5, en donde el paciente está en el estadio I, II o III del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

7. El método de la reivindicación 1, en donde el paciente ha sido sometido a tratamiento quirúrgico, tratamiento químico, radio-terapia o una
15 combinación de éstos.

8. Un método para predecir la supervivencia pos-tratamiento de un paciente de cáncer, que comprende

Detectar el nivel de expresión de un microRNA seleccionado del grupo que consiste de hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221 en un paciente de cáncer quien ha sido sometido a tratamiento;

5 Determinar un valor $-dCt$ del microRNA con base en su nivel de expresión; y predecir la perspectiva de supervivencia pos-tratamiento con base en el valor $-dCt$ del microRNA.

9. El método de la reivindicación 8, en donde un valor $-dCt$ de hsa-miR137 igual a o menor que -8.22 indica que el paciente tiene una justa perspectiva
10 de supervivencia pos-tratamiento.

10. El método de la reivindicación 8, en donde un valor $-dCt$ del hsa-miR182*, igual a o menor que -7.83 indica que el paciente tiene una justa perspectiva
15 de supervivencia pos-tratamiento.

11. El método de la reivindicación 8 en donde un valor $-dCt$ del hsa-miR221 igual a o mayor que -0.57 indica que el paciente tiene una justa perspectiva
de supervivencia pos-tratamiento

12.El método de la reivindicación 8 en donde un valor $-dCt$ del hsa-miR372 igual a o menor que -11.25 indica que el paciente tiene una justa perspectiva de supervivencia pos-tratamiento.

5 13.El método de la reivindicación 8, en donde el paciente tiene cáncer de pulmón, leucemia, cáncer de seno, cáncer pancreático, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de colon, o carcinoma hepatocelular.

10 14.El método de la reivindicación 8, en donde el paciente tiene cáncer de pulmón de células no pequeñas.

15.El método de la reivindicación 14, en donde el paciente está en estadio I, II o III de cáncer de pulmón de células no pequeñas de pulmón.

15 16.El método de la reivindicación 8, en donde el paciente ha sido sometido a tratamiento quirúrgico, tratamiento químico, radio-terapia o una combinación de éstos.

17. Un método para predecir la supervivencia pos-tratamiento de un paciente de cáncer, que comprende

Detectar el nivel de expresión de let-7a en un paciente de cáncer quien ha sido sometido a tratamiento;

5 Determinar un valor $-dCt$ del let-7a con base en su nivel de expresión; y predecir la perspectiva de supervivencia pos-tratamiento con base en el valor $-dCt$ del let-7a en donde el valor $-dCt$ igual a o mayor que 2.21 indica que el paciente tiene una perspectiva justa de supervivencia pos-tratamiento.

10

18. Un método para predecir la supervivencia al postratamiento de un paciente de cáncer, el método comprende:

Detectar los niveles de expresión de cuatro microRNA seleccionados del grupo que consiste de hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221, y hsa-let-7a en un paciente de cáncer quien ha sido sometido a tratamiento;

15

Calcular un puntaje de riesgo con base en los niveles de expresión de los microRNAs, y determinar la perspectiva de supervivencia con base en el valor del puntaje de riesgo.

20

19. El método de la reivindicación 18, en donde se determinan los niveles de expresión de hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR-221 y hsa-let-7a y se determina el factor de riesgo como sigue: $(0.31 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR372}) + (0.28 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR182*}) + (-0.13 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR221}) + (-0.14 \times \text{nivel de expresión de hsa-let-7a})$; un puntaje de riesgo igual a o menor que -5.90 indica que el paciente tiene una perspectiva justa de supervivencia pos-tratamiento.

20. El método de la reivindicación 18, en donde se determinan los niveles de expresión de hsa-miR137, hsa-miR182*, hsa-miR221, y hsa-let-7a y el puntaje de riesgo se determina como sigue: $(0.15 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR137}) + (0.28 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR182*}) + (-0.13 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR221}) + (-0.14 \times \text{nivel de expresión de hsa-let-7a})$; un puntaje de riesgo igual a o menor que -3.71 indica que el paciente tiene una perspectiva justa de supervivencia al pos-tratamiento.

21. El método de la reivindicación 18, en donde se determinan los niveles de expresión de hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR221, y hsa-let-7a y el puntaje de riesgo se determina como sigue: $(0.15 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR137}) + (0.31 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR372}) + (-0.13 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR221}) + (-0.14 \times \text{nivel de expresión de hsa-let-7a})$;

un puntaje de riesgo igual a o menor que -4.87 indica que el paciente tiene una perspectiva justa de supervivencia pos-tratamiento.

22. El método de la reivindicación 18, en donde se determina los niveles de expresión de hsa-miR137, hsa-miR182*, hsa-miR372, y hsa-let-7a y el puntaje de riesgo se determina como sigue: $(0.15 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR137}) + (0.28 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR182*}) + (0.31 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR372}) + (-0.14 \times \text{nivel de expresión de hsa-let-7a})$; un puntaje de riesgo igual o menor que -7.02 indica que el paciente tiene una perspectiva justa de supervivencia pos-tratamiento.

23. El método de la reivindicación 18, en donde se determina los niveles de expresión de hsa-miR137, hsa-miR182*, hsa-miR221, y hsa-miR372, y el puntaje de riesgo se determina como sigue: $(0.15 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR137}) + (0.28 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR182*}) + (-0.13 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR221}) + (0.31 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR372})$; un puntaje de riesgo igual a o menor que -6.86 indica que el paciente tiene una perspectiva justa de supervivencia pos-tratamiento.

24. Un método para predecir la supervivencia pos-tratamiento de un paciente de cáncer, el método comprende:

Detectar los niveles de expresión de hsa-miR221, hsa-miR372, hsa-miR137 en un paciente de cáncer quien ha sido sometido a tratamiento;

Calcular el puntaje de riesgo con base en los niveles de expresión de los microRNAs; y determinar la perspectiva de supervivencia pos-tratamiento con base en el valor del puntaje de riesgo.

5

25. El método de la reivindicación 24, en donde el puntaje de riesgo se calcula como sigue: $(0.15 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR137}) + (0.31 \times \text{expresión de hsa-miR372}) + (-0.13 \times \text{nivel de expresión de hsa-miR221})$; un puntaje de riesgo igual a o menor que -4.7 indica que el paciente tiene una perspectiva justa de supervivencia pos-tratamiento.

10

26. Un kit para detectar la expresión de microRNAs, en donde el kit comprende oligonucleótidos capaces de detectar la expresión de hsa-miR221, hsa-miR372, y hsa-miR137,

15

27. Un kit para detectar la expresión de microRNAs, en donde el kit comprende oligonucleótidos capaces de detectar la expresión de por lo menos cuatro micro-RNAs seleccionados del grupo que consiste de hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, y hsa-miR221, y hsa-let-7a.

