Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

P-2021/37178

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0017009**
Solicitud de patente a nombre de **THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY**, domiciliada en Maryland, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **4123** notificado mediante notificación electrónica el 28 de marzo de 2025, relacionado con el segundo concepto técnico de fondo, y para el cual solicité prórroga el 18 de junio de 2025, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio y a la descripción

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de diecisiete (17) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

Las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio se resumen a continuación:

- En la reivindicación 1:
  - Se indicó que el par de cebadores amplifica de 50.000 a 1.000.000 de amplicones únicos que comprenden elementos de nucleótidos intercalados cortos (SINE) y que tienen un tamaño promedio de 10 a 110 pares de bases. Esta modificación encuentra sustento en la página 4, líneas 26 a 28 y en la página 63, líneas 14 a 18 de la descripción.
  - Se eliminó la expresión *"una porción de"* de la etapa b).

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

- Se indicó en el paso d) que los intervalos genómicos comprenden de 100.000 a 125.000.000 nucleótidos. Esta modificación encuentra sustento en la página 66, líneas 20 y 21 de la descripción.
- Se incluyó una nueva etapa f) en la que se agrupan los intervalos genómicos en agrupamientos y se especificó en la antigua etapa f) (ahora etapa g) que se comparan los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en los intervalos genómicos en un agrupamiento con los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en intervalos genómicos en uno o más agrupamientos diferentes. Esta modificación encuentra sustento en las antiguas reivindicaciones 9 y 10 y en la página 12, líneas 16 a 28.
- Se especificó que la presencia de aneuploidía en el genoma de un mamífero se identifica cuando los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en los intervalos genómicos en una pluralidad de agrupamientos en un brazo de cromosoma están fuera del límite esperado para los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en los intervalos genómicos en uno o más agrupamientos diferentes. Esta modificación encuentra sustento desde la página 93, línea 31 hasta la página 94, línea 14.
- Se indicó que el método detecta aneuploidía en una muestra que comprende de 3 picogramos a 500 picogramos de ADN. Esta modificación encuentra sustento en la página 54, líneas 15 a 19 de la descripción.

- Se incluyeron las nuevas reivindicaciones 4 a 6 dirigidas a tipos de muestras que encuentran soporte en la página 7, líneas 3 a 11 de la descripción.
- Se eliminaron las referencias a 80% de identidad y a 85% de identidad de la antigua 7 (reivindicación reenumerada 9).
- Se limitaron los porcentajes de identidad de la antigua reivindicación 14 (reivindicación reenumerada 13) a un 90% o más.
- Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 4, 8 a 10, 15 y 18.
- La numeración y dependencias se han ajustado de conformidad con los cambios antes descritos.

Adicionalmente, se ha modificado la descripción para corregir la traducción al español de las expresiones *"expected bound"* y *"statistically expected bound"* presentes en la página 94 de la solicitud internacional PCT/US2020/033209. De esta manera, la página 94 de la descripción en español ahora hace referencia a *"límite esperado"* y *"límite estadísticamente esperado"*.

El solicitante se permite manifestar que las modificaciones realizadas en esta oportunidad se realizan sin que por ello deba interpretarse que acepta alguna de las

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

objeciones establecidas en el oficio de la providencia y sin perjuicio o renuncia de los derechos del solicitante de buscar la protección de la materia allí contenida mediante las correspondientes solicitudes divisionales.

Asimismo, el solicitante se permite manifestar que las modificaciones presentadas en esta oportunidad no implican una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por lo que es posible afirmar que el nuevo capítulo reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se anexa el comprobante de pago correspondiente a la tasa de modificación, según lo establecido en la Resolución No. 59669 de 2020.

Me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas menor que el previamente estudiado por ese Despacho.

3. Claridad, concisión y soporte de nuevas reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud.

Con respecto a las objeciones puntuales del examinador se presentan las siguientes aclaraciones:

3.1 El Examinador señala que la reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque no incluye todas las condiciones esenciales para la reproducción del método, ya que el paso de amplificación se refiere a un par de cebadores que pretenden caracterizarse mediante resultados a alcanzar; los pasos b) y c) se refieren a amplicones o a *"una porción"* que no son definidos estructuralmente por sus secuencias de nucleótidos, además *"porción"* es un término no limitativo e impide establecer

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

> la estructura particular determinante de la secuencia; no se suministra el genoma de referencia; el paso d) se refiere a *"intervalos genómicos"* que no son definidos por posiciones específicas sobre secuencias de referencia y/o por las distancias contempladas; los pasos e) y f) refieren *"conteos de lectura"* de intervalos genómicos que no se definen por una distancia particular.

El solicitante manifiesta su desacuerdo. En cuanto a las objeciones respecto a los amplicones, se indica que éstos comprenden SINE y tienen un tamaño medio de entre 10 y 110 pares de bases. Por lo tanto, los amplicones amplificados por el par de cebadores se definen al menos por su tamaño medio. Además, se ha eliminado el término *"porción"*.

En cuanto a las objeciones del examinador a los pasos d), e) y f), la reivindicación 1 se ha modificado para indicar en el paso d) que los intervalos genómicos comprenden entre 100.000 y 125.000.000 nucleótidos. De esta manera, los conteos de lectura de los pasos e) y f) (por ejemplo, los conteos de lectura de las secuencias de amplicones mapeadas a los intervalos genómicos) también se describen adecuadamente.

En relación con la afirmación del examinador de que los cebadores no están suficientemente definidos desde el punto de vista estructural, el solicitante sostiene que la reivindicación 1 establece que el par de cebadores comprende un cebador directo que incluye una secuencia de cebador universal y una secuencia de amplificación, y un cebador inverso que incluye una secuencia de cebador universal y una secuencia de amplificación. Por lo tanto, el par de cebadores sí se define por sus características estructurales.

Además, estas características estructurales son comunes a cada par de cebadores descritos en la tabla 2 de la descripción, y cada uno de estos 7 pares logró la amplificación de entre 50.000 y 1.000.000 de amplicones únicos con un tamaño medio de entre 10 y 110 pares de bases, tal y como ahora se describe en la reivindicación 1.

Las páginas 91 y 92 de la descripción enseñan que:

> *Bowtie2 se utilizó para alinear las lecturas de las amplicones generados* ***con cada uno de los 7 pares de cebadores*** *al ensamblaje de genoma de referencia humano GRC37 (Langmead y colaboradores 2012). Con el par de cebadores 1 (el cebador que tiene SEQ ID NO: 1 y el cebador que tiene SEQ ID NO: 10), un promedio de 51,1% de las lecturas totales se podría alinear individualmente y el*

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

tamaño del amplicón promedio fue 88pb (Figura 1A). Los tamaños de los amplicones mostrados en la Figura 1A incluyen 45pb de cebadores. Por ejemplo, cuando no se incluyen los cebadores, los amplicones tienen un tamaño promedio de ~43 pares de base (Figura 1B). El par de cebadores 1 fue teóricamente capaz de amplificar hasta 745.184 elementos repetitivos que se pueden alinear individualmente, pero ***la muestra promedio contuvo un promedio de 350.000 elementos repetitivos, ver Figura 1C****.*

Cualquier requisito de limitaciones estructurales adicionales, por ejemplo, restringir los pares de cebadores a las secuencias específicas de SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 10, no es razonable, dado que en la presente solicitud se demuestra que numerosos pares de cebadores **más allá de estas secuencias específicas realizan eficazmente el método reivindicado**.

