

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un método *in vitro* de prueba para la presencia de aneuploidía en un genoma de un mamífero que comprende:
 - a) amplificar una pluralidad de secuencias cromosómicas en una muestra de ADN con un par individual de cebadores complementarios a las secuencias cromosómicas para formar una pluralidad de amplicones, en donde el par de cebadores amplifica de alrededor de 100,000 a alrededor de 1,000,000 de amplicones únicos que comprenden elementos de nucleótidos intercalados cortos (SINE) en donde la pluralidad de amplicones comprende secuencias de una pluralidad de cromosomas diferentes;
 - b) determinar al menos una porción de la secuencia de ácido nucleico de la pluralidad de amplicones para generar secuencias de amplicón;
 - c) mapear las secuencias de amplicón a un genoma de referencia;
 - d) dividir las secuencias de amplicón en una pluralidad de intervalos genómicos;
 - e) cuantificar una pluralidad de características para las secuencias de amplicón mapeados a los intervalos genómicos;
 - f) comparar la pluralidad de características de las secuencias de amplicón en un primer intervalo genómico con la pluralidad de características de las secuencias de amplicón en uno o más diferentes intervalos genómicos; probando de esa manera la presencia de aneuploidía en el genoma del mamífero.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la muestra de ADN comprende una pluralidad de muestras de ADN euploide.
3. El método de la reivindicación 1, en donde la muestra de ADN comprende una pluralidad de muestras de ADN de prueba.
4. El método de la reivindicación 3, en donde la prueba de ADN comprende ADN de ploidía desconocida.

5. El método de la reivindicación 1, en donde la muestra de ADN es de plasma.
6. El método de la reivindicación 1, en donde la muestra de ADN es de suero.
7. El método de la reivindicación 1, en donde la muestra de ADN comprende ADN de células libres.
8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la muestra de ADN comprende al menos 3 picogramos de ADN.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el mamífero es un humano.
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el par de cebadores comprende un primer cebador con al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% identidad a SEQ ID NO: 1 y un segundo cebador con al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de identidad a SEQ ID NO: 10.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el uno o más pares adicionales de cebadores amplifica una o más pluralidades adicionales de secuencias cromosómicas en la muestra de ADN en el paso (a).
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la longitud promedio de los amplicones es 100 pares de base o menos.
13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde los amplicones comprende uno o más amplicones largos donde la longitud promedio de los amplicones largos es 1000 pares de base o mayor.
14. El método de la reivindicación 13, en donde los amplicones largos comprende ADN de una célula contaminante.
15. El método de la reivindicación 14, en donde la célula contaminante es un leucocito.
16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde los intervalos genómicos comprenden de alrededor de 100 nucleótidos a alrededor de 125.000.000 nucleótidos.
17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde cuantificar

amplicones mapeados a los intervalos genómicos comprende identificar una pluralidad de intervalos genómicos con una o más características de amplicón compartidas.

18. El método de la reivindicación 17, en donde la característica de amplicón compartida es el número de los amplicones mapeados.
19. El método de la reivindicación 17, en donde la característica de amplicón compartida es la longitud promedio de los amplicones mapeados.
20. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en donde la pluralidad de intervalos genómicos con las características de amplicón compartidas se agrupan en uno o más agrupamientos.
21. El método de la reivindicación 20, en donde cada agrupamiento comprende alrededor de doscientos intervalos genómicos.
22. El método de la reivindicación 20, en donde los agrupamientos comprenden agrupamientos predefinidos.
23. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la comparación de los intervalos genómicos comprende además hacer coincidir uno o más intervalos genómicos de las muestras de prueba con los agrupamientos predefinidos.
24. El método de la reivindicación 23, en donde la coincidencia de los intervalos genómicos de las muestras de prueba con los agrupamientos predefinidos comprende además identificar uno o más intervalos genómicos con las características de amplicones compartidos fuera de un umbral de significancia predeterminado para un agrupamiento predefinido.
25. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde probar la presencia de aneuploidía comprende aprendizaje de máquina supervisado.
26. El método de la reivindicación 25, en donde el aprendizaje de máquina supervisado emplea un modelo de máquina de vector de soporte.
27. Un par de cebadores para la amplificación de una pluralidad de amplicones de una

muestra de ADN, en donde comprende un primer cebador que comprende una secuencia que es al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 1 y un segundo cebador que comprende una secuencia que es al menos 80% idéntica a SEQ ID NO: 10.

