

REIVINDICACIONES

1. Un método de diagnóstico de enfermedades o trastornos hepáticos en un sujeto, caracterizado porque comprende:

aislar ADN libre de células (ADNlc) circulante de un sujeto;

5 realizar la secuenciación del genoma completo de moléculas de ADNlc para generar bibliotecas genómicas y perfiles de fragmentación;

comparar los perfiles de fragmentación con los de sujetos sanos, y

diagnosticar si el sujeto tiene una enfermedad o trastorno hepático.

10 2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los perfiles de fragmentación son consistentes para sujetos sin cáncer.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los perfiles de fragmentación son altamente variables para sujetos con cáncer hepático.

15 4. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende además identificar los orígenes celulares de los perfiles de fragmentación del ADNlc.

5. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque identificar los orígenes celulares de los perfiles de fragmentación del ADNlc comprende comparar los perfiles del fragmentoma del genoma completo con la captura de la conformación cromosómica de secuenciación de alto rendimiento (Hi-C).

20 6. El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque los orígenes celulares de los perfiles de fragmentación del ADNlc de sujetos sanos se correlacionan con las células linfoblastoides como origen celular.

25 7. El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque los orígenes celulares de los perfiles de fragmentación del ADNlc de los sujetos con cáncer hepático se correlacionan con los perfiles de fragmentación del ADNlc de los compartimentos de cromatina de las células de sangre periférica.

8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

caracterizado porque comprende además determinar si los perfiles de fragmentación del ADNlc se correlacionan con una alteración de la unión al ADN de los factores de transcripción.

5 9. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque los sitios de unión al ADN del factor de transcripción se determinan al calcular la cobertura agregada del ADNlc en todos los sitios de unión al ADN del factor de transcripción identificados en comparación con la cobertura genómica adyacente general para producir una única métrica para cada factor de transcripción por muestra.

10 10. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque los sitios de unión al ADN del factor de transcripción identificados en sujetos con cáncer hepático se comparan con los sitios de unión al ADN del factor de transcripción en sujetos sanos.

11. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque los perfiles de fragmentación del ADNlc de los sujetos con cáncer hepático se correlacionan con la alteración de la unión al ADN de los factores de transcripción.

15 12. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque comprende además determinar ganancias o pérdidas cromosómicas en sujetos con cáncer hepático en comparación con sujetos sanos.

20 13. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque comprende además un modelo de aprendizaje automático para determinar los cambios en los perfiles de fragmentación del ADNlc que clasifica al sujeto como paciente de cáncer basado en el perfil de fragmentación del ADNlc para el sujeto.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el modelo de aprendizaje automático genera una puntuación para cada sujeto basada en una combinación de perfiles de fragmentación regional y a gran escala.

25 15. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la puntuación generada es el diagnóstico de las etapas del cáncer hepático.

16. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque comprende además administrar un tratamiento contra el cáncer al sujeto al que se le ha diagnosticado una enfermedad o trastorno hepático.

30 17. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el tratamiento del cáncer comprende: cirugía, quimioterapia adyuvante, quimioterapia

neoadyuvante, radioterapia, terapia hormonal, terapia citotóxica, inmunoterapia, terapia de células T adoptivas, terapia dirigida y combinaciones de las mismas.

18. Un método de diagnóstico del cáncer hepático, caracterizado porque comprende:

5 aislar ADN libre de células (ADNlc) circulante a partir de una muestra biológica y realizar la secuenciación del genoma completo de moléculas de ADNlc para generar bibliotecas genómicas y perfiles de fragmentación;

 identificar los orígenes celulares de los perfiles de fragmentación del ADNlc que comprende comparar los perfiles del fragmentoma del genoma completo con la captura de la conformación cromosómica (Hi-C) de secuenciación de alto rendimiento;

10 correlacionar los perfiles de fragmentación del ADNlc con la alteración de la unión al ADN de los factores de transcripción;

 determinar las ganancias o pérdidas cromosómicas en sujetos con cáncer hepático en comparación con sujetos sanos;

15 ejecutar un modelo de aprendizaje automático para determinar los cambios en los perfiles de fragmentación del ADNlc que clasifica al sujeto como paciente de cáncer basado en el perfil de fragmentación del ADNlc para el sujeto; por lo mismo,

 diagnosticar cáncer hepático en el sujeto y administrar un tratamiento contra el cáncer al sujeto diagnosticado.

20 19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque los orígenes celulares de los perfiles de fragmentación del ADNlc de sujetos sanos se correlacionan con las células linfoblastoides como origen celular.

25 20. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque los orígenes celulares de los perfiles de fragmentación del ADNlc de los sujetos con cáncer hepático se correlacionan con los perfiles de fragmentación del ADNlc de los compartimentos de cromatina de las células de sangre periférica.

21. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, caracterizado porque los sitios de unión al ADN del factor de transcripción se determinan al calcular la cobertura agregada del ADNlc en todos los sitios de unión al ADN del factor de transcripción identificados en comparación con la cobertura genómica adyacente general para

producir una única métrica para cada factor de transcripción por muestra.

22. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque los sitios de unión al ADN del factor de transcripción identificados en sujetos con cáncer hepático se comparan con los sitios de unión al ADN del factor de transcripción en sujetos sanos.

5 23. El método de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque los perfiles de fragmentación del ADNlc de los sujetos con cáncer hepático se correlacionan con la alteración de la unión al ADN de los factores de transcripción.

10 24. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, caracterizado porque el modelo de aprendizaje automático genera una puntuación para cada sujeto basado en una combinación de perfiles de fragmentación regional y a gran escala.

25. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la puntuación generada es el diagnóstico de las etapas del cáncer hepático.

26. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la puntuación generada es el diagnóstico de carcinoma hepatocelular (HCC).

15 27. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la puntuación generada es diferencialmente el diagnóstico de enfermedad hepática que comprende cirrosis.

20 28. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 27, caracterizado porque el tratamiento comprende: cirugía, quimioterapia adyuvante, quimioterapia neoadyuvante, radioterapia, terapia hormonal, terapia citotóxica, inmunoterapia, terapia de células T adoptivas, terapia dirigida y combinaciones de las mismas.