Además, la reivindicación 1 se ha modificado para incluir un paso de agrupación de los intervalos genómicos en agrupamientos, y el paso g) menciona que la presencia de aneuploidía en el genoma de un mamífero se identifica cuando los conteos de lectura de las secuencias de amplicones en los intervalos genómicos en una pluralidad de agrupamientos en un brazo de cromosoma están fuera del límite esperado para los conteos de lectura de las secuencias de amplicones en los intervalos genómicos en uno o más agrupamientos diferentes.

En consecuencia, la reivindicación 1 recita pasos y análisis específicos que pueden replicarse para detectar la presencia de aneuploidía en el genoma de un mamífero. Por lo tanto, se solicita dar por superadas las objeciones en este aspecto.

3.2 El Examinador considera que la reivindicación 1 no se encuentra sustentada en la descripción porque, menciona que el cebador inverso comprende una secuencia de cebador universal (UPS) y una secuencia de amplificación, pero, la descripción no refiere que dicho cebador inverso comprenda una secuencia UPS.

El Solicitante manifiesta su desacuerdo. En este sentido se hace referencia a la tabla 2, que muestra que cada cebador inverso (por ejemplo, cada una de las SEQ ID NO: 10-19) contiene la misma extensión de nucleótidos que se muestra en minúsculas y una extensión única de nucleótidos que se muestra en mayúsculas. La persona versada en la materia comprendería que la extensión de nucleótidos iguales en minúsculas

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

representa la secuencia de cebador universal del cebador inverso, que es común a todos los cebadores inversos de la tabla 2.

En vista de lo anterior, se solicita dar por superadas las objeciones en este aspecto.

3.3 El Examinador asegura que la reivindicación 1 no se encuentra sustentada en la descripción porque, menciona que, el método detecta aneuploidía en una muestra que comprende de 0.01 picogramos a 500 picogramos de ADN, pero, no existe evidencia de un método funcional que contemple cantidades tan bajas como 0.01 picogramos.

El Solicitante manifiesta su desacuerdo. No obstante, con el fin de agilizar el trámite, se ha modificado la reivindicación 1 para indicar que la muestra comprende entre 3 y 500 picogramos de ADN, lo cual el examinador asegura si está sustentado (página 6 del Oficio No. 4123).

Por lo tanto, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

3.4 El Examinador afirma que las reivindicaciones 7, 14, 15, 16, 18 y 19 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a los cebadores, pero, mencionan que tienen 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% o más de identidad con secuencias de referencia, siendo que, la solicitud no ha explorado todas las posibles moléculas dentro de los porcentajes señalados. Además, la SEQ ID NO: 1 es un oligonucleótido degenerado de 57 pares de bases que comprende una extensión intermedia de 16 nucleótidos universales, lo que hace aún más imprecisa la determinación de todas las posibles secuencias con hasta 80% de identidad.

El solicitante manifiesta su desacuerdo. No obstante, para agilizar el trámite, ha modificado las antiguas reivindicaciones 7 y 14 (reivindicaciones reenumeradas 9 y 13) para indicar que el primer cebador comprende una secuencia con un 90 % o más de identidad con SEQ ID NO: 1 y el segundo cebador comprende una secuencia con un 90 % o más de identidad con SEQ ID NO: 10, lo que está plenamente soportado al menos por los cebadores de la tabla 2, cada uno de los cuales se ha probado y demostrado que logra los efectos técnicos mencionados en la reivindicación 1 en cuanto al número y tamaño de los amplicones producidos.

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

De igual manera, se reitera que los ácidos nucleicos degenerados en la SEQ ID NO: 1 corresponden a la secuencia de identificador única (UID), que la descripción enseña que puede comprender de 16 a 20 bases degeneradas y es distinta de la secuencia de amplificación del cebador. Por ejemplo, la página 56 de la descripción enseña que: *"En algunas formas de realización, el primer cebador comprende del extremo 5' a 3': una secuencia de cebador universal (UPS), una secuencia de ADN de identificador única (UID), y una secuencia de amplificación"*. Esto se evidencia además en la Tabla 2, que muestra claramente que todos los cebadores directos (SEQ ID NO: 1-SEQ ID NO: 9) contienen una secuencia de cebador universal, una secuencia de UID degenerada y diferentes secuencias de amplificación.

En consecuencia, la persona versada en la materia entendería cómo alinear correctamente una secuencia dada con SEQ ID NO: 1, determinar qué bases en la secuencia dada corresponden a las bases degeneradas de SEQ ID NO: 1 (y por lo tanto no contribuyen a los cambios en el cálculo del porcentaje de identidad ya que cualquier base puede existir dentro de esos límites), y determinar si una secuencia dada tiene un % de identidad dado (por ejemplo, 90% de identidad) en relación con la secuencia de ácido nucleico proporcionada por la SEQ ID NO: 1.

En vista de lo anterior, se solicita dar por superadas las objeciones en este aspecto.

3.5 El Examinador considera que las reivindicaciones 8 y 12 no son claras porque, se refieren a los intervalos genómicos o a los agrupamientos de estos que corresponden a características esenciales que deberían estar incluidas en la reivindicación independiente, además refieren un rango de *"100.000 a 750.000 nucleótidos"* o mencionan *"doscientos intervalos genómicos"* y dichas expresiones son imprecisas y ambiguas pues no se suministra una posición de referencia ni un genoma particular para la ubicación.

El Solicitante manifiesta su desacuerdo. No obstante, con el fin de agilizar el trámite, ha eliminado la antigua reivindicación 8 y ha especificado en la reivindicación 1 que los intervalos genómicos comprenden entre 100.000 y 125.000.000 nucleótidos. De esta manera, los agrupamientos a los que se hace referencia en la antigua reivindicación 11 (reivindicación reenumerada 10) comprenden doscientos intervalos genómicos de acuerdo con lo definido en la reivindicación 1.

De igual manera, se señala que la reivindicación 1 modificada contiene las características esenciales del método reclamado, es decir, aquellas que resuelven el

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

problema técnico, definen la invención y la diferencian del estado de la técnica. En consecuencia, no es necesario incluir características adicionales en la reivindicación 1.