28. El par de cebadores de la reivindicación 27, en donde la secuencia del primer cebador es al menos 90% idéntica a SEQ ID NO. 1.
29. El par de cebadores de la reivindicación 27, en donde la secuencia del primer cebador es al menos 95% idéntica a SEQ ID NO. 1.
30. El par de cebadores de la reivindicación 27, en donde la secuencia del primer cebador es o comprende una secuencia que es 100% idéntica a SEQ ID NO. 1 y/o la secuencia del primer cebador es o comprende una secuencia que es 100% idéntica a SEQ ID NO. 2.
31. El par de cebadores de una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, en donde la secuencia del primer cebador es al menos 90% idéntica a SEQ ID NO. 10.
32. El par de cebadores de una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, en donde la secuencia del primer cebador es al menos 95% idéntica a SEQ ID NO. 10.
33. El par de cebadores de una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, en donde la secuencia del primer cebador es o comprende una secuencia que es 100% idéntica a SEQ ID NO. 10.
34. Un kit para la amplificación de una pluralidad de amplicones de una muestra de ADN, que comprende un par de cebadores, en donde un primer cebador del par de cebadores comprende SEQ ID NO: 1 y un segundo cebador del par de cebadores comprende SEQ ID NO: 10.
35. Un método *in vitro* para evaluar un sujeto para la presencia de, o el riesgo de desarrollar, cada uno de una pluralidad de cánceres en el sujeto que comprende:
 - (i) adquirir un valor para la presencia de una o más mutaciones en cada uno de uno o más genes conductores, en donde cada gen conductor se asocia con la presencia, o riesgo de, un cáncer de la pluralidad de cánceres;
 - (ii) adquirir, un valor para el nivel de cada uno de una pluralidad de biomarcadores

deproteína, en donde el nivel de cada biomarcador de proteína de la pluralidad se asocia con la presencia, o riesgo de, un cáncer de la pluralidad de cánceres;
(iii) adquirir un valor para aneuploidía, en donde el valor de aneuploidía es una función del número o longitud de copias de una secuencia genómica colocada entre al menos dos elementos repetidos terminales de una familia de elementos repetidos (Familia RE), en donde la Familia RE comprende:

- (a) una Familia RE diferente a un elemento de nucleótido intercalado largo (LINE);
 - (b) una Familia RE que cuando se amplifica con una porción cebadora complementaria a sus elementos terminales repetidos, proporciona amplicones que tienen una longitud promedio de menos de X nts, en donde X es 100, 105, o 110,
 - (c) una Familia RE que es menor de alrededor de 700bp de largo; o
 - (d) una Familia RE que está presente en al menos 100 copias por genoma; en donde la aneuploidía se asocia con la presencia, o riesgo, de un cáncer de la pluralidad de cánceres;
- evaluando de esta manera la presencia de, o riesgo de desarrollar, cualquiera de la pluralidad de cánceres para el sujeto.

- 36. El método de la reivindicación 35, en donde uno de (i), (ii) y (iii) se adquiere directamente.
- 37. El método de la reivindicación 35, en donde (i) y (ii) se adquieren directamente.
- 38. El método de la reivindicación 35, en donde (i) y (iii) se adquieren directamente.
- 39. 39. El método de la reivindicación 35, en donde (i) y (ii) se adquieren directamente.
- 40. El método de la reivindicación 35, en donde todos de (i), (ii) y (iii) se adquieren directamente.
- 41. El método de la reivindicación 35, en donde uno de (i), (ii) y (iii) se adquiere indirectamente.
- 42. El método de la reivindicación 35, en donde (i) y (ii) se adquieren indirectamente.
- 43. El método de la reivindicación 35, en donde (i) y (iii) se adquieren indirectamente.

