

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un método que comprende:

a) medir un nivel de expresión de uno o más genes en una muestra biológica de un paciente humano que tiene o está en riesgo de tener cáncer de mama (BC), en donde el uno o más genes se seleccionan de AGR2, B4GALT1, CLDN7, EZR, GNG11, JUN, MMP11, PKIB, PRPS1, PSMD10, SH3BP5, SLC16A3, SLC7A11, SPP1, TNNT1 y UBE2E1; y

b) determinar una probabilidad de recurrencia de BC para el paciente en función del nivel de expresión del uno o más genes.

2. El método de la reivindicación 1,

en donde los niveles de expresión aumentados de AGR2, CLDN7, EZR, MMP11, PKIB, PRPS1, PSMD10, SLC16A3, SLC7A11, SPP1, TNNT1 y UBE2E1 se correlacionan cada uno con un mayor riesgo o probabilidad de una recurrencia del cáncer de mama;

en donde los niveles de expresión aumentados de B4GALT1, GNG11, JUN y SH3BP5 se correlacionan cada uno con un menor riesgo o probabilidad de recurrencia del cáncer de mama.

3. El método de la reivindicación 1,

que comprende además tratar al paciente con radioterapia adyuvante si el paciente se caracteriza por tener un alto riesgo de recurrencia de BC; o

que comprende además no tratar al paciente con tratamiento de radioterapia adyuvante si el paciente se caracteriza por tener un bajo riesgo de recurrencia de BC.

4. El método de la reivindicación 1, en donde la recurrencia de BC es una recurrencia local o locorregional o una recurrencia a distancia (metástasis).

5. El método de la reivindicación 1, en donde la muestra biológica es una biopsia o una muestra de tumor.

6. El método de la reivindicación 1, en donde la medición de los niveles de expresión comprende realizar uno o más de: hibridación *in situ*, un método basado en PCR, un método basado en matriz, un método inmunohistoquímico, un método de ensayo de ARN o un método de inmunoensayo.

7. El método de la reivindicación 6, en donde la medición de los niveles de expresión comprende usar un reactivo seleccionado del grupo que consiste en una sonda de ácido nucleico, uno o más cebadores de ácido nucleico y un anticuerpo.

8. El método de la reivindicación 1, en donde la medición del nivel de expresión comprende medir el nivel de un transcrito de ARN.

- 5 9. Un kit para determinar un pronóstico de una paciente que tiene cáncer de mama y si tratar o no al paciente con radioterapia adyuvante, el kit comprende agentes para medir los niveles de expresión de uno o más genes seleccionados de AGR2, B4GALT1, CLDN7, EZR, GNG11, JUN, MMP11, PKIB, PRPS1, PSMD10, SH3BP5, SLC16A3, SLC7A11, SPP1, TNNT1 y UBE2E1.
- 10 10. El kit de la reivindicación 9, en donde el kit comprende agentes para medir los niveles de expresión de todos los uno o más genes.
- 10 11. El kit de la reivindicación 10, en donde dichos agentes comprenden reactivos para realizar hibridación *in situ*, un método basado en PCR, un método basado en matrices, un método inmunohistoquímico, un método de ensayo de ARN o un método de inmunoensayo.
12. El kit de la reivindicación 10, en donde dichos agentes comprenden una o más de una micromatriz, una sonda de ácido nucleico, un cebador de ácido nucleico o un anticuerpo.
13. El kit de la reivindicación 10, en donde el kit comprende al menos un conjunto de cebadores de PCR capaces de amplificar un ácido nucleico que comprende una secuencia del uno o más genes.
- 15 14. El kit de la reivindicación 10, en donde el kit comprende al menos una sonda capaz de hibridarse con un ácido nucleico que comprende una secuencia del uno o más genes.
15. El kit de la reivindicación 10, que comprende además información, en formato electrónico o en papel, que comprende instrucciones sobre cómo determinar el pronóstico de un sujeto que tiene cáncer de mama y si se debe tratar o no al sujeto con radioterapia adyuvante.
- 20 16. El kit de la reivindicación 10, que comprende además una o más muestras de referencia de control.
17. Un conjunto de sondas para determinar un pronóstico de un sujeto que tiene cáncer de mama y si tratar o no al sujeto con radioterapia adyuvante, el conjunto de sondas comprende una pluralidad de sondas para detectar una pluralidad de ácidos nucleicos diana, en donde la pluralidad de ácidos nucleicos diana comprende una o más secuencias génicas seleccionadas de AGR2, B4GALT1, CLDN7, EZR, GNG11, JUN, MMP11, PKIB, PRPS1, PSMD10, SH3BP5, SLC16A3, SLC7A11, SPP1, TNNT1 y UBE2E1.
- 25 18. El conjunto de sondas de la reivindicación 17, en donde el conjunto de sondas comprende una pluralidad de sondas para detectar una pluralidad de ácidos nucleicos diana que comprenden secuencias genéticas, o complementos de las mismas, del uno o más genes.
- 30 19. El conjunto de sondas de la reivindicación 17, en donde al menos una sonda está marcada de forma detectable.
20. Un kit para determinar el pronóstico de un sujeto que tiene cáncer de mama y si se debe tratar o no al sujeto con radioterapia adyuvante, quimioterapia o terapia endocrina, el kit
- 35