Finalmente, se señala que la antigua reivindicación 12 no hace referencia a intervalos genómicos ni a agrupamientos.

En vista de lo anterior, se solicita dar por superadas las objeciones en este aspecto.

3.6 El Examinador asegura que la reivindicación 9 no es clara porque, se refiere a *"características de amplicon compartidas"* que es una expresión ambigua e impide establecer el parámetro a cuantificar y/o comparar.

El Solicitante manifiesta su desacuerdo. No obstante, con el fin de agilizar el trámite, ha eliminado la antigua reivindicación 9.

Por lo tanto, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

3.7 El Examinador señala que la reivindicación 10 no es clara porque, se refiere a *"agrupamientos"* y dicho término impide precisar el parámetro o carácter a evaluar o determinar.

El solicitante manifiesta su desacuerdo. La persona versada en la materia entendería el significado del término *"agrupamientos"* tal y como se menciona en las reivindicaciones y se describe a lo largo de la solicitud. Específicamente, la descripción enseña en las páginas 93 y 94 que:

> *En las muestras euploides, el número de lecturas dentro de cada intervalo genómico de 500-kb debe rastrearse con el número de lecturas en ciertas otras regiones genómicas.* ***Los intervalos genómicos que se rastrean conjuntamente lo hacen porque los amplicones dentro de ellos se amplifican a grados similares. En este punto, estas regiones genómicas que se rastrean conjuntamente son llamadas "agrupamientos".*** *Es posible identificar agrupamientos de datos de secuenciación den las muestras euploides. En una muestra de prueba, se determina si el número de lecturas en cada intervalo genómico en cada agrupamiento predefinido está dentro del límite esperado de los otros agrupamientos de esa misma muestra. Si las lecturas dentro de un intervalo genómico están fuera del límite estadísticamente*

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

esperado, y hay muchos extraños en el mismo brazo cromosómico, entonces ese brazo cromosómico se clasifica como aneuploidía.

Adicionalmente, la solicitud revela en la página 66 que los *"agrupamientos de intervalos genómicos se forman utilizando cualquier método apropiado conocido en la técnica"*, lo que demuestra aún más que dicho término y los métodos adecuados para dicha agrupación serían conocidos por las personas versadas en la materia.

En vista de lo anterior, se solicita dar por superadas las objeciones en este aspecto.

4. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

El Examinador asegura que las reivindicaciones no incluyen todas las condiciones y elementos necesarios para la reproducción de los métodos reclamados y, asegura que la solicitud solo proporciona evidencia para el uso de cebadores de SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 10, la secuenciación mediante técnicas RealSeqS, la normalización de los amplicones mediante análisis de componentes principales para determinar los intervalos genómicos de interés y el análisis de los amplicones seleccionados con el algoritmo WALDO, que emplea intervalos genómicos de 500 kb y los compara con los conteos de lectura de otros intervalos genómicos.

El Solicitante manifiesta su desacuerdo. En primer lugar, la eficacia del método reivindicado **no se limita** a los cebadores específicos de SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 10.

La presente solicitud demuestra que se diseñaron, probaron y demostraron numerosos pares de cebadores que comprenden un cebador directo que comprende un UPS y una secuencia de amplificación y un cebador inverso que comprende un UPS y una secuencia de amplificación para amplificar entre 50.000 y 1.000.000 de amplicones únicos que comprenden SINE y que tienen un tamaño medio de entre 10 y 110 pares de bases, tal y como se reclama en la reivindicación 1. De hecho, cada par de cebadores de la tabla 2 logró este efecto. Por lo tanto, la persona versada en la materia puede utilizar muchos

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

pares de cebadores diferentes, además de los de SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 10, para poner en práctica el método de la reivindicación 1.

Adicionalmente, la reivindicación 1 se ha modificado para indicar que los intervalos genómicos comprenden de 100.000 a 125.000.000 nucleótidos, describiendo así claramente los intervalos genómicos adecuados que pueden utilizarse para llevar a cabo el método, y se ha modificado para indicar que el método detecta la aneuploidía en una muestra que comprende de 3 picogramos a 500 picogramos de ADN, una cantidad de ADN de entrada que se ha demostrado en el presente caso que es suficiente para detectar la aneuploidía.

De igual manera, la reivindicación 1 se ha modificado para incluir los pasos de agrupación de los intervalos genómicos en agrupamientos, y para indicar que la presencia de aneuploidía en el genoma de un mamífero se identifica cuando los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en los intervalos genómicos en una pluralidad de agrupamientos en un brazo de cromosoma están fuera del límite esperado para los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en los intervalos genómicos en uno o más agrupamientos diferentes.

Dichos pasos se describen detalladamente en la descripción, lo que proporciona una amplia orientación a la persona versada en la materia para poner en práctica el método. Por ejemplo, la persona versada en la materia que lea la descripción comprendería que el límite esperado se establecería utilizando una variedad de métodos adecuados descritos en la solicitud.

Específicamente, la descripción enseña en las páginas 93 y 94 que:

> *En las muestras euploides, el número de lecturas dentro de cada intervalo genómico de 500-kb debe rastrearse con el número de lecturas en ciertas otras regiones genómicas. Los intervalos genómicos que se rastrean conjuntamente lo hacen porque los amplicones dentro de ellos se amplifican a grados similares. En este punto, estas regiones genómicas que se rastrean conjuntamente son llamadas "agrupamientos". Es posible identificar agrupamientos de datos de secuenciación den las muestras euploides.* ***En una muestra de prueba, se determina si el número de lecturas en cada intervalo genómico en cada agrupamiento predefinido está dentro del límite esperado de los otros agrupamientos de esa misma muestra. Si las lecturas dentro de un intervalo genómico están fuera del límite estadísticamente esperado, y***

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

> ***hay muchos extraños en el mismo brazo cromosómico, entonces ese brazo cromosómico se clasifica como aneuploidía.***

Por lo tanto, el límite esperado para un intervalo genómico determinado se determina en función del número de lecturas en los intervalos genómicos de los grupos dentro de una muestra. El experto en la materia estaría familiarizado y sería capaz de llevar a cabo diversos métodos mediante los cuales se podría establecer un límite esperado sin necesidad de una descripción u orientación adicional. Aunque no es necesario para que una persona versada en la materia pueda llevarlo a cabo, en la presente solicitud se describen adecuadamente diversas metodologías para realizar esta determinación. Por ejemplo, en la página 94 de la descripción se indica que:

> *La base estadística de esta prueba se describe en cualquier parte (por ejemplo, Douville y colaboradores PNAS 201 115(8):1871-1876). En resumen, aunque el número de lecturas no se distribuye aleatoriamente a través del genoma,* ***la distribución de las lecturas escaladas dentro de cada agrupamiento es alrededor de normal****. Una propiedad conveniente de las distribuciones normales es que la suma de múltiples distribuciones normales también es una distribución normal.* ***De esta manera, es posible calcular la media teórica y la varianza de las lecturas resumidas en cada brazo cromosómico simplemente al asumir las medias y varianzas de todos los agrupamientos representados en ese brazo cromosómico.***

Como tal, la solicitud describe claramente la agrupación de intervalos genómicos en agrupamientos y la determinación de si los conteos de lecturas dentro de los intervalos genómicos en un agrupamiento se encuentran dentro del límite esperado de los conteos de lecturas dentro de los intervalos genómicos en otros agrupamientos. Además, la presente solicitud revela que el número de lecturas dentro de cada agrupamiento sigue una distribución aproximadamente normal.