20

28.El kit de la reivindicación 27, en donde el kit comprende oligonucleotidos capaces de detectar la expresión de y hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221, y hsa-let-7^a.

5



10



15

20

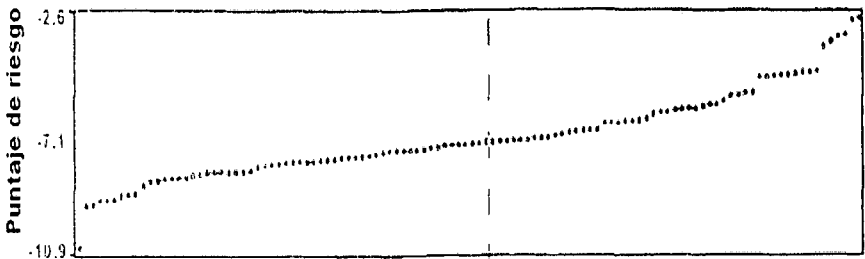


25

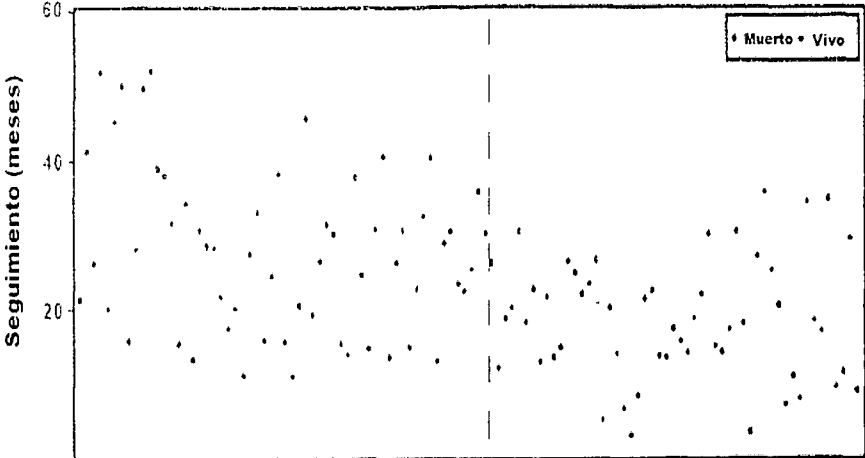


30

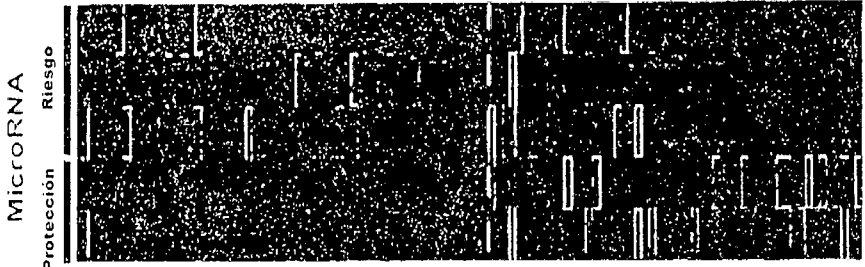
5



10



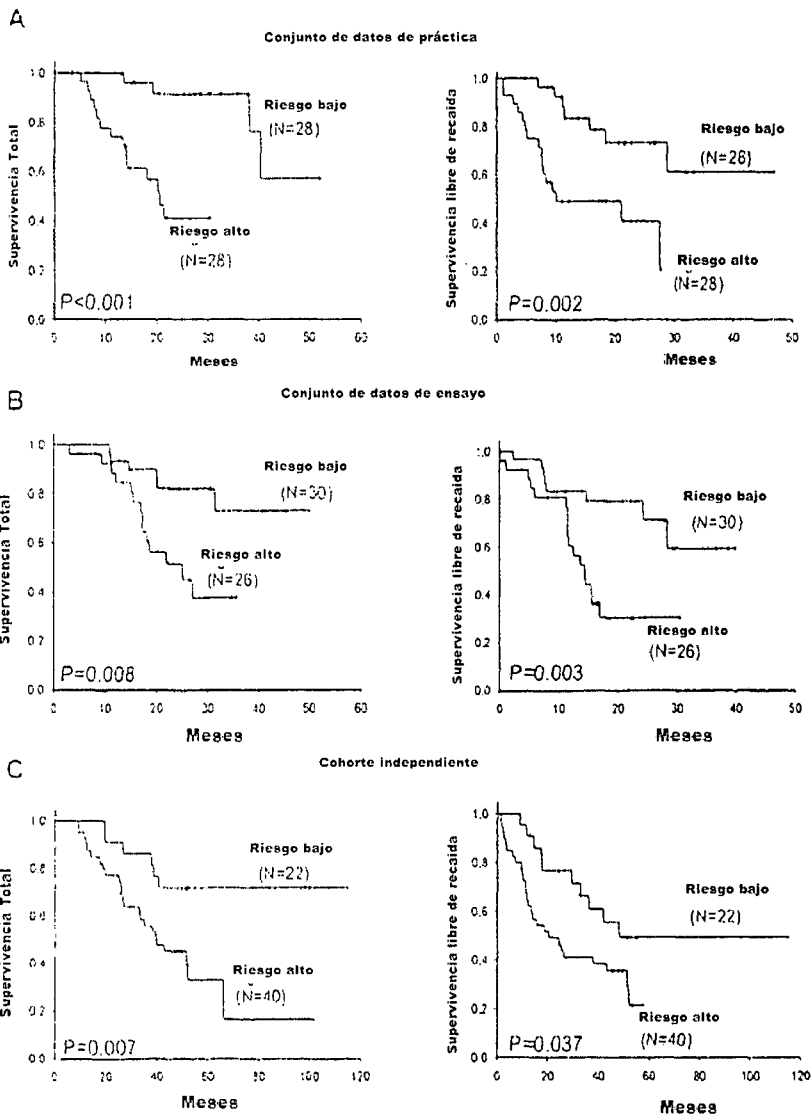
15



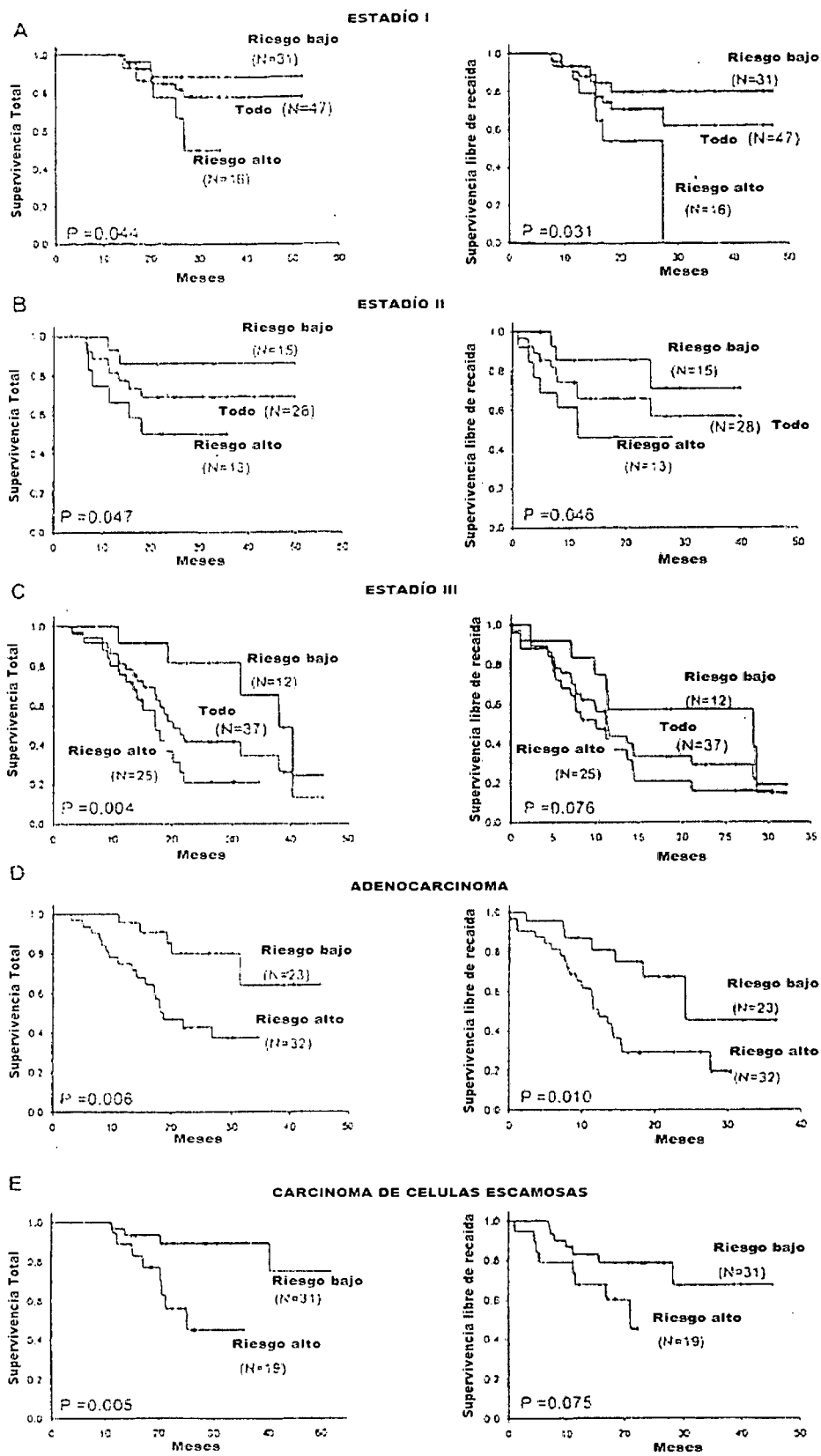
Paciente con riesgo bajo de firma o marca microRNA Pacientes con riesgo alto de firma o marca microRNA

Nivel de expresión relativo; -2.5 2.5

20



HOJA SUSTITUIDA (REGLA 26)



HOJA SUSTITUIDA (REGLA 26)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant only
III-1-2	Applicant for	all designated States except US
III-1-4	Name	DCB-USA LLC
III-1-5	Address	1007 North Orange Street, Ninth Floor, New Castle County Wilmington, Delaware 19801 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	CHEN, Jian-Wei
III-2-5	Address	No. 65, Lane 220, Fongdong Road, Taichung County 420 Fongyuan City Taiwan, Republic of China
III-2-6	State of nationality	TW
III-2-7	State of residence	TW
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	YU, Sung-Liang
III-3-5	Address	2F, No. 2, Lane 51, Fukang Street, Nangang District 115 Taipei City Taiwan, Republic of China
III-3-6	State of nationality	TW
III-3-7	State of residence	TW
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	CHEN, Hsuan-Yu
III-4-5	Address	No. 2, Lane 57, Zhonghe Street, Beitou District 112 Taipei City Taiwan, Republic of China
III-4-6	State of nationality	TW
III-4-7	State of residence	TW

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	CHANG, Gee-Chen
III-5-5	Address	No. 160, Sec. 3, Chung-Kang Road, Situn District 40705 Taichung city Taiwan, Republic of China
III-5-6	State of nationality	TW
III-5-7	State of residence	TW
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	CHEN, Chih-Yi
III-6-5	Address	No. 2, Yuih Der Road, North District 404 Taichung City Taiwan, Republic of China
III-6-6	State of nationality	TW
III-6-7	State of residence	TW
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	YANG, Pan-Chyr
III-7-5	Address	No. 23-3, Lane 161, Sec. 1, Sinsheng S. Road, Da-an District 106 Taipei City Taiwan, Republic of China
III-7-6	State of nationality	TW
III-7-7	State of residence	TW
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	TSAO, Y. Rocky
IV-1-2	Address	Occhiuti Rohlicek & Tsao LLP 10 Fawcett Street Cambridge, Massachusetts 02138 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	617-500-2500
IV-1-4	Facsimile No.	617-500-2499
IV-1-6	Agent's registration No.	34053

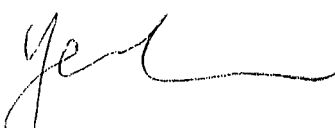
PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	CHEN, Yahua
IV-2-2	Address	Occhiuti Rochlicek & Tsao LLP 10 Fawcett Street Cambridge, Massachusetts 02138 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	617-500-2500
IV-2-4	Facsimile No.	617-500-2499
IV-2-5	e-mail	
IV-2-6	Agent's registration No.	55055
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	10 April 2007 (10.04.2007)
VI-1-2	Number	60/910,993
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VI-3	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.	
VII-1	International Searching Authority Chosen	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	58	-
IX-3	Claims	5	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	3	-
IX-7	TOTAL	73	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	CHEN, Yahua	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/US
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)Original (for **SUBMISSION**)

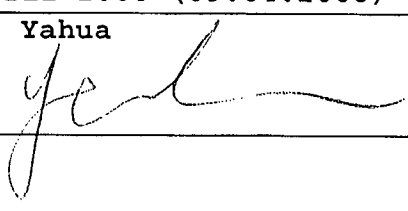
(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only		
0-1	International Application No.		
0-2	Date stamp of the receiving Office		
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex)		
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.026.201 MT/FOP 20080101/0.20.5.10	
0-9	Applicant's or agent's file reference		50034-004WO1
2	Applicant		NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	↔	300
12-2-1	Search fee S	↔	1800
12-2-2	International search to be carried out by	US	
12-3	International filing fee (first 30 sheets) i1	1109	
12-4	Remaining sheets	43	
12-5	Additional amount (X)	13	
12-6	Total additional amount i2	559	
12-7	i1 + i2 = i	1668	
12-12	EASY Filing reduction R	- 83	
12-13	Total International filing fee (i-R) I	↔	1585
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested	1	
12-15	Fee per document (X)	0	
12-16	Total priority document fee: P	↔	
12-17	Fee for restoration of priority rights F Number of requests for restoration of priority rights	0	
	Total amount of fees for restoration of priority rights		
12-18	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P+F)	↔	3685

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

12-20	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-21	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-21-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-21-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-21-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-22	Deposit account No.	504189
12-23	Date	09 April 2008 (09.04.2008)
12-24	Name and signature	CHEN, Yahua 

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.026.201 MT/FOP 20080101/0.20.5.10
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	50034-004WO1
I	Title of Invention	PREDICTING POST-TREATMENT SURVIVAL IN CANCER PATIENTS WITH MICRORNAS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY
II-5	Address	No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road 10617 Taipei Taiwan, Republic of China
II-6	State of nationality	TW
II-7	State of residence	TW
II-8	Telephone No.	617-500-2500
II-9	Facsimile No.	617-500-2499

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 October 2008 (16.10.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/124777 A1

(51) International Patent Classification:
C12Q 1/68 (2006.01)

Yuih Der Road, North District, Taichung City, 404 (TW).
YANG, Pan-Chyr; No. 23-3, Lane 161, Sec. 1, Sinsheng
S. Road, Da-an District, Taipei City, 106 (TW).

(21) International Application Number:

PCT/US2008/059767

(74) Agent: TSAO, Y. Rocky; Occhiuti Rohlicek & Tsao LLP,
10 Fawcett Street, Cambridge, Massachusetts 02138, (US).

(22) International Filing Date: 9 April 2008 (09.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/910,993 10 April 2007 (10.04.2007) US

(71) Applicants (for all designated States except US): NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY; No. 1, Sec. 4,
Roosevelt Road, Taipei, 10617 (TW). DCB-USA LLC,
[US/US]; 1007 North Orange Street, Ninth Floor, New
Castle County, Wilmington, Delaware 19801 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Jian-wei;
No. 65, Lane 220, Fongdong Road, Taichung County,
Fongyuan City, 420 (TW). YU, Sung-Liang; 2F, No. 2,
Lane 51, Fukang Street, Nangang District, Taipei City, 115
(TW). CHEN, Hsuan-Yu; No. 2, Lane 57, Zhonghe Street,
Beitou District, Taipei City, 112 (TW). CHANG, Gee-
Chen; No. 160, Sec. 3, Chung-Kang Road, Situn Dis-
trict, Taichung City, 40705 (TW). CHEN, Chih-Yi; No. 2,

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report



WO 2008/124777 A1

(54) Title: PREDICTING POST-TREATMENT SURVIVAL IN CANCER PATIENTS WITH MICRORNAS

(57) Abstract: This invention provides a method for predicting the post-treatment survival prospect of a cancer patient based on the expression level(s) of microRNAs hsa-miR137, hsa-miR372, hsa-miR182*, hsa-miR221, and hsa-lct-7a in that cancer patient.



4/10 11:58 AM
RECEIVED 50034-004W01

BY:-----SCD-ECB

**UNITED STATES PATENT AND
TRADEMARK OFFICE**

Facsimile Transmission

To: Name: SUSAN C. DINICOLA
 Company: 10 FAWCETT STREET
 Fax Number: 16175002499
 Voice Phone:

From: Name: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
 Voice Phone: 571-272-3350

37 C.F.R. 1.6 sets forth the types of correspondence that can be communicated to the Patent and Trademark Office via facsimile transmissions. Applicants are advised to use the certificate of facsimile transmission procedures when submitting a reply to a non-final or final Office action by facsimile (37 CFR 1.8(a)).

Fax Notes:

Pg#	Description
1	Cover Page
2	884.TXT
4	Document 1, Batch 1234735

USPTO ASSIGNMENT SYSTEM PROCESSING

Date and time of transmission: Thursday, April 10, 2008 11:55:26 AM
Number of pages including this cover sheet: 05



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE



APRIL 10, 2008

500510114

PTAS

SUSAN C. DINICOLA
10 FAWCETT STREET
OCCHIUTI ROHLICEK & TSAO LLP
CAMBRIDGE, MA 02138

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 04/10/2008

REEL/FRAME: 020781/0426
NUMBER OF PAGES: 7

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: 50034-004WO1

ASSIGNOR:
CHEN, JIAN-WEI

DOC DATE: 04/02/2008

ASSIGNOR:
YU, SUNG-LIANG

DOC DATE: 04/02/2008

ASSIGNOR:
CHEN, HSUAN-YU

DOC DATE: 04/02/2008

ASSIGNOR:
YANG, PAN-CHYR

DOC DATE: 04/02/2008

ASSIGNOR:
CHANG, GEE-CHEN

DOC DATE: 04/03/2008

ASSIGNOR:
CHEN, CHIH-YI

DOC DATE: 04/03/2008

020781/0426 PAGE 2

ASSIGNEE:

NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY
NO. 1, SEC. 4, ROOSEVELT ROAD
TAIPEI, TAIWAN 10617

ASSIGNEE:

DCB-USA LLC
1007 NORTH ORANGE STREET, NINTH
FLOOR
NEW CASTLE COUNTY
WILMINGTON, DELAWARE 19801

SERIAL NUMBER: 60910993

FILING DATE: 04/10/2007

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: PREDICTING POST-TREATMENT SURVIVAL IN CANCER PATIENTS WITH MICRORNAS

SERIAL NUMBER:

FILING DATE: 04/09/2008

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

PCT NUMBER: US0859767

TITLE: PREDICTING POST-TREATMENT SURVIVAL IN CANCER PATIENTS WITH MICRORNAS

ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
 Stylesheet Version v1.1

04/10/2008
 500510114

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Jian-Wei Chen	04/02/2008
Sung-Liang Yu	04/02/2008
Hsuan-Yu Chen	04/02/2008
Pan-Chyr Yang	04/02/2008
Chen-Chen Chang	04/03/2008
Chih-Yi Chen	04/03/2008

RECEIVING PARTY DATA

Name:	National Taiwan University
Street Address:	No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road
City:	Taipei
State/Country:	TAIWAN
Postal Code:	10617

Name:	DCB-USA LLC
Street Address:	1007 North Orange Street, Ninth Floor
Internal Address:	New Castle County
City:	Wilmington
State/Country:	DELAWARE
Postal Code:	19801

PROPERTY NUMBERS Total: 2

Property Type	Number
Application Number:	60910993
PCT Number:	US0859767

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (617)500-2499

CH \$80.00 60910993

Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.

Phone: 617-500-2500
Email: dinicola@ortpatent.com
Correspondent Name: Susan C. DiNicola
Address Line 1: 10 Fawcett Street
Address Line 2: Occhiuti Rohlicek & Tsao LLP
Address Line 4: Cambridge, MASSACHUSETTS 02138

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	50034-004WO1
-------------------------	--------------

NAME OF SUBMITTER:	Susan C. DiNicola
--------------------	-------------------

Total Attachments: 5

source=50034-004W01ASSIGN#page1.tif

source=50034-004W01ASSIGN#page2.tif

source=50034-004W01ASSIGN#page3.tif

source=50034-004W01ASSIGN#page4.tif

source=50034-004W01ASSIGN#page5.tif

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT														
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT														
CONVEYING PARTY DATA															
<table border="1"><thead><tr><th>Name</th><th>Execution Date</th></tr></thead><tbody><tr><td>Jian-Wei Chen</td><td>04/02/2008</td></tr><tr><td>Sung-Liang Yu</td><td>04/02/2008</td></tr><tr><td>Hsuan-Yu Chen</td><td>04/02/2008</td></tr><tr><td>Pan-Chyr Yang</td><td>04/02/2008</td></tr><tr><td>Gee-Chen Chang</td><td>04/03/2008</td></tr><tr><td>Chih-Yi Chen</td><td>04/03/2008</td></tr></tbody></table>		Name	Execution Date	Jian-Wei Chen	04/02/2008	Sung-Liang Yu	04/02/2008	Hsuan-Yu Chen	04/02/2008	Pan-Chyr Yang	04/02/2008	Gee-Chen Chang	04/03/2008	Chih-Yi Chen	04/03/2008
Name	Execution Date														
Jian-Wei Chen	04/02/2008														
Sung-Liang Yu	04/02/2008														
Hsuan-Yu Chen	04/02/2008														
Pan-Chyr Yang	04/02/2008														
Gee-Chen Chang	04/03/2008														
Chih-Yi Chen	04/03/2008														
RECEIVING PARTY DATA															
<table border="1"><tr><td>Name:</td><td>National Taiwan University</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road</td></tr><tr><td>City:</td><td>Taipei</td></tr><tr><td>State/Country:</td><td>TAIWAN</td></tr><tr><td>Postal Code:</td><td>10617</td></tr></table>		Name:	National Taiwan University	Street Address:	No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road	City:	Taipei	State/Country:	TAIWAN	Postal Code:	10617				
Name:	National Taiwan University														
Street Address:	No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road														
City:	Taipei														
State/Country:	TAIWAN														
Postal Code:	10617														
<table border="1"><tr><td>Name:</td><td>DCB-USA LLC</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>1007 North Orange Street, Ninth Floor</td></tr><tr><td>Internal Address:</td><td>New Castle County</td></tr><tr><td>City:</td><td>Wilmington</td></tr><tr><td>State/Country:</td><td>DELAWARE</td></tr><tr><td>Postal Code:</td><td>19801</td></tr></table>		Name:	DCB-USA LLC	Street Address:	1007 North Orange Street, Ninth Floor	Internal Address:	New Castle County	City:	Wilmington	State/Country:	DELAWARE	Postal Code:	19801		
Name:	DCB-USA LLC														
Street Address:	1007 North Orange Street, Ninth Floor														
Internal Address:	New Castle County														
City:	Wilmington														
State/Country:	DELAWARE														
Postal Code:	19801														
PROPERTY NUMBERS Total: 2															
<table border="1"><thead><tr><th>Property Type</th><th>Number</th></tr></thead><tbody><tr><td>Application Number:</td><td>60910993</td></tr></tbody></table>		Property Type	Number	Application Number:	60910993										
Property Type	Number														
Application Number:	60910993														

PCT Number:	US0859767
-------------	-----------

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (617)500-2499

Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.

Phone: 617-500-2500

Email: dinicola@ortpatent.com

Correspondent Name: Susan C. DiNicola

Address Line 1: 10 Fawcett Street

Address Line 2: Occhiuti Rohlicek & Tsao LLP

Address Line 4: Cambridge, MASSACHUSETTS 02138

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	50034-004WO1
-------------------------	--------------

NAME OF SUBMITTER:	Susan C. DiNicola
--------------------	-------------------

Signature:	/Susan C. DiNicola/
------------	---------------------

Date:	04/10/2008
-------	------------

Total Attachments: 5

source=50034-004W01ASSIGN#page1.tif

source=50034-004W01ASSIGN#page2.tif

source=50034-004W01ASSIGN#page3.tif

source=50034-004W01ASSIGN#page4.tif

source=50034-004W01ASSIGN#page5.tif

RECEIPT INFORMATION

EPAS ID: PAT522566

Receipt Date: 04/10/2008

Fee Amount: \$80

ASSIGNMENT

For valuable consideration, we, Jian-Wei Chen of No. 65, Lane 220, Fongdong Road, Fongyuan City, Taichung County, 420 Taiwan, R.O.C., Sung-Liang Yu of 2F, No. 2, Lane 51, Fukang Street, Nangang District, Taipei City 115, TAIWAN, R.O.C., Hsuan-Yu Chen of No. 2, Lane 57, Zhonghe Street, Beitou District, Taipei City 112, Taiwan, R.O.C., Gee-Chen Chang of No. 160, Sec. 3, Taichung Port Road, Situn District, Taichung City 407, Taiwan, R.O.C., Chih-Yi Chen of No. 2, Yude Road, North District, Taichung City 404, Taiwan, R.O.C., and Pan-Chyr Yang of No. 23-3, Lane 161, Sec. 1, Sinsheng S. Road, Da-an District, Taipei City 106, Taiwan, R.O.C., hereby assign to National Taiwan University, having a place of business at No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road, Taipei, 10617 Taiwan (R.O.C.) and DCB-USA LLC, having a place of business at 1007 North Orange Street, Ninth Floor, New Castle County, Wilmington, DE 19801 UNITED STATES OF AMERICA and its successors and assigns (collectively hereinafter called "the Assignee"), effective as of April 10, 2007, the entire right, title and interest throughout the world in the inventions and improvements which are subject of an application for United States Patent signed by us, entitled **PREDICTING POST-TREATMENT SURVIVAL IN CANCER PATIENTS WITH MICRORNAS**, and assigned International Application No. PCT/US08/59767 filed April 9, 2008, the assignment including said application, U.S. Provisional Application Number 60/910,993, filed April 10, 2007, and we authorize and request the attorneys appointed in said application to hereafter complete this assignment by inserting above the filing date and serial number of said application when known; and any and all United States and foreign patents, utility models, and design registrations granted for any

of said inventions or improvements, and the right to claim priority based on the filing date of said application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Patent Cooperation Treaty, the European Patent Convention, and all other treaties of like purposes; and we authorize the Assignee to apply in all countries in our name or in its own name for patents, utility models, design registrations and like rights of exclusion and for inventors' certificates for said inventions and improvements; and we agree for ourselves and our respective heirs, legal representatives and assigns, without further compensation to perform such lawful acts and to sign such further applications, assignments, Preliminary Statements and other lawful documents as the Assignee may reasonably request to effectuate fully this assignment.

Date: April 02, 2008Jian-Wei Chen
Jian-Wei Chen

WITNESSES:

Sherry Liang
Name: Liang Chin Chuan
Address: No. 1, Jen-Ai Rd., 1st Sec.
Taipei, TaiwanS. Cheng
Name: Samantha Cheng
Address:Date: April 2, 2008Sung-Liang Yu
Sung-Liang Yu

WITNESSES:

Sherry Liang
Name: Liang Chin Chuan
Address:S. Cheng
Name: Samantha Cheng
Address:

Date: April 02, 2008

Hsuan-Yu Chen
Hsuan-Yu Chen

WITNESSES:

Sheng Liang
Name: Liang Chin Chuan
Address:

Samantha Cheng
Name: Samantha Cheng
Address:

Date: _____

Gee-Chen Chang

WITNESSES:

Name:
Address:

Name:
Address:

Date: _____

Chih-Yi Chen

WITNESSES:

Name:
Address:

Name:
Address:

Date: April 2 08

Pan-Chyr Yang
Pan-Chyr Yang

WITNESSES:

Sherry Liang
Name: Liang Chin Chuan
Address:

Samantha Cheng
Name: Samantha Cheng
Address:

Date: _____

WITNESSES:

Name:
Address:

Hsuan-Yu Chen

Name:
Address:

Date: _____

WITNESSES:

Name:
Address:

Gee-Chen Chang

Name:
Address:

Date: 2008/4/3

WITNESSES:

Sherry Liang
Name: Liang Chin Chuan
Address:

Chih-Yi Chen
Chih-Yi Chen

Samantha Cheng
Name: Samantha Cheng
Address:

Date: _____

WITNESSES:

Name:
Address:

Pan-Chyr Yang

Name:
Address:

Date: _____

WITNESSES:

Name:
Address:

Hsuan-Yu Chen

Name:
Address:

Date: 03. April. 2008

WITNESSES:

Sherry Lee
Name: Liang Chin Chuan
Address:

Gee-Chen Chang

Gee-Chen Chang

S. Cheng
Name: Samantha Cheng
Address:

Date: _____

WITNESSES:

Name:
Address:

Chih-Yi Chen

Name:
Address:

Date: _____

WITNESSES:

Name:
Address:

Pan-Chyr Yang

Name:
Address:

RECEIVED

PCT/US2008/059767

BY: SCD

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

TSAO, Y. Rocky
Occhiuti Rohlicek & Tsao LLP
10 Fawcett Street
Cambridge, Massachusetts 02138
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day month year) 07 May 2008 (07.05.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 50034-004W01	
International application No. PCT/US2008/059767	International filing date (day month year) 09 April 2008 (09.04.2008)
International publication date (day month year) Not yet published	Priority date (day month year) 10 April 2007 (10.04.2007)
Applicant NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
10 April 2007 (10.04.2007)	60/910,993	US	19 April 2008 (19.04.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Simin Baharlou

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail PT09.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 09

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
Y. ROCKY TSAO
OCCHIUTI ROHLICEK & TSAO LLP
10 FAWCETT STREET
CAMBRIDGE, MA 02138

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) , 07 JUL 2008

Applicant's or agent's file reference
50034-004WO1

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US 08/59767

International filing date
(day/month/year) 09 April 2008 (09.04.2008)

Applicant NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: +41 22 740 14 35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 50034-004WO1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 08/59767	International filing date <i>(day/month/year)</i> 09 April 2008 (09.04.2008)	(Earliest) Priority Date <i>(day/month/year)</i> 10 April 2007 (10.04.2007)
Applicant NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6 *bis*(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant.
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/59767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - C12Q 1/68 (2008.04)

USPC - 435/6

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

USPC: 435/6

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

USPC: 435/6

(text search)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubWEST(PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google; PubMed

Search terms: hsa-mir-137, hsa-mir-372, hsa-mir-182*, hsa-mir-221, hsa-let-7a, cancer, miRNA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2006/0105360 A1 (CROCE, C.M. et al.) 18 May 2006 (18.05.2006) Table 8, pages 46-58; Table 10, pages 62-63; para [0016], [0050].	17 --- 1-16 and 18-28
Y	BANDRES, E. et al. Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. Molecular Cancer. 19 July 2006 (19.07.2006), Vol. 5, pg 29-38; abstract; pg 1179, para 7.	1-16 and 28
Y	VOORHOEVE, P.M. et al. A Genetic Screen Implicates miRNA-372 and miRNA-373 As Oncogenes in Testicular Germ Cell Tumors. Cell. 24 March 2006 (24.03.2006), Vol. 124, pages 1169-1181; Table I; pg 36, para 5.	1-16 and 18-28
A	US 2007/0065844 A1 (GOLUB, T.R. et al.) 22 March 2007 (22.03.2007)	1-28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 June 2008 (07.06.2008)

Date of mailing of the international search report

07 JUL 2008

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To:
Y. ROCKY TSAO
OCCHIUTI ROHLICEK & TSAO LLP
10 FAWCETT STREET
CAMBRIDGE, MA 02138

Date of mailing
(day/month/year)

07 JUL 2008

Applicant's or agent's file reference
50034-004WO1

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 08/59767

International filing date (day/month/year)

09 April 2008 (09.04.2008)

Priority date (day/month/year)

10 April 2007 (10.04.2007)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC(8) - C12Q 1/68 (2008.04)

USPC - 435/6

Applicant NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

7 June 2008 (07.06.2008)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 08/59767

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in electronic form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

RECEIVED

BY: SCD

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT 7/7

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To: Y. ROCKY TSAO OCCHIUTI ROHLICEK & TSAO LLP 10 FAWCETT STREET CAMBRIDGE, MA 02138		Date of mailing (day/month/year)
Applicant's or agent's file reference 50034-004WO1		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/US 08/59767	International filing date (day/month/year) 09 April 2008 (09.04.2008)	Priority date (day/month/year) 10 April 2007 (10.04.2007)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(8) - C12Q 1/68 (2008.04) USPC - 435/6		
Applicant NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Date of completion of this opinion 7 June 2008 (07.06.2008)	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774
---	--	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 08/59767

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-28	YES
	Claims	None	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-28	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-28	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claim 17 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 2006/0105360 A1 to Croce et al. (hereinafter Croce).

As to claim 17, Croce teaches a method for diagnosing cancer suspected of having cancer comprising:

detecting the expression level of let-7a (a human microRNA whose expression is altered in cancer; para [0068] claim 30, and see Table 10, pages 62-63) in the subject; and

diagnosing cancer in the subject based on the expression level of the microRNA (para [0016]).

Croce does not teach that the patient has previously been subjected to treatment, determining a LdCt value of let-7a based on its expression level, or predicting the prospect of post-treatment survival based on LdCt value of the microRNA. However, it would have been obvious to apply the method to a patient who had previously been subjected to treatment, as it was routine in the art to use the same methods of diagnosing cancer on cancer patients who have been received treatment previously, as it was desirable to diagnose whether the cancer was still present in the patient after treatment. It further would have been obvious that diagnosing the cancer as still present in the patient after treatment would also predict likelihood of post-treatment survival, as patients who still have cancer present after treatment (i.e., have treatment-resistant cancer) are less likely to survive. It further would have been obvious to determine a LdCt value of the microRNA, and to determine the prospect of post-treatment survival based on the -dCt value, as it was routine in the art, when genes are determined to be associated with disease (or a characteristic of disease, such as survival), to perform statistical analysis and calculate a value which is determinative of the presence of the disease (or a characteristic of the disease, such as survival).

Claims 18-27 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Croce in view of the article entitled "A Genetic Screen Implicates miRNA-372 and miRNA-373 As Oncogenes in Testicular Germ Cell Tumors" by Voorhoeve et al. (hereinafter Voorhoeve).

As to claims 18 and 24, Croce teaches a method for diagnosing cancer suspected of having cancer comprising:

detecting expression levels of microRNAs hsa-miR137, hsa-miR221, and hsa-let-7a (human microRNAs whose expression is altered in cancer; see Table 10, pages 62-63) in the subject; and

diagnosing cancer in the subject based on the expression levels of these microRNAs (para [0016]).

Croce does not teach further detecting expression levels of hsa-miR372 or hsa-miR182*. Voorhoeve teaches that hsa-miR-372 acts as an oncogene and encourages tumorigenesis (abstract). It would have been obvious to include hsa-miR372 in the method taught by Croce, because it was routine in the art to combine multiple disease-associated genes in a single assay to diagnose the associated disease (i.e., cancer), as one of skill in art would have known that inclusion of additional disease-associated genes would make the assay more specific and accurate. Croce also does not teach that the patient has previously been subjected to treatment, calculating a risk score of the patient based on the expression levels of the microRNAs, or predicting the prospect of post-treatment survival based on the value of the risk score. However, it would have been obvious to apply the method to a patient who had previously been subjected to treatment, for the same reasoning given above for claim 17. It further would have been obvious that diagnosing the cancer as still present in the patient after treatment would also predict likelihood of post-treatment survival, for the same reasoning given above for claim 17. It further would have been obvious to calculate a risk score of the patient based on the expression level of the microRNAs, and to determine the prospect of post-treatment survival based on the value of the risk score, as it was routine in the art, when genes are determined to be associated with disease (or a characteristic of disease, such as survival), to perform statistical analysis and calculate a score which is determinative of the presence of the disease (or a characteristic of the disease, such as survival).

As to claims 19-23 and 25, Croce does not teach that the risk score is calculated as recited, or that the recited risk scores indicate that the patient has a fair prospect of post-treatment survival. However, it would have been obvious to use the recited calculations, as one of skill in the art would have arrived at said calculations through routine statistical analysis.

(Continued in Supplemental Box)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 08/59767

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Box V. 2. Citations and Explanations:

As to claims 26-27, Croce teaches oligonucleotides capable of detecting the expression of hsa-miR221, hsa-miR137, and hsa-let-7a (Table 8, pages 46-58). Croce does not teach the inclusion of the disclosed oligonucleotides in a kit. However, it would have been obvious to one of skill in the art to include the oligonucleotides in a kit, because it was routine in the art to include reagents known to be useful for a particular method in a kit. Croce further does not teach oligonucleotides capable of detecting hsa-miR372. Voorhoeve teaches oligonucleotides capable of detecting hsa-miR372 (abstract; pg 1179, para 7). It would have been obvious to one of skill in the art to include the oligonucleotides taught by Voorhoeve in a kit with the oligonucleotides taught by Croce, because Croce teaches that the disclosed oligonucleotides are useful for diagnosing cancer (para [0016]), and Voorhoeve teaches that the disclosed oligonucleotides are useful for detecting hsa-miR372, which acts as an oncogene and encourages tumorigenesis (abstract), and it was routine in the art to combine multiple reagents useful for detecting genes associated with the same disease (i.e., cancer), in order to detect the disease with greater accuracy and specificity.

Claims 1-16 and 28 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Croce in view of Voorhoeve and further in view of the article entitled "Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues" by Bandres et al. (hereinafter Bandres).

As to claim 1, Croce teaches a method for diagnosing cancer suspected of having cancer comprising:

detecting expression levels of microRNAs hsa-miR137, hsa-miR221, and hsa-let-7a (human microRNAs whose expression is altered in cancer, see Table 10, pages 62-63) in the subject; and

diagnosing cancer in the subject based on the expression levels of these microRNAs (para [0016]).

Croce does not teach further detecting expression levels of hsa-miR372 or hsa-miR182*. Bandres teaches that expression of hsa-miR182* is altered in cancer (Table I). Voorhoeve teaches that hsa-miR-372 acts as an oncogene and encourages tumorigenesis (abstract). It would have been obvious to include hsa-miR182* and hsa-miR372 in the method taught by Croce, because it was routine in the art to combine multiple disease-associated genes in a single assay to diagnose the associated disease (i.e., cancer), as one of skill in the art would have known that inclusion of additional disease-associated genes would make the assay more specific and accurate. Croce also does not teach that the patient has previously been subjected to treatment, calculating a risk score of the patient based on the expression levels of the microRNAs, or predicting the prospect of post-treatment survival based on the value of the risk score. However, it would have been obvious to apply the method to a patient who had previously been subjected to treatment, for the same reasoning given above for claim 17. It further would have been obvious that diagnosing the cancer as still present in the patient after treatment would also predict likelihood of post-treatment survival, for the same reasoning given above for claim 17. It further would have been obvious to calculate a risk score of the patient based on the expression level of the microRNAs, and to determine the prospect of post-treatment survival based on the value of the risk score, as it was routine in the art, when genes are determined to be associated with disease (or a characteristic of disease, such as survival), to perform statistical analysis and calculate a score which is determinative of the presence of the disease (or a characteristic of the disease, such as survival).

As to claims 2-3, Croce does not teach that the risk score is calculated as recited, or that the recited risk scores indicate that the patient has a fair prospect of post-treatment survival. However, it would have been obvious to use the recited calculations, as one of skill in the art would have arrived at said calculations through routine statistical analysis.

As to claims 4-5, Croce teaches that the patient has lung cancer, including non-small-cell lung cancer, leukemia, breast cancer, pancreatic cancer, Squamous cell carcinoma, or hepatocellular carcinoma (para [0050]).

As to claim 6, Croce does not teach that the patient is in stage I, II, or III of the non-small cell lung cancer. However, given the wide variety of cancers taught by Croce (para [0050]), it would have been obvious that the disclosed method would also be useful for patients with a variety of different cancer stages, and it would have been obvious that determination of survival prospect would be desirable for all stages of cancer.

As to claim 7, Croce does not teach that the patient has been subjected to surgical treatment, chemical treatment, or radiotherapy. However, it would have been obvious to one of skill in the art that any such therapies would have been used, as all were routinely used therapies for cancer.

As to claim 8, Croce teaches a method for diagnosing cancer suspected of having cancer comprising:

detecting expression levels of microRNAs hsa-miR137 and hsa-miR221 (human microRNAs whose expression is altered in cancer, see Table 10, pages 62-63) in the subject; and

diagnosing cancer in the subject based on the expression levels of these microRNAs (para [0016]).

Croce does not teach further detecting expression levels of hsa-miR372 or hsa-miR182*. Bandres teaches that expression of hsa-miR182* is altered in cancer (Table I). Voorhoeve teaches that hsa-miR-372 acts as an oncogene and encourages tumorigenesis (abstract). It would have been obvious to include hsa-miR182* and hsa-miR372 in the method taught by Croce, for the same reasoning given above for claim 1. Croce also does not teach that the patient has previously been subjected to treatment, determining a ΔCt value of the microRNA based on its expression level, or predicting the prospect of post-treatment survival based on ΔCt value of the microRNA. However, it would have been obvious to apply the method to a patient who had previously been subjected to treatment, for the same reasoning given above for claim 17. It further would have been obvious that diagnosing the cancer as still present in the patient after treatment would also predict likelihood of post-treatment survival, for the same reasoning given above for claim 17. It further would have been obvious to determine a ΔCt value of the microRNAs, and to determine the prospect of post-treatment survival based on the ΔCt value, as it was routine in the art, when genes are determined to be associated with disease (or a characteristic of disease, such as survival), to perform statistical analysis and calculate a value which is determinative of the presence of the disease (or a characteristic of the disease, such as survival).

(Continued In Supplemental Box)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 08/59767

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Box V. 2. Citations and Explanations (first Supplemental Box):

As to claims 9-12, Croce does not teach that the ΔC_t values are calculated as recited, or that the recited $-\Delta C_t$ values indicate that the patient has a fair prospect of post-treatment survival. However, it would have been obvious to use the recited calculations, as one of skill in the art would have arrived at said calculations through routine statistical analysis.

As to claims 13-14, Croce teaches that the patient has lung cancer, including non-small-cell lung cancer, leukemia, breast cancer, pancreatic cancer, Squamous cell carcinoma, or hepatocellular carcinoma (para [0050]).

As to claim 15, Croce does not teach that the patient is in stage I, II, or III of the non-small cell lung cancer. However, given the wide variety of cancers taught by Croce (para [0050]), it would have been obvious that the disclosed method would also be useful for patients with a variety of different cancer stages, and it would have been obvious that determination of survival prospect would be desirable for all stages of cancer.

As to claim 16, Croce does not teach that the patient has been subjected to surgical treatment, chemical treatment, or radiotherapy. However, it would have been obvious to one of skill in the art that any such therapies would have been used, as all were routinely used therapies for cancer.

As to claim 28, Croce teaches oligonucleotides capable of detecting the expression of hsa-miR221, hsa-miR137, and hsa-let-7a (Table 8, pages 46-58). Croce does not teach the inclusion of the disclosed oligonucleotides in a kit. However, it would have been obvious to one of skill in the art to include the oligonucleotides in a kit, because it was routine in the art to include reagents known to be useful for a particular method in a kit. Croce further does not teach oligonucleotides capable of detecting hsa-miR372 or hsa-182*. Voorhoeve teaches oligonucleotides capable of detecting hsa-miR372 (abstract; pg 1179, para 7). Bandres teaches oligonucleotides capable of detecting hsa-182* (Table I; pg 36, para 5). It would have been obvious to one of skill in the art to include the oligonucleotides taught by Voorhoeve and Bandres in a kit with the oligonucleotides taught by Croce, because Croce teaches that the disclosed oligonucleotides are useful for diagnosing cancer (para [0016]), Voorhoeve teaches that the disclosed oligonucleotides are useful for detecting hsa-miR372, which acts as an oncogene and encourages tumorigenesis (abstract), and Bandres teaches that the disclosed oligonucleotides are useful for detecting hsa-182*, the expression of which is altered in cancer (Table I), and it was routine in the art to combine multiple reagents useful for detecting genes associated with the same disease (i.e., cancer), in order to detect the disease with greater accuracy and specificity.

Claims 1-28 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article," "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended ?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When ? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments ?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How ? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments ?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha.



No. 09-111661-00000-0000

Fecha: 2009-10-08 15:21:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 128

Carretera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	9 111661
	Solicitud internacional	PCT/US2008/059767
	Fecha inicio fase nacional	10/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12507

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

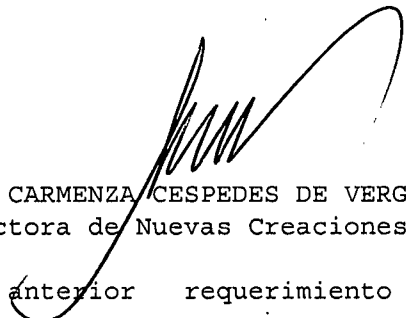
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 111661


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall 13 NOV. 2009