comprende el conjunto de sondas de la reivindicación 17.

21. Un sistema que comprende:

- a) el conjunto de sondas de la reivindicación 17; y
- b) un modelo informático o algoritmo para analizar un nivel de expresión o perfil de expresión de la pluralidad de ácidos nucleicos diana hibridados con la pluralidad de sondas en una muestra biológica del sujeto que tiene cáncer de mama y determinar si el sujeto tiene un riesgo bajo de cáncer recurrencia basada en el nivel de expresión o perfil de expresión y predecir si el sujeto se beneficiará de la radioterapia adyuvante.

22. Un método para generar una puntuación de riesgo para evaluar el riesgo de un paciente de recurrencia de BC, el método comprende los pasos de

identificar un nivel de expresión génica para uno o más genes presentes en una muestra obtenida del paciente con BC, en donde el uno o más genes se seleccionan de AGR2, B4GALT1, CLDN7, EZR, GNG11, JUN, MMP11, PKIB, PRPS1, PSMD10, SH3BP5, SLC16A3, SLC7A11, SPP1, TNNT1 y UBE2E1;

obtener un nivel de expresión ponderado multiplicando el valor de dicho nivel de expresión por el valor del coeficiente correspondiente al uno o más genes seleccionados de la Tabla 8; y

generar una puntuación de riesgo sumando los niveles de expresión ponderados del uno o más genes.

23. El método de la reivindicación 22, que comprende además evaluar el riesgo del paciente de recurrencia de BC en función de la puntuación de riesgo.

24. Un método para predecir una probabilidad de recurrencia de BC para un paciente con BC o en riesgo de tener BC que comprende:

- (a) medir, en una muestra obtenida del paciente, un nivel de expresión de uno o más de los siguientes genes: AGR2, B4GALT1, CLDN7, EZR, GNG11, JUN, MMP11, PKIB, PRPS1, PSMD10, SH3BP5, SLC16A3, SLC7A11, SPP1, TNNT1 y UBE2E1; y

- (b) predecir una probabilidad de recurrencia de BC para el paciente en función del nivel de expresión del uno o más genes, en donde la expresión aumentada de AGR2, CLDN7, EZR, MMP11, PKIB, PRPS1, PSMD10, SLC16A3, SLC7A11, SPP1, TNNT1 y UBE2E1 se correlaciona con un mayor riesgo de recurrencia de BC, y en donde una mayor expresión de B4GALT1, GNG11, JUN y SH3BP5 se correlaciona con un riesgo reducido de recurrencia de cáncer de mama.

25. El método de la reivindicación 24,

que comprende además tratar al paciente con radioterapia adyuvante si el paciente se caracteriza por tener un alto riesgo de recurrencia de BC; o

que comprende además no tratar al paciente con tratamiento de radioterapia adyuvante si el

paciente se caracteriza por tener un bajo riesgo de recurrencia de BC.

26. El método de la reivindicación 24, en donde la recurrencia de BC es una recurrencia local o locorregional o una recurrencia a distancia (metástasis).

27. El método de la reivindicación 24, en donde la muestra es una biopsia o una muestra de tumor.

28. El método de la reivindicación 24, en donde la medición de los niveles de expresión comprende realizar uno o más de: hibridación *in situ*, un método basado en PCR, un método basado en matriz, un método inmunohistoquímico, un método de ensayo de ARN o un método de inmunoensayo.

29. El método de la reivindicación 28, en donde la medición de los niveles de expresión comprende usar un reactivo seleccionado del grupo que consiste en una sonda de ácido nucleico, uno o más cebadores de ácido nucleico y un anticuerpo.

30. El método de la reivindicación 24, en donde la medición del nivel de expresión comprende medir el nivel de un transcrito de ARN.