44. El método de la reivindicación 35, en donde (i) y (ii) se adquieren indirectamente.
45. El método de la reivindicación 35, en donde todos de (i), (ii) y (iii) se adquieren indirectamente.
46. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 45, que comprende:
 - (1) secuenciar uno o más intervalos o amplicones subgenómicos que comprenden los biomarcadores genéticos;
 - (2) analizar una o más secuencias genómicas para aneuploidía, y/o
 - (3) poner en contacto un biomarcador de proteína con un reactivo de detección.
47. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 46, en donde el valor de aneuploidía es una función del número de copias de la secuencia genómica colocada entre al menos dos elementos repetidos terminales de una Familia RE.
48. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 47, en donde el valor de aneuploidía es una función de la longitud de la secuencia genómica colocada entre al menos dos elementos repetidos terminales de una familia de elementos repetidos (Familia RE).
49. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 48, que además comprende:
 - (i) adquirir una secuencia para un intervalo subgenómico de ADN sin células de una muestra; y
 - (ii) adquirir un parámetro de leucocitos del ADN de leucocitos de la muestra.
50. El método de la reivindicación 48 o 49, en donde el parámetro de leucocitos comprende la secuencia del intervalo subgenómico.
51. El método de la reivindicación 48 o 49, en donde además comprende comparar (i) con (ii) para evaluar un evento genómico en el intervalo subgenómico del ADN sin células o Muestra de análisis de aneuploidía de ADN sin células.
52. El método de la reivindicación 51, en donde el evento genómico comprende una mutación.

53. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 52, en donde la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con (i), (ii) y (iii) es sustancialmente la misma la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con: (i); (ii); (iii); (i) y (ii); (i) y (iii); o (ii) y (iii).
54. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 52, en donde la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con (i), (ii) y (iii) no es sustancialmente más baja que la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con: (i); (ii); (iii); (i) y (ii); (i) y (iii); o (ii) y (iii).
55. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 54, en donde la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con (i), (ii) y (iii) es más alta que la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con: (i); (ii); (iii); (i) y (ii); (i) y (iii); o (ii) y (iii).
56. El método de la reivindicación 55, en donde la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con (i), (ii) y (iii) es alrededor de 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, o 10 veces más alta, la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con: (i); (ii); (iii); (i) y (ii); (i) y (iii); o (ii) y (iii).
57. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 56, en donde (i), (ii) y (iii) da por resultado una sensibilidad incrementada de detección en una especificidad especificada.
58. El método de la reivindicación 57, en donde la sensibilidad incrementada de la detección se incrementa por alrededor de 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, o 10 veces en la especificidad especificada.
59. El método de la reivindicación 57 o 58, en donde la especificidad es una especificidad predeterminada.
60. El método de la reivindicación 59, en donde la especificidad predeterminada es al menos alrededor de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de especificidad.
61. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 55 a 60, en donde el incremento

en la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres no afecta la especificidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres.

62. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 55 a 60, en donde el incremento en la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres no reduce o reduce sustancialmente la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cánceres.
63. El método de la reivindicación 61 o 62, en donde la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cáncer está en una meseta.
64. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 63, en donde adquirir un valor para la presencia de una o más mutaciones comprende detectar la una o más mutaciones en el uno o más genes conductores.
65. El método de la reivindicación 64, en donde la una o más mutaciones comprende una o más mutaciones génicas conductoras.
66. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 65, en donde el uno o más genes conductores se seleccionan de: NRAS, CTNNB1, PIK3CA, FBXW7, APC, EGFR, BRAF, CDKN2A, PTEN, FGFR2, HRAS, KRAS, AKT1, TP53, PPP2R1A, o GNAS.
67. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 66, en donde la presencia de una o más mutaciones se evalúan en al menos cuatro genes conductores elegidos de: NRAS, CTNNB1, PIK3CA, FBXW7, APC, EGFR, BRAF, CDKN2A, PTEN, FGFR2, HRAS, KRAS, AKT1, TP53, PPP2R1A, o GNAS.
68. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 67, en donde la presencia de una o más mutaciones se evalúan en los dieciséis de los siguientes genes conductores: NRAS, CTNNB1, PIK3CA, FBXW7, APC, EGFR, BRAF, CDKN2A, PTEN, FGFR2, HRAS, KRAS, AKT1, TP53, PPP2R1A, y GNAS.
69. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 68, en donde adquirir un valor para cada una de la pluralidad de biomarcadores de proteína comprende detectar cada una de la pluralidad de biomarcadores de proteína, por ejemplo, elegido de: CA19-9, CEA, HGF, OPN, CA125, prolactina (PRL), TIMP-1, CA15-3,

AFP o MPO.

70. El método de la reivindicación 69, en donde la pluralidad de biomarcadores de proteína comprende al menos cuatro biomarcadores de proteínas.
71. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 70, en donde adquirir un valor para aneuploidía comprende detectar aneuploidía.
72. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 71, en donde la pluralidad de cánceres comprende al menos cuatro cánceres.
73. Un kit que comprende:
 - (a) al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 reactivos de detección, en donde un reactivo de detección media una lectura que es un valor del nivel o presencia de:
 - (i) uno o más biomarcadores genéticos referidos en la presente;
 - (ii) uno o más biomarcadores de proteína referidos en la presente; y/o
 - (iii) el número o longitud de copias de una secuencia genómica colocada entre al menos dos elementos repetidos terminales de una familia de elementos repetidos (Familia RE) referida en la presente; y
 - (b) instrucciones para utilizar el kit.
74. El kit de la reivindicación 73 en donde el agente de detección media una lectura que es un valor del nivel o presencia de aneuploidía en la secuencia genómica.
75. Un método *in vitro* para probar la presencia de cáncer en un mamífero que comprende: amplificar una pluralidad de secuencias cromosómicas en una muestra de ADN con un par de cebadores complementarios a las secuencias cromosómicas para formar una pluralidad de amplicones;
 - a) determinar al menos una porción de la secuencia de ácido nucleico de una o más de la pluralidad de amplicones;
 - b) mapear los amplicones secuenciados a un genoma de referencia;
 - c) dividir la muestra de ADN en una pluralidad de intervalos genómicos;
 - d) cuantificar una pluralidad de características para los amplicones mapeados a los intervalos genómicos;

- e) comparar la pluralidad de características de amplicones en un primer intervalo genómico con la pluralidad de características de amplicones en uno o más diferentes intervalos genómicos; y
- f) determinar la presencia de cáncer en el mamífero cuando la pluralidad de características de amplicones en un primer intervalo genómico es diferente de la pluralidad de características de amplicones en uno o más intervalos genómicos diferentes.

- 76. El método de la reivindicación 75, en donde al menos 100.000 amplicones se forman en el paso de amplificación.
- 77. El método de la reivindicación 75 o 76, en donde el cáncer es cáncer Etapa I.
- 78. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 75 a 77, en donde el cáncer es un cáncer de hígado, un cáncer de ovario, un cáncer esofágico, a cáncer de estómago, a cáncer pancreático, a cáncer colorrectal, a cáncer de pulmón, a cáncer de mama, o un cáncer de próstata.
- 79. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 75-78, que comprende además determinar la presencia de aneuploidía cuando la pluralidad de características de amplicones en un primer intervalo genómico es diferente de la pluralidad de características de amplicones en uno o más intervalos genómicos diferentes.
- 80. Un método *in vitro* para detectar aneuploidía en una muestra que comprende ADN de entrada baja, utilizando cualquiera de los métodos descritos en la presente.
- 81. El método de la reivindicación 80, en donde la muestra comprende alrededor de 0,01 picogramo (pg) a 500 pg de ADN.
- 82. El método de la reivindicación 80 o 81, en donde la muestra es una muestra biológica de un sujeto.
- 83. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 80-82, en donde la muestra comprende una muestra líquida, una muestra de sangre, una muestra de ADN sin células (una muestra de ADN tumoral circulante), una muestra de plasma, una muestra de suero; o una muestra de tejido.

84. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 80-82, en donde la muestra comprende células y ADN sin células.
85. Un método *in vitro* para identificar o distinguir una muestra utilizando cualquiera de los métodos descritos en la presente.
86. El método de la reivindicación 85, en donde la primera muestra, de un sujeto, se distingue de una segunda muestra de un segundo sujeto.
87. El método de la reivindicación 85 en donde la muestra se identifica por ser de un sujeto basado en un polimorfismo.
88. El método de la reivindicación 87, en donde el polimorfismo, por ejemplo, polimorfismos comunes, está presente en un elemento repetitivo como se describe en la presente.