Por lo tanto, la persona versada en la materia comprenderá que un método adecuado para evaluar la aneuploidía de acuerdo con el método de la reivindicación 1 consiste en determinar la media y la varianza del número de lecturas en los intervalos genómicos de cada grupo y determinar si el número de lecturas en los intervalos genómicos de un grupo determinado se encuentra fuera de los límites esperados de esta distribución aproximadamente normal. Hacerlo está dentro del alcance de las capacidades de una persona con conocimientos medios en la materia.

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

Aunque el método descrito anteriormente, que utiliza la distribución aproximadamente normal de las lecturas dentro de cada agrupamiento, es un método posible para determinar un límite esperado para un intervalo genómico dado, no es el único método posible. Por ejemplo, la solicitud describe además otro método ejemplar para determinar si los conteos de lecturas de secuencias de amplicones en intervalos genómicos en agrupamientos en un brazo cromosómico se encuentran fuera del límite esperado, que implica un cálculo de la puntuación Z. Por ejemplo, las páginas 68 y 69 de la descripción recitan que:

> *En algunas formas de realización, se utilizan métodos y materiales descritos en la presente para detectar aneuploidías en un genoma de mamífero. Por ejemplo, se puede secuenciar una pluralidad de amplicones obtenidos de una muestra obtenida de un mamífero, las lecturas de secuenciación se pueden agrupar en agrupamientos de intervalos genómicos, se pueden calcular las sumas de las distribuciones de las lecturas de secuenciación en cada intervalo genómico, una puntuación Z de un brazo de cromosoma y se puede identificar la presencia o ausencia de una aneuploidía en el genoma del mamífero … La presencia de una aneuploidía en el genoma del mamífero se puede identificar en el genoma del mamífero cuando la puntuación Z está fuera de un umbral de significancia predeterminado, y la ausencia de una aneuploidía en el genoma del mamífero se puede identificar en el genoma del mamífero cuando la puntuación Z está dentro de un umbral de significancia predeterminado. El umbral predeterminado puede corresponder a la confianza en la prueba y el número aceptable de falsos positivos. Por ejemplo, un umbral de significancia puede ser ± 1,96, ± 3, o ± 5.*

La solicitud proporciona además ecuaciones ejemplares que pueden aplicarse en dicho cálculo de la puntuación Z, lo que permite claramente a la persona versada en la materia realizar dicho cálculo y evaluar la aneuploidía de acuerdo con el método reclamado. En las páginas 68 y 69, se recogen ecuaciones ejemplares para sumar las distribuciones de las lecturas de secuenciación en cada intervalo genómico y calcular una puntuación Z para evaluar la aneuploidía.

En vista de lo anterior, queda claro que la solicitud proporciona una amplia orientación amplia a la persona versada en la materia para poner en práctica el método para detectar la presencia de aneuploidía en el genoma de un mamífero, incluyendo el suministro de numerosos pares de cebadores adecuados, un tamaño adecuado para los intervalos genómicos, características adecuadas de los amplicones para la agrupación y análisis estadísticos ejemplares para detectar la aneuploidía.

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

De esta manera, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

5. Nivel Inventivo

El examinador afirma en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 20 carecerían de nivel inventivo a la luz de las enseñas de los documentos WO2019067092 (**D1**) y WO2013148496 (**D2**).

El Examinador considera que la diferencia entre la invención de la reivindicación 1 y el método de la reivindicación D1 radica en que el método de la solicitud comprende una muestra de ADN de entre 0,01 picogramos y 500 picogramos de ADN.

Sin embargo, el Examinador considera que la evidencia técnica presentada en la descripción no puede asociarse a dicha diferencia, ya que (i) la solicitud solo presenta evidencia de un método que comprende al menos 3 picogramos de ADN y (ii) no todos los pasos y condiciones esenciales para la reproducción del método están incluidos en la reivindicación 1 (secuencias de los cebadores, tamaños de los intervalos genómicos amplificados y las pruebas estadísticas y/o niveles de significación que determinan la detección de aneuploidía).

Además, el Examinador afirma que D2 ya divulga que la cantidad de muestra de ADN utilizada en cada experimento es de 33 ng (página 9, párrafo [34]), las SEQ ID NO: 1 y 2 para el primer y segundo par de cebadores (página 20, reivindicación 10) y un método para seleccionar pares de cebadores para detectar aneuploidía que comprende identificar qué pares de cebadores son complementarios a una pluralidad de segmentos separados por entre 3 y 10.000 nucleótidos de una secuencia que se va a intervenir presente en al menos tres cromosomas del genoma humano (página 4, párrafo [12]).

Por otro lado, la diferencia entre la invención de la reivindicación 14 y los cebadores de D1 consiste en que los cebadores de la solicitud comprenden un primer cebador con una identidad del 80 % o más con la SEQ ID NO: 1 y un segundo cebador con una identidad del 80 % o más con la SEQ ID NO: 10.

Sin embargo, el Examinador considera que no existe evidencia de un efecto técnico asociado a dicha diferencia, ya que la solicitud no demuestra la amplificación de

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

secuencias con ningún par de cebadores posible con hasta un 80 % de identidad con las secuencias indicadas.

Asimismo, el Examinador afirma que D2 ya divulga las SEQ ID NO: 1 y 2 para el primer y segundo par de cebadores (página 20, reivindicación 10) y un método para seleccionar pares de cebadores para detectar aneuploidía, que comprende la identificación de los pares de cebadores complementarios a una pluralidad de segmentos separados por entre 3 y 10 000 nucleótidos de una secuencia a intervenir presente en al menos tres cromosomas del genoma humano (página 4, párrafo [12]).

Finalmente, el Examinador considera que las reivindicaciones dependientes 2 a 13 y 15 a 20 no mencionan ninguna característica que proporcione un nivel inventivo a las reivindicaciones independientes.

En este sentido, me refiero a las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que "*se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*".

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo.

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues, tal como se mostrará más adelante, las características técnicas mencionadas en las nuevas reivindicaciones no pueden derivarse de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica representadas en los documentos D1 y D2, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

En primer lugar, la reivindicación 1 ha sido modificada y especifica que el método *in vitro* de prueba para la presencia de aneuploidía en un genoma de un mamífero comprende las siguientes etapas y condiciones:

> a) amplificar secuencias cromosómicas en una muestra de ADN con un par individual de cebadores complementarios a las secuencias cromosómicas para formar amplicones, en donde el par de cebadores comprende un cebador directo

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

que comprende una secuencia de cebador universal (UPS) y una secuencia de amplificación y un cebador inverso que comprende una secuencia de cebador universal (UPS) y una secuencia de amplificación,
en donde el par de cebadores amplifica de 50.000 a 1.000.000 de amplicones únicos que comprenden elementos de nucleótidos intercalados cortos (SINE), en donde dichos amplicones tienen un tamaño promedio de 10-110 pares de bases, y
en donde los amplicones comprenden secuencias de cromosomas diferentes;
b) determinar la secuencia de ácido nucleico de los amplicones para generar secuencias de amplicón;
c) mapear las secuencias de amplicón a un genoma de referencia;
d) dividir las secuencias de amplicón en intervalos genómicos que comprenden 100.000 a 125.000.000 nucleótidos;
e) cuantificar conteos de lectura para las secuencias de amplicón mapeadas a los intervalos genómicos;
f) agrupar los intervalos genómicos en agrupamientos; y
g) comparar los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en los intervalos genómicos en un agrupamiento con los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en intervalos genómicos en uno o más agrupamientos diferentes;
probando de esa manera la presencia de aneuploidía en el genoma del mamífero,
en donde la presencia de aneuploidía en el genoma de un mamífero se identifica cuando los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en los intervalos genómicos en una pluralidad de agrupamientos en un brazo de cromosoma están fuera del límite esperado para los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en los intervalos genómicos en uno o más agrupamientos diferentes,
en donde el método detecta aneuploidía en una muestra que comprende de 3 picogramos a 500 picogramos de ADN.

Así, la reivindicación 1 especifica que el único par de cebadores amplifica entre 50.000 y 1.000.000 de amplicones únicos que comprenden SINE, en donde dicha pluralidad de amplicones tiene un tamaño medio de entre 10 y 110 pares de bases. Este número y tamaño de amplicones no se enseña ni se sugiere en D1, que amplifica 38 000 amplicones (véanse los párrafos [739] y [1108]).

Por su parte, el documento D2 divulga un par de cebadores FAST-1 que amplifica elementos nucleotídicos intercalados largos (LINE, véase el párrafo [0023]).

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

Por lo tanto, ni D1 ni D2, ya sea considerados por separado o en combinación, enseñan o sugieren el método reclamado.

Adicionalmente, el número y el tamaño de los amplicones mencionados en la reivindicación 1 contribuyen directamente a la increíble sensibilidad de detección de la aneuploidía que se consigue con el método reivindicado actualmente, incluso en muestras que contienen tan solo 3 picogramos de ADN (ejemplo 2) y muestras que han sido almacenadas durante 10 años (ejemplo 3).

El Examinador ha indicado que no hay pruebas de que el método pueda detectar la aneuploidía en muestras que contengan entre 0,01 pg y 2,9 pg de ADN y que *"no se incluyen todas las etapas y condiciones esenciales para la reproducción del proceso"*. Como se ha descrito anteriormente, la reivindicación 1 se ha modificado para incluir etapas y condiciones adicionales, así como para indicar que la muestra comprende de 3 picogramos a 500 picogramos de ADN. Por lo tanto, el alcance de la reivindicación es proporcional a las ventajas técnicas divulgadas en la solicitud.

El examinador reconoce que el par de cebadores mencionado en lo que ahora es la reivindicación 13 (antigua reivindicación 14) no se divulga en D1 ni en D2. Sin embargo, el examinador afirma que no hay ningún efecto técnico asociado a los cebadores que tienen el porcentaje de identidad mencionado con SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 10.

El solicitante manifiesta su desacuerdo. No obstante, la reivindicación 13 se ha modificado para indicar que el primer cebador comprende una secuencia que es idéntica en un 90 % o más a SEQ ID NO: 1 y un segundo cebador que es idéntico en un 90 % o más a SEQ ID NO: 10. Cada uno de los cebadores mencionados en la tabla 2, que tienen diferentes porcentajes de identidad con SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 10 en el rango ahora mencionado en la reivindicación 13, amplifica de 50.000 a 1.000.000 de amplicones únicos que comprenden SINE.

Adicionalmente, el número y el tamaño de los amplicones mencionados están asociados con el efecto técnico de la detección de la aneuploidía con una sensibilidad increíble, incluso en muestras de ADN de baja entrada (Ejemplo 2) y muestras almacenadas durante más de 10 años (Ejemplo 3).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características de la materia definida en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no están comprendidas ni se derivan de manera obvia o evidente a partir de

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

las enseñanzas de D1 y D2. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel Inventivo establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

i) Las modificaciones del nuevo pliego reivindicatorio se ajustan a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;

ii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486; y

iii) La invención reivindicada no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica por una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

- Descripción modificada.
- Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye diecisiete (17) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24



DETECCIÓN RÁPIDA DE ANEUPLOIDÍA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense No. de Serie 62/849.662, presentada el 17 de Mayo de 2019; Solicitud Provisional Estadounidense No. de Serie 62/905.327, presentada el 24 de Septiembre 2019 y Solicitud Provisional Estadounidense No. de Serie 62/971.050, presentada el 6 de Febrero de 2020. Las descripciones de las solicitudes anteriores se consideran parte de (y se incorporan por referencia en la presente) la descripción de esta solicitud.

DECLARACIÓN SOBRE EL FINANCIAMIENTO FEDERAL

Esta invención se llevó a cabo con el apoyo del gobierno bajo las subvenciones CA230691 y CA230400 otorgadas por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

ANTECEDENTES

1. Campo Técnico

Este documento proporciona métodos y materiales para identificar anomalías cromosómicas que se pueden utilizar en el diagnóstico de cáncer, pruebas prenatales no invasivas (NIPT), diagnóstico genético pre-implantación y evaluación de anomalías congénitas. Por ejemplo, este documento proporciona métodos y materiales para evaluar los datos de secuenciación para identificar un mamífero que tiene una enfermedad asociada con una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, cáncer o anomalía congénita). Adicional o alternativamente, este documento proporciona métodos y materiales para evaluar datos de secuenciación que se pueden utilizar en el diagnóstico de cáncer, pruebas prenatales no invasivas (NIPT), diagnóstico genético pre-implantacional y evaluación de anomalías congénitas.

2. Información de Respaldo

La aneuploidía se define como un número de cromosomas anormal. Fue la primera anomalía genética identificada en los cánceres (Boveri 2008 *Journal of cell science* 121 (Supplement 1): 1-84; and Nowell 1976 *Science* 194(4260):23-28), y se ha estimado que está presente en >90% de cánceres de la mayoría de tipos histopatológicos (Knouse y colaboradores 2017 *Annual Review of Cancer Biology* 1 :335-354). La aneuploidía en los cánceres primero se detectó por estudios cariotípicos, después se evaluó a través de

microarreglos, secuenciación de Sanger, y más recientemente, métodos de secuenciación masivamente paralelos (Wang y colaboradores 2002 *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99(25): 16156-16161). Los recientes métodos de secuenciación incluyen aquellos que emplean segmentación binaria circular, modelos de Markov ocultos, maximización de expectación y cambio medio (como revisado en (Zhao y colaboradores 2013 BMC *bioinformatics* 14(11):S1)). Además de su aplicación a los genomas del cáncer, estas tecnologías forman la base para la detección prenatal no invasiva de fetos con Síndrome de Downs y otras trisomías (Bianchi y colaboradores 2015 *JAMA* 314(2): 162-169; Zhao y colaboradores 2015 *Clinical chemistry* 61(4):608-616).

SUMARIO

La descripción se refiere a métodos y materiales para identificar una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidía). En algunas formas de realización, la descripción proporciona métodos y materiales para utilizar datos de secuenciación basados en amplicones para identificar un mamífero por tener una enfermedad o trastorno asociado con una o más anomalías cromosómicas. Por ejemplo, los métodos y materiales descritos en la presente se pueden aplicar a una muestra obtenida de un mamífero para identificar el mamífero por tener una o más anomalías cromosómicas. Por ejemplo, se puede identificar un mamífero por tener una enfermedad o trastorno basado, al menos en parte, en la presencia de una o más aneuploidías. En algunas formas de realización, se utiliza un par de cebadores individual para amplificar elementos genómicos por todo el genoma. Por ejemplo, un par de cebadores individual descrito en la presente se puede utilizar para amplificar ~1.000.000 elementos repetitivos únicos (por ejemplo, amplicones). En algunas formas de realización, elementos repetitivos únicos amplificados promedian menos de 100 pares de base (bp) en tamaño. En algunas formas de realización, un procedimiento (llamado WALDO para Within-Sample-Aneuploidía-DetectiOn) se puede utilizar para evaluar los datos o secuenciación obtenidos de amplicones para identificar la presencia de una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidía). Como se describe en la presente, la evaluación de aneuploidía en 1.348 muestras de plasma de personas sanas y 883 muestras de plasma de pacientes con cáncer detectó aneuploidía en 49% de las muestras de plasma de pacientes con cáncer.

En un aspecto, se proporciona en la presente un método para probar la presencia de aneuploidía en un genoma de un mamífero. El método 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;

determinar al menos una porción de la secuencia de ácido nucleico de uno más de la pluralidad de amplicones; mapear los amplicones secuenciados a un genoma de referencia; dividir la muestra de ADN en una pluralidad de intervalos genómicos; cuantificar una pluralidad de características para los amplicones mapeados a los intervalos genómicos; 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 en donde 100.000 amplicones se forman en el paso de amplificación (por ejemplo, la pluralidad de amplicones puede incluir ~745.000 amplicones).

En algunas formas de realización, el método se lleva a cabo in vitro. En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones comprende alrededor de 1.000.000 amplicones, por ejemplo, alrededor de 1.000.000-10.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-50.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-100.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-200.000 amplicones; alrededor de 1.000.000—300.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-400.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-500.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-600.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-700.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-800.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-900.000 amplicones; alrededor de 900.000-10.000 amplicones; alrededor de 800.000-10.000 amplicones; alrededor de 700.000-10.000 amplicones; alrededor de 600.000-10.000 amplicones; alrededor de 500.000-10.000 amplicones; alrededor de 400.000-10.000 amplicones; alrededor de 300.000-10.000 amplicones; alrededor de 200.000-10.000 amplicones; alrededor de 100.000-10.000 amplicones o alrededor de 50.000-10.000 amplicones.

En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones comprende alrededor de 50.000 amplicones; alrededor de 100.000 amplicones; alrededor de 150.000 amplicones; alrededor de 200.000 amplicones; alrededor de 250.000 amplicones; alrededor de 300.000 amplicones; alrededor de 350.000 amplicones; alrededor de 400.000 amplicones; alrededor de 450.000 amplicones; alrededor de 500.000 amplicones; alrededor de 550.000 amplicones; alrededor de 600.000 amplicones; alrededor de 650.000 amplicones; alrededor de 700.000 amplicones; alrededor de 750.000 amplicones; alrededor de 800.000 amplicones; alrededor de 850.000 amplicones; alrededor de 900.000 amplicones; alrededor de 950.000 amplicones; o alrededor de 1.000.000 amplicones.

En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones comprende alrededor de 750.000 amplicones.

En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones comprende alrededor de 350.000 amplicones.

En algunas formas de realización, el número de elementos repetitivos, por ejemplo,

amplicones, amplificados por el par de cebadores individual descrito en la presente es una función de: el número de elementos repetitivos presentes en una muestra y/o la longitud de un elemento repetitivo presente en una muestra. Por ejemplo, en algunas muestras, el número de elementos repetitivos, por ejemplo, amplicones, que se pueden detectar con el par de cebadores individual es alrededor de ~750.000 amplicones. En algunas formas de realización, en otras muestras, el número de elementos repetitivos, por ejemplo, amplicones, que se pueden detectar con el par de cebadores individual es alrededor de ~350.000 amplicones.

En algunas formas de realización, la muestra de ADN es una pluralidad de muestras de ADN euploide. En algunas formas de realización, la muestra de ADN es una pluralidad de muestras de ADN de prueba. En algunas formas de realización, la muestra de ADN es una pluralidad de muestras de ADN de prueba. En algunas formas de realización, la muestra de ADN es de plasma. En algunas formas de realización, la muestra de ADN es de suero. En algunas formas de realización, la muestra de ADN comprende ADN fetal celular. En algunas formas de realización, la muestra de ADN comprende al menos 3 picogramos de ADN. En algunas formas de realización, el mamífero es un humano. En algunas formas de realización el par de cebadores comprende un primer cebador que comprende SEQ ID NO: 1 y un segundo cebador que comprende SEQ ID NO: 10. En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente incluyen uno o más pares adicionales de cebadores. En algunas formas de realización, los amplicones incluyen elementos repetitivos (por ejemplo, uno o más tipos de elementos repetitivos mostrados en la Tabla 1). En algunas formas de realización, los amplicones incluyen elementos de nucleótidos intercalados cortos únicos (SINEs). En algunas formas de realización, los amplicones incluyen elementos de nucleótido intercalados largos únicos (LINEs).

En algunas formas de realización, la longitud promedio de los amplicones es alrededor de 100 pares de base o menos. En algunas formas de realización, la longitud promedio de los amplicones es menos de alrededor de 110 bp, por ejemplo, alrededor de 10-110bp, alrededor de 10-105bp, alrededor de 10-100bp, alrededor de 10-99bp, alrededor de 10-98bp, alrededor de 10-97bp, alrededor de 10-96bp, alrededor de 10-95bp, alrededor de 10-94bp, alrededor de 10-93bp, alrededor de 10-92bp, alrededor de 10-91bp, alrededor de 10-90bp, alrededor de 10-89bp, alrededor de 10-87bp, alrededor de 10-86bp, alrededor de 10-85bp, alrededor de 10-84bp, alrededor de 10-83bp, alrededor de 10-82bp, alrededor de 10-81bp, alrededor de 10-80bp, alrededor de 10-79bp, alrededor de 10-78bp, alrededor de 10-77bp, alrededor de 10-76bp, alrededor de 10-75bp, alrededor de 10-74bp, alrededor de 10-73bp, alrededor de 10-72bp, alrededor de 10-71bp, alrededor de 10-70bp, alrededor

de 10-65bp, alrededor de 10-60bp, alrededor de 10-55bp, alrededor de 10-50bp, alrededor de 10-40bp, alrededor de 10-30bp, alrededor de 10-20bp, alrededor de 15-110bp, alrededor de 20-110bp, alrededor de 25-110bp, alrededor de 30-110bp, alrededor de 35-110bp, alrededor de 40-110bp, alrededor de 45-110bp, alrededor de 50-110 bp, alrededor de 55-110bp alrededor de 60-110 bp, alrededor de 65-110bp, alrededor de 70-110 bp, alrededor de 75-110bp, alrededor de 80-110 bp, alrededor de 85-110bp, alrededor de 90-110 bp, alrededor de 95-110bp, alrededor de 100-110 bp, o alrededor de 105-110 bp.

En algunas formas de realización, la longitud promedio de los amplicones es alrededor de 10 bp; alrededor de 20 bp; alrededor de 30bp; alrededor de 40bp; alrededor de 45 bp; alrededor de 50 bp; alrededor de 60bp; alrededor de 65 bp; alrededor de 70bp; alrededor de 75bp; alrededor de 80bp; alrededor de 85bp; alrededor de 90bp; alrededor de 95bp; alrededor de 100bp; alrededor de 105bp o alrededor de 110bp.

En algunas formas de realización, los amplicones comprenden uno o más amplicones largos donde la longitud promedio es 1000 pares de base o mayor. En algunas formas de realización, los amplicones largos comprenden ADN de una célula contaminante. En algunas formas de realización, la célula contaminante es un leucocito. En algunas formas de realización, los intervalos genómicos comprenden de alrededor de 100 nucleótidos a alrededor de 125.000.000 nucleótidos (por ejemplo, los intervalos genómicos pueden incluir alrededor de 500.000 nucleótidos).

En otro aspecto, la descripción proporciona un método para evaluar a un sujeto por la presencia o el riesgo de desarrollar, cualquiera de una pluralidad de, por ejemplo, cualquiera de al menos cuatro, cánceres en el sujeto que comprende:

(i) adquirir, por ejemplo, adquirir directamente o adquirir indirectamente, un valor para, por ejemplo, detectar, la presencia de uno o más biomarcadores genéticos, por ejemplo, una o más mutaciones (por ejemplo, una o más mutaciones del gen conductor), en cada uno de uno o más genes (por ejemplo, uno o más genes conductores, por ejemplo, en al menos cuatro genes conductores), y opcionalmente en donde, cada gen, por ejemplo, gen conductor, se asocia con la presencia, o riesgo de, un cáncer de la pluralidad de cánceres;

(ii) adquirir, por ejemplo, adquirir directamente o adquirir indirectamente, un valor para, por ejemplo, detectar, el nivel de cada uno de una pluralidad de, por ejemplo, al menos cuatro, biomarcadores de proteínas, y opcionalmente 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; o

(iii) adquirir, por ejemplo, adquirir directamente o adquirir indirectamente, un valor para, por ejemplo, al detectar, 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 la 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 menos de alrededor de 700bp de largo; o

(d) una Familia RE que está presente en al menos 100 copias por genoma;

y opcionalmente en donde, la aneuploidía se asocia con la presencia, o riesgo de, un cáncer de la pluralidad de cánceres;

evaluar de esta manera el sujeto para la presencia de o riesgo de desarrollar, cualquiera de la pluralidad de, por ejemplo, cualquiera de al menos cuatro, cáncer.

En una forma de realización, uno de (i), (ii) y (iii) se adquiere directamente. En una forma de realización, (i) y (ii) se adquieren directamente. En una forma de realización, (i) y (iii) se adquieren directamente. En una forma de realización, (ii) y (iii) se adquieren directamente. En una forma de realización, todos de (i), (ii) y (iii) se adquieren directamente.

En una forma de realización, uno de (i), (ii) y (iii) se adquiere indirectamente. En una forma de realización, (i) y (ii) se adquieren indirectamente. En una forma de realización, (i) y (iii) se adquieren indirectamente. En una forma de realización, (ii) y (iii) se adquieren indirectamente. En una forma de realización, todos de (i), (ii) y (iii) se adquieren indirectamente.

En una forma de realización, el método comprende secuenciar uno o más intervalos o amplicones subgenómicos que comprenden los biomarcadores genéticos. En una forma de realización, el método comprende analizar una o más secuencias genómicas para de aneuploidía. En una forma de realización, el método comprende, poner en contacta un biomarcador de proteína con un reactivo de detección. En una forma de realización, el método 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.

En una forma de realización, 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. En una forma de realización, 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).

En algunas formas de realización, el método se lleva a cabo in vitro.

En una forma de realización, una muestra, por ejemplo, una muestra biológica, obtenida del sujeto se evalúa para una, dos o todas de (i)-(iii). En una forma de realización, la muestra biológica comprende una muestra líquida, por ejemplo, una muestra de sangre. En una forma de realización, la muestra biológica comprende una muestra de ADN sin células, una muestra de plasma o una muestra de suero. En una forma de realización, la muestra biológica comprende ADN sin células, por ejemplo, ADN circulante de tumor. En una forma de realización, la muestra biológica comprende células y/o tejidos. En una forma de realización, la muestra biológica comprende células (por ejemplo, células normales o cancerosas) y ADN sin células.

En una forma de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con (i), (ii) y (iii) es sustancialmente la misma, por ejemplo, no 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).

En una forma de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con (i), (ii) y (iii) es más alta, por ejemplo, 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, 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). En una forma de realización, una sensibilidad incrementada de detección, por ejemplo, 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 de incremento en la sensibilidad de detección en una especificidad especificada, por ejemplo, en una especificidad predeterminada, por ejemplo, al menos alrededor de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de especificidad.

En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones comprende alrededor de 1.000.000 amplicones, por ejemplo, alrededor de 1.000.000-10.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-50.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-100.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-200.000 amplicones; alrededor de 1.000.000— 300.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-400.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-500.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-600.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-700.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-800.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-900.000 amplicones; alrededor de 900.000-10.000 amplicones; alrededor de 800.000-10.000 amplicones; alrededor de 700.000-10.000 amplicones; alrededor de 600.000-10.000 amplicones;

alrededor de 500.000-10.000 amplicones; alrededor de 400.000-10.000 amplicones; alrededor de 300.000-10.000 amplicones; alrededor de 200.000-10.000 amplicones; alrededor de 100.000-10.000 amplicones o alrededor de 50.000-10.000 amplicones.

En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones comprende alrededor de 50.000 amplicones; alrededor de 100.000 amplicones; alrededor de 150.000 amplicones; alrededor de 200.000 amplicones; alrededor de 250.000 amplicones; alrededor de 300.000 amplicones; alrededor de 350.000 amplicones; alrededor de 400.000 amplicones; alrededor de 450.000 amplicones; alrededor de 500.00 amplicones; alrededor de 550.000 amplicones; alrededor de 600.000 amplicones; alrededor de 650.000 amplicones; alrededor de 700.000 amplicones; alrededor de 750.000 amplicones; alrededor de 800.000 amplicones; alrededor de 850.000 amplicones; alrededor de 900.000 amplicones; alrededor de 950.000 amplicones; o alrededor de 1.000.000 amplicones.

En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones comprende alrededor de 750.000 amplicones.

En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones comprende alrededor de 350.000 amplicones.

En algunas formas de realización, el número de elementos repetitivos, por ejemplo, amplicones, amplificados por el par de cebadores individual descrito en la presente es una función de: el número de elementos repetitivos presentes en una muestra y/o la longitud de un elemento repetitivo presentes en una muestra. Por ejemplo, en algunas muestras, el número de elementos repetitivos, por ejemplo, amplicones, que se pueden detectar con el par de cebadores individual es alrededor de ~750.000 amplicones. En algunas formas de realización, en otras muestras, el número de elementos repetitivos, por ejemplo, amplicones, que se pueden detectar con el par de cebadores individual es alrededor de ~350.000 amplicones.

En algunas formas de realización, la longitud promedio de los amplicones es alrededor de 100 pares de base o menos. En algunas formas de realización, la longitud promedio de los amplicones es menos de alrededor de 110 bp, por ejemplo, alrededor de 10-110 bp, alrededor de 10-105bp, alrededor de 10-100bp, alrededor de 10-99bp, alrededor de 10-98bp, alrededor de 10-97bp, alrededor de 10-96bp, alrededor de 10-95bp, alrededor de 10-94bp, alrededor de 10-93bp, alrededor de 10-92bp, alrededor de 10-91bp, alrededor de 10-90bp, alrededor de 10-89bp, alrededor de 10-87bp, alrededor de 10-86bp, alrededor de 10-85bp, alrededor de 10-84bp, alrededor de 10-83bp, alrededor de 10-82bp, alrededor de 10-81bp, alrededor de 10-80bp, alrededor de 10-79bp, alrededor de 10-78bp, alrededor de 10-77bp, alrededor de 10-76bp, alrededor de 10-75bp, alrededor de 10-74bp, alrededor

de 10-73bp, alrededor de 10-72bp, alrededor de 10-71bp, alrededor de 10-70bp, alrededor de 10-65bp, alrededor de 10-60bp, alrededor de 10-55bp, alrededor de 10-50bp, alrededor de 10-40bp, alrededor de 10-30bp, alrededor de 10-20bp, alrededor de 15-110bp, alrededor de 20-110bp, alrededor de 25-110bp, alrededor de 30-110bp, alrededor de 35-110bp, alrededor de 40-110bp, alrededor de 45-110bp, alrededor de 50-110bp, alrededor de 55-110bp alrededor de 60-110bp, alrededor de 65-110bp, alrededor de 70-110bp, alrededor de 75-110bp, alrededor de 80-110bp, alrededor de 85-110bp, alrededor de 90-110bp, alrededor de 95-110bp, alrededor de 100-110bp, o alrededor de 105-110bp.

En algunas formas de realización, la longitud promedio de los amplicones es alrededor de 10 bp; alrededor de 20 bp; alrededor de 30bp; alrededor de 40bp; alrededor de 45 bp; alrededor de 50 bp; alrededor de 60bp; alrededor de 65 bp; alrededor de 70bp; alrededor de 75bp; alrededor de 80bp; alrededor de 85bp; alrededor de 90bp; alrededor de 95bp; alrededor de 100bp; alrededor de 105bp o alrededor de 110bp.

En algunas formas de realización, el método comprende además someter a sujeto a un escaneo radiológico, por ejemplo, un escaneo PET-CT, de un órgano o región corporal. En algunas formas de realización, el escaneo radiológico de un órgano o región corporal caracteriza el cáncer. En algunas formas de realización, el escaneo radiológico de un órgano o región corporal identifica la ubicación el cáncer. En algunas formas de realización, el escaneo radiológico es un escaneo PET-CT. En algunas formas de realización, el escaneo radiológico se lleva a cabo después de que el sujeto se evalúa para la presencia de cada uno de la pluralidad de canceres.

En otro aspecto, la descripción proporciona un método para probar la presencia de aneuploidía en un genoma de un mamífero. El método comprende:

a) amplificar una pluralidad de secuencias cromosómicas en una muestra de ADN con una porción de cebador, por ejemplo, un cebador o par de cebadores complementarios a las secuencias cromosómicas para formar una pluralidad de amplicones, por ejemplo, en donde la porción de cebador amplifica un número suficiente de secuencias para permitir la detección de aneuploidía;

b) determinar al menos una porción de la secuencia de ácido nucleico de una o más de la pluralidad de amplicones;

c) mapear los amplicones secuenciados a un genoma de referencia;

d) dividir la muestra de ADN en una pluralidad de intervalos genómicos;

e) cuantificar una pluralidad de características para los amplicones mapeados a los intervalos genómicos;

f) 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

en donde un número de amplicones suficiente para detectar aneuploidía, por ejemplo, al menos 10.000, 20.000, 50.000, o 100.000 amplicones se forman en el paso de amplificación.

En algunas formas de realización, el método se lleva a cabo in vitro.

En una forma de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el incremento en la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres no afecta, por ejemplo, reduce o sustancialmente reduce, la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cánceres. En una forma de realización, la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cánceres está en una meseta, por ejemplo, la especificad de detección no se altera por la detección no se altera por la detección de biomarcadores adicionