

REIVINDICACIONES

1. Un método *in vitro* para analizar una muestra, caracterizado porque comprende:

(i) proporcionar una muestra biológica obtenida de un sujeto que tiene, se sospecha que tenga, o que esté en riesgo de una enfermedad asociada con el sistema de activación por contacto; y

(ii) medir el nivel de un conjunto de biomarcadores, que comprende al menos una proteína seleccionada del grupo que consiste en: Proteína C4 complementaria, Interleuquina-36 alfa (IL-1F6), Factor 5A-1 para inicio de traducción eucariota (eIF-5A-1), proteína de choque térmico de 60 kDa, mitocondrial (HSP 60), Familia de proteínas 14-3-3, ARN helicasa DDX19B ATP-dependiente (proteína de secuencia DEAD 19B), Proteína quinasa 14 mitógeno activada (MAPK14), Tirosina-proteína quinasa Lyn (LYN), Glucógeno sintasa 3 alfa/beta (GSK-3 alfa/beta), Tirosina-proteína quinasa (YES), Proteína quinasa 3 mitógeno activada (ERK-1), Citocromo P450 3A4, Proteína quinasa C tipo alfa (PKC-A), Tirosina-proteína quinasa Lyn isoforma B (LYNB), C2 complementaria, Tirosina-proteína quinasa CSK (CSK), Clasificación nexina-4, Modificador 3 pequeño relacionado con ubiquitina (SUMO3), Proteína disulfuro-isomerasa A3, Proteína quinasa 2 (MAPK2) quinasa MAP-activada, Tirosina-proteína quinasa BTK (BTK), Proteína 1 de matriz extracelular similar a fibulina que contiene EGF (FBLN3), Complejo de quinasa 8:ciclina-C dependiente de ciclina (CDK8/ciclina C), Piruvato quinasa PKM (M2-PK), Proteína theta 14-3-3, Tirosina-proteína quinasa Fer (FER), Tirosina-proteína quinasa Fyn (FYN), Proteína de 71 kDa cognada de choque térmico (HSP70 proteína 8), Peptidil-prolil cis-trans isomerasa D (PPID), RAC-alfa/beta/gamma serina/treonina-proteína quinasa (PKB a/b/g), Calcineurina, Histona-lisina N-metiltransferasa EHMT2 (NG36), Xaa-Pro aminopeptidasa 1 (XPNPEP1), 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa tipo-2 (ERAB), Serina/treonina-proteína quinasa PAK 6 (PAK6), Proteína 1 de canal intracelular con cloruro (NCC27), Proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (proteína adaptadora de GRB2), Esfingocina quinasa 1, Metionina aminopeptidasa 1 (METAP1), Subcomponente de C1r complementaria, Enzima para conjugar el modificador plegado con ubiquitina (UFC1), Transductor de señales y activador de transcripción 1-alfa/beta (STAT1), Alfa-enolasa, Transductor de señales y activador de transcripción 3 (STAT3), Proteína tumoral controlada traduccionalmente (TCTP), Madres contra el homólogo 3 decapentaplégico (SMAD3), Quinasa 1 de receptor beta-adrenérgico 1 (BARK1), Proteína quinasa 1 mitógeno activada (MK01), Madres contra el homólogo 2 decapentaplégico

(SMAD2), Fosfoproteína 19 cAMP-regulada (ARP19), Proteína SBDS (SBDS) para maduración de ribosomas, Barricada-tipo 1 de cadena ligera de dineína (DLRB1), Proteína 1 similar a Bcl-2, Proteína beta/alfa 14-3-3, Factor 4 gamma 2 para inicio de traducción eucariota (IF4G2), Fosfatasa 3 proteica de especificidad dual (DUS3), Proteína 80 que contiene el dominio doblemente arrollado (URB), Proteína beta-1 de choque térmico (HSP 27), Cofilina-1 (Cofilin-1), Proteína quinasa 1,3-fosfoinositido-dependiente (PDPK1), Interleuquina-17B (IL-17B), Nucleósido difosfato quinasa B (NDP quinasa B), Sustrato 1 de la toxina botulínica C3 Ras-relacionada (RAC1), Precalicleína en plasma, Tirosina-proteína quinasa Tec (TEC), Mediador de la subunidad 1 para transducción de la ARN polimerasa II (MED-1), Glucoproteína VI en plaquetas (GPVI), Proteína de choque térmico HSP 90-alfa/beta (HSP 90a/b), Tipo beta de la proteína quinasa C (variante de empalme beta-II) (PKC-B-II), N-tetradecanoiltransferasa 1 glicilpeptídica (NMT1), Dipeptidasa Beta-Ala-His (CNDP1), Miembro 2 de aflatoxina B1 aldehído reductasa, Peptidil-prolil cis-trans isomerasa A (Ciclofilina A), Trombopoyetina (Tpo), Proteína sin amnionls (AMNLS), Drebrina similar a proteína (DBNL), Lactaderina (MFGM), Alfa-2-macroglobulina, Miembro 2 de la familia de HemK metiltransferasa (HEMK2), Angiotensinógeno, Transgelina-2 (Transgelin-2), Tipo 6 sin el receptor de la tirosina proteína fosfatasa (PTP-1C), Proteína quinasa C tipo theta (KPCT), Calpaina I, Receptor del factor de crecimiento epidérmico (ERBB1), Subunidad alfa de la proteína quinasa catalítica cAMP-dependiente (PRKACA), Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH, hígado), Complejo de integrina alfa-I:beta-1 (Integrina a1b1), Factor 17 para crecimiento de fibroblastos (FGF-17), Proteína HSP de choque térmico 90-beta (HSP 90b), Inhibidor la proteína de crecimiento 1 (ING1), Hsp90 co-chaperona Cdc37 (CDC37), Facotr D complementario Serotransferrina (Transferrina), Homólogo de la proteína VTA1 asociada con la clasificación de la proteína vacuolar (DRG-1), crk molecular adaptador (CRK), Metionina aminopeptidasa 2 (AMPM2), Activador tisular del plasminógeno (tPA), Subunidad beta-1 de importina (IMB1), Subunidad delta de la proteína quinasa tipo II dependiente de calcio/calmodulina (CAMK2D), Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF sR2), Histona desacetilasa 8 (HDAC8), Anhidrasa carbónica 13, Subunidad O de ATP sintasa, mitocondrial (ATPO), Proteína quinasa 3 mitógeno activada de especificidad dual (MP2K3), Histona H2A.z, Proto-oncogén tirosina-proteína quinasa Src (SRCN1), Beta-2-microglobulina, Hemoglobina, Tipo 1A de la proteína morfogenética ósea (BMPR1A), Proteína homóloga de la muesca neurogénica locus 1 (Muesca 1), Trombina, Calistatina, A una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 13 (ATS13), Lactoperoxidasa (PERL), Factor 4H para inicio de traducción eucariota (eIF-4H), Receptor 1 de manosa y macrófagos, Ligasa Mdm2 de la proteína de E3 ubiquitina (MDM2), Superóxido dismutasa [Mn], mitocondrial (Mn SOD), Miembro B de la familia 1 del dominio de lectina tipo C (CLC1B),

Receptor D interleuquina-17 (IL-17 RD), Ligasa CHIP (CHIP) de la proteína E3 ubiquitina, Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (Met), Globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), Caspasa-3, Catepsina L2 (Catepsina V), Molécula 1 de adhesión celular neural, isoforma de 120 kDa (NCAM-120), Proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 6 (IGFBP-6), Interleuquina-19 (IL-19), Miembro K de la familia 4 del dominio de lectina tipo C (CLC4K), Cadena alfa-4 de tropomiosina (Tropomiosina 4), Fragmento 3 de fibronectina (FN1.3), Proteína 14-3-3 zeta/delta, Dipeptidil peptidasa 2 (DPP2), Fosfoglicerato mutasa 1, Tipo 2 del receptor de interleuquina-1 (IL-1 sRII), Esclerostina (SOST), Proteína de unión del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGFBP-1), Homólogo indirecto 3 (ROBO3), Proteína de unión a ácido graso- corazón (FABP), Properdina, Receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular 3 (VEGF sR3), Tipo 2-E de la histona H2B (H2B2E), Serina proteasa HTRA2, mitocondrial (HTRA2), Receptor de netrina UNC5D (UNC5H4), Haptoglobina, Anhidrasa carbónica 6, C4b complementaria, Proteína del gen 6 inducible del factor de necrosis tumoral (TSG-6), Subunidad alfa de la proteína quinasa tipo II Calcio/ calmodulina dependiente (CAMK2A), PIK3CA/PIK3R1 (PIK3CA/ PIK3R1), y Proteína 3 que contiene el dominio NudC (NUDC3);

en donde si el conjunto de biomarcadores consiste de una proteína, la proteína no es C4, precalicreína en plasma, trombina, activador tisular del plasminógeno (tPA), o proteína 90 de choque térmico.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

(a) el conjunto de biomarcadores consiste de 2-10 proteínas seleccionadas del grupo que consiste en: Proteína C4 complementaria, Interleuquina-36 alfa (IL-1F6), Factor 5A-1 para inicio de traducción eucariota (eIF-5A-1), proteína de choque térmico de 60 kDa, mitocondrial (HSP 60), Familia de proteínas 14-3-3, ARN helicasa DDX19B ATP-dependiente (proteína de secuencia DEAD 19B), Proteína quinasa 14 mitógeno activada (MAPK14), Tirosina-proteína quinasa Lyn (LYN), Glucógeno sintasa 3 alfa/beta (GSK-3 alfa/beta), Tirosina-proteína quinasa (YES), Proteína quinasa 3 mitógeno activada(ERK-1), Citocromo P450 3A4, Proteína quinasa C tipo alfa (PKC-A), Tirosina-proteína quinasa Lyn isoforma B (LYNB), C2 complementaria, Tirosina-proteína quinasa CSK (CSK), Clasificación nexina-4, Modificador 3 pequeño relacionado con ubiquitina (SUMO3), Proteína disulfuro-isomerasa A3, Proteína quinasa 2 (MAPK2) quinasa MAP-activada, Tirosina-proteína quinasa BTK (BTK), Proteína 1 de matriz extracelular similar a fibulina que contiene EGF(FBLN3), Complejo de quinasa 8:ciclina-C dependiente de ciclina (CDK8/ciclina C), Piruvato quinasa PKM (M2-PK), Proteína theta 14-3-3, Tirosina-proteína quinasa Fer (FER), Tirosina-proteína quinasa Fyn (FYN), Proteína de 71 kDa cognada de choque térmico (HSP70 proteína 8), Peptidil-prolil cis-trans isomerasa D

(PPID), RAC-alfa/beta/gamma serina/treonina-proteína quinasa (PKB a/b/g), Calcineurina, Histona-lisina N-metiltransferasa EHMT2 (NG36), Xaa-Pro aminopeptidasa 1 (XPNPEP1), 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa tipo-2 (ERAB), Serina/treonina-proteína quinasa PAK 6 (PAK6), Proteína 1 de canal intracelular con cloruro (NCC27), Proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (proteína adaptadora de GRB2), Esfingocina quinasa 1, Metionina aminopeptidasa 1 (METAP1), Subcomponente de C1r complementaria, Enzima para conjugar el modificador plegado con ubiquitina (UFC1), Transductor de señales y activador de transcripción 1-alfa/beta (STAT1), Alfa-enolasa, Transductor de señales y activador de transcripción 3 (STAT3), Proteína tumoral controlada traduccionalmente (TCTP), Madres contra el homólogo 3 decapentaplégico (SMAD3), Quinasa 1 de receptor beta-adrenérgico 1 (BARK1), Proteína quinasa 1 mitógeno activada (MK01), Madres contra el homólogo 2 decapentaplégico (SMAD2), Fosfoproteína 19 cAMP-regulada (ARP19), Proteína SBDS (SBDS) para maduración de ribosomas, Barricada-tipo 1 de cadena ligera de dineína (DLRB1), Proteína 1 similar a Bcl-2, Proteína beta/alfa 14-3-3, Factor 4 gamma 2 para inicio de traducción eucariota (IF4G2), Fosfatasa 3 proteica de especificidad dual (DUS3), Proteína 80 que contiene el dominio doblemente arrollado (URB), Proteína beta-1 de choque térmico (HSP 27), Cofilina-1 (Cofilin-1), Proteína quinasa 1,3-fosfoinositido-dependiente (PDPK1), Interleuquina-17B (IL-17B), Nucleósido difosfato quinasa B (NDP quinasa B), Sustrato 1 de la toxina botulínica C3 Ras-relacionada (RAC1), Precalicleína en plasma, Tirosina-proteína quinasa Tec (TEC), Mediador de la subunidad 1 para transducción de la ARN polimerasa II (MED-1), Glucoproteína VI en plaquetas (GPVI), Proteína de choque térmico HSP 90-alfa/beta (HSP 90a/b), Tipo beta de la proteína quinasa C (variante de empalme beta-II) (PKC-B-II), N-tetradecanoiltransferasa 1 glicilpeptídica (NMT1), Dipeptidasa Beta-Ala-His (CNDP1), Miembro 2 de aflatoxina B1 aldehído reductasa, Peptidil-prolil cis-trans isomerasa A (Ciclofilina A), Trombopoyetina (Tpo), Proteína sin amnionls (AMNLS), Drebrina similar a proteína (DBNL), Lactaderina (MFGM), Alfa-2-macroglobulina, Miembro 2 de la familia de HemK metiltransferasa (HEMK2), Angiotensinógeno, Transgelina-2 (Transgelin-2), Tipo 6 sin el receptor de la tirosina proteína fosfatasa (PTP-1C), Proteína quinasa C tipo theta (KPCT), Calpaina I, Receptor del factor de crecimiento epidérmico (ERBB1), Subunidad alfa de la proteína quinasa catalítica cAMP-dependiente (PRKACA), Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH, hígado), Complejo de integrina alfa-I:beta-1 (Integrina a1b1), Factor 17 para crecimiento de fibroblastos (FGF-17), Proteína HSP de choque térmico 90-beta (HSP 90b), Inhibidor la proteína de crecimiento 1 (ING1), Hsp90 co-chaperona Cdc37 (CDC37), Facotr D complementario Serotransferrina (Transferrina), Homólogo de la proteína VTA1 asociada con la clasificación de la proteína vacuolar (DRG-1), crk molecular adaptador (CRK), Metionina aminopeptidasa 2 (AMPM2), Activador tisular del plasminógeno (tPA), Subunidad

beta-1 de importina (IMB1), Subunidad delta de la proteína quinasa tipo II dependiente de calcio/calmodulina (CAMK2D), Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF sR2), Histona desacetilasa 8 (HDAC8), Anhidrasa carbónica 13, Subunidad O de ATP sintasa, mitocondrial (ATPO), Proteína quinasa 3 mitógeno activada de especificidad dual (MP2K3), Histona H2A.z, Proto-oncogén tirosina-proteína quinasa Src (SRCN1), Beta-2-microglobulina, Hemoglobina, Tipo 1A de la proteína morfogenética ósea (BMPR1A), Proteína homóloga de la muesca neurogénica locus 1 (Muesca 1), Trombina, Calistatina, A una desintegrina y metaloproteínasa con motivos de trombospondina 13 (ATS13), Lactoperoxidasa (PERL), Factor 4H para inicio de traducción eucariota (eIF-4H), Receptor 1 de manosa y macrófagos, Ligasa Mdm2 de la proteína de E3 ubiquitina (MDM2), Superóxido dismutasa [Mn], mitocondrial (Mn SOD), Miembro B de la familia 1 del dominio de lectina tipo C (CLC1B), Receptor D interleuquina-17 (IL-17 RD), Ligasa CHIP (CHIP) de la proteína E3 ubiquitina, Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (Met), Globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), Caspasa-3, Catepsina L2 (Catepsina V), Molécula 1 de adhesión celular neural, isoforma de 120 kDa (NCAM-120), Proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 6 (IGFBP-6), Interleuquina-19 (IL-19), Miembro K de la familia 4 del dominio de lectina tipo C (CLC4K), Cadena alfa-4 de tropomiosina (Tropomiosina 4), Fragmento 3 de fibronectina (FN1.3), Proteína 14-3-3 zeta/delta, Dipeptidil peptidasa 2 (DPP2), Fosfoglicerato mutasa 1, Tipo 2 del receptor de interleuquina-1 (IL-1 sRII), Esclerostina (SOST), Proteína de unión del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGFBP-1), Homólogo indirecto 3 (ROBO3), Proteína de unión a ácido graso- corazón (FABP), Properdina, Receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular 3 (VEGF sR3), Tipo 2-E de la histona H2B (H2B2E), Serina proteasa HTRA2, mitocondrial (HTRA2), Receptor de netrina UNC5D (UNC5H4), Haptoglobina, Anhidrasa carbónica 6, C4b complementaria, Proteína del gen 6 inducible del factor de necrosis tumoral (TSG-6), Subunidad alfa de la proteína quinasa tipo II Calcio/ calmodulina dependiente (CAMK2A), PIK3CA/PIK3R1 (PIK3CA/ PIK3R1), y Proteína 3 que contiene el dominio NudC (NUDC3);

(b) la muestra biológica es una muestra de suero o una muestra de plasma; y/o

(c) la enfermedad asociada con el sistema de activación por contacto es el angioedema hereditario (HAE).

3. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el HAE es HAE tipo I o HAE tipo II.

4. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque al menos una proteína es:

- (1) una proteína mitocondrial seleccionada del grupo que consiste de la subunidad O de la ATP sintasa (ATPO), ciclofilina F, y proteína 60 de choque térmico mitocondrial (HSP60);
- (2) Proteína 14-3-3 zeta/delta o Proteína beta/alfa 14-3-3;
- (3) una proteína quinasa seleccionada del grupo que consiste en: Tirosina-proteína quinasa (YES), Tirosina-proteína quinasa Lyn (LYN), y proteína quinasa 14 mitógeno activada (MAPK14); o
- (4) una proteína seleccionada del grupo que consiste en: Glucógeno sintasa 3 alfa/beta (GSK-3 alfa/beta), ARN helicasa DDX19B ATP-dependiente, y Factor 5A-1 para inicio de traducción eucariota (eIF-5A-1).

5. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque la muestra biológica es recolectada en un tubo para recolección de sangre evacuada, que comprende uno o más inhibidores de proteasa.

6. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque el paso (ii) se realiza utilizando un ensayo inmunoenzimático (ELISA), un ensayo de inmunotransferencia, o un ensayo de flujo lateral.

7. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el sujeto es un paciente humano.

8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado además porque comprende identificar al sujeto como un paciente que tenga la enfermedad asociada con el sistema por contacto, si el nivel del conjunto de biomarcadores del sujeto se desvía del nivel del mismo conjunto de biomarcadores de un sujeto control.

9. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque el sujeto es un paciente humano que está en un tratamiento para la enfermedad, y en donde el método comprende además evaluar la eficacia del tratamiento con base en el nivel del conjunto de biomarcadores, una desviación del nivel del conjunto de biomarcadores del sujeto a partir de un sujeto control que sea indicativo de la eficacia del tratamiento.

10. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado además porque comprende:

- (a) identificar un tratamiento adecuado para el sujeto con base en el nivel del

conjunto de biomarcadores; o

(b) identificar a un sujeto como un candidato para un tratamiento de la enfermedad con base en el nivel del conjunto de biomarcadores.

11. Un kit para analizar *in vitro* una muestra de un sujeto que tenga, se sospeche de tener, o esté en riesgo de una enfermedad asociada con el sistema por contacto, el kit caracterizado porque comprende:

(i) un primer agente de unión específico para un primer biomarcador proteico seleccionado del grupo que consiste en: Proteína C4 complementaria, Interleuquina-36 alfa (IL-1F6), Factor 5A-1 para inicio de traducción eucariota (eIF-5A-1), proteína de choque térmico de 60 kDa, mitocondrial (HSP 60), Familia de proteínas 14-3-3, ARN helicasa DDX19B ATP-dependiente (proteína de secuencia DEAD 19B), Proteína quinasa 14 mitógeno activada (MAPK14), Tirosina-proteína quinasa Lyn (LYN), Glucógeno sintasa 3 alfa/beta (GSK-3 alfa/beta), Tirosina-proteína quinasa (YES), Proteína quinasa 3 mitógeno activada (ERK-1), Citocromo P450 3A4, Proteína quinasa C tipo alfa (PKC-A), Tirosina-proteína quinasa Lyn isoforma B (LYNB), C2 complementaria, Tirosina-proteína quinasa CSK (CSK), Clasificación nexina-4, Modificador 3 pequeño relacionado con ubiquitina (SUMO3), Proteína disulfuro-isomerasa A3, Proteína quinasa 2 (MAPK2) quinasa MAP-activada, Tirosina-proteína quinasa BTK (BTK), Proteína 1 de matriz extracelular similar a fibulina que contiene EGF (FBLN3), Complejo de quinasa 8: ciclina-C dependiente de ciclina (CDK8/ciclina C), Piruvato quinasa PKM (M2-PK), Proteína theta 14-3-3, Tirosina-proteína quinasa Fer (FER), Tirosina-proteína quinasa Fyn (FYN), Proteína de 71 kDa cognada de choque térmico (HSP70 proteína 8), Peptidil-prolil cis-trans isomerasa D (PPID), RAC-alfa/beta/gamma serina/treonina-proteína quinasa (PKB a/b/g), Calcineurina, Histona-lisina N-metiltransferasa EHMT2 (NG36), Xaa-Pro aminopeptidasa 1 (XPNPEP1), 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa tipo-2 (ERAB), Serina/treonina-proteína quinasa PAK 6 (PAK6), Proteína 1 de canal intracelular con cloruro (NCC27), Proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (proteína adaptadora de GRB2), Esfingocina quinasa 1, Metionina aminopeptidasa 1 (METAP1), Subcomponente de C1r complementaria, Enzima para conjugar el modificador plegado con ubiquitina (UFC1), Transductor de señales y activador de transcripción 1-alfa/beta (STAT1), Alfa-enolasa, Transductor de señales y activador de transcripción 3 (STAT3), Proteína tumoral controlada traduccionalmente (TCTP), Madres contra el homólogo 3 decapentaplégico (SMAD3), Quinasa 1 de receptor beta-adrenérgico 1 (BARK1), Proteína quinasa 1 mitógeno activada (MK01), Madres contra el homólogo 2 decapentaplégico (SMAD2), Fosfoproteína 19 cAMP-regulada (ARP19), Proteína SBDS (SBDS) para maduración de ribosomas, Barricada-tipo 1 de cadena ligera de dineína (DLRB1), Proteína 1 similar a Bcl-2, Proteína beta/alfa 14-3-3, Factor 4

gamma 2 para inicio de traducción eucariota (IF4G2), Fosfatasa 3 proteica de especificidad dual (DUS3), Proteína 80 que contiene el dominio doblemente arrollado (URB), Proteína beta-1 de choque térmico (HSP 27), Cofilina-1 (Cofilin-1), Proteína quinasa 1,3-fosfoinositido-dependiente (PDPK1), Interleuquina-17B (IL-17B), Nucleósido difosfato quinasa B (NDP quinasa B), Sustrato 1 de la toxina botulínica C3 Ras-relacionada (RAC1), Precalicreina en plasma, Tirosina-proteína quinasa Tec (TEC), Mediador de la subunidad 1 para transducción de la ARN polimerasa II (MED-1), Glucoproteína VI en plaquetas (GPVI), Proteína de choque térmico HSP 90-alfa/beta (HSP 90a/b), Tipo beta de la proteína quinasa C (variante de empalme beta-II) (PKC-B-II), N-tetradecanoiltransferasa 1 glicilpeptídica (NMT1), Dipeptidasa Beta-Ala-His (CNDP1), Miembro 2 de aflatoxina B1 aldehído reductosa, Peptidil-prolil cis-trans isomerasa A (Ciclofilina A), Trombopoyetina (Tpo), Proteína sin amnionls (AMNLS), Drebrina similar a proteína (DBNL), Lactaderina (MFGM), Alfa-2-macroglobulina, Miembro 2 de la familia de HemK metiltransferasa (HEMK2), Angiotensinógeno, Transgelina-2 (Transgelin-2), Tipo 6 sin el receptor de la tirosina proteína fosfatasa (PTP-1C), Proteína quinasa C tipo theta (KPCT), Calpaina I, Receptor del factor de crecimiento epidérmico (ERBB1), Subunidad alfa de la proteína quinasa catalítica cAMP-dependiente (PRKACA), Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH, hígado), Complejo de integrina alfa-I:beta-1 (Integrina $\alpha 1\beta 1$), Factor 17 para crecimiento de fibroblastos (FGF-17), Proteína HSP de choque térmico 90-beta (HSP 90b), Inhibidor la proteína de crecimiento 1 (ING1), Hsp90 co-chaperona Cdc37 (CDC37), Facotr D complementario Serotransferrina (Transferrina), Homólogo de la proteína VTA1 asociada con la clasificación de la proteína vacuolar (DRG-1), crk molecular adaptador (CRK), Metionina aminopeptidasa 2 (AMPM2), Activador tisular del plasminógeno (tPA), Subunidad beta-1 de importina (IMB1), Subunidad delta de la proteína quinasa tipo II dependiente de calcio/calmodulina (CAMK2D), Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF sR2), Histona desacetilasa 8 (HDAC8), Anhidrasa carbónica 13, Subunidad O de ATP sintasa, mitocondrial (ATPO), Proteína quinasa 3 mitógeno activada de especificidad dual (MP2K3), Histona H2A.z, Proto-oncogén tirosina-proteína quinasa Src (SRCN1), Beta-2-microglobulina, Hemoglobina, Tipo 1A de la proteína morfogenética ósea (BMPR1A), Proteína homóloga de la muesca neurogénica locus 1 (Muesca 1), Trombina, Calistatina, A una desintegrina y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 13 (ATS13), Lactoperoxidasa (PERL), Factor 4H para inicio de traducción eucariota (eIF-4H), Receptor 1 de manosa y macrófagos, Ligasa Mdm2 de la proteína de E3 ubiquitina (MDM2), Superóxido dismutasa [Mn], mitocondrial (Mn SOD), Miembro B de la familia 1 del dominio de lectina tipo C (CLC1B), Receptor D interleuquina-17 (IL-17 RD), Ligasa CHIP (CHIP) de la proteína E3 ubiquitina, Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (Met), Globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), Caspasa-3, Catepsina L2 (Catepsina V), Molécula 1 de adhesión celular

neural, isoforma de 120 kDa (NCAM-120), Proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina 6 (IGFBP-6), Interleuquina-19 (IL-19), Miembro K de la familia 4 del dominio de lectina tipo C (CLC4K), Cadena alfa-4 de tropomiosina (Tropomiosina 4), Fragmento 3 de fibronectina (FN1.3), Proteína 14-3-3 zeta/delta, Dipeptidil peptidasa 2 (DPP2), Fosfoglicerato mutasa 1, Tipo 2 del receptor de interleuquina-1 (IL-1 sRII), Esclerostina (SOST), Proteína de unión del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGFBP-1), Homólogo indirecto 3 (ROBO3), Proteína de unión a ácido graso- corazón (FABP), Properdina, Receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular 3 (VEGF sR3), Tipo 2-E de la histona H2B (H2B2E), Serina proteasa HTRA2, mitocondrial (HTRA2), Receptor de netrina UNC5D (UNC5H4), Haptoglobina, Anhidrasa carbónica 6, C4b complementaria, Proteína del gen 6 inducible del factor de necrosis tumoral (TSG-6), Subunidad alfa de la proteína quinasa tipo II Calcio/ calmodulina dependiente (CAMK2A), PIK3CA/PIK3R1 (PIK3CA/ PIK3R1), y Proteína 3 que contiene el dominio NudC (NUDC3); y

(ii) un segundo agente de unión específico para un segundo biomarcador proteico seleccionado del mismo grupo de proteínas que el primer biomarcador proteico de (i);

en donde el primer biomarcador proteico y el segundo biomarcador proteico son diferentes.

12. El kit de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque comprende un primer agente para detección que se une al primer agente de unión y un segundo agente para detección que se une al segundo agente de unión; en donde:

(a) el primer agente de unión es un anticuerpo específico para el primer biomarcador proteico, y/o el segundo agente de unión es un anticuerpo específico para el segundo biomarcador proteico; y/o

(b) el primer agente de unión y el segundo agente de unión se inmovilizan sobre un miembro de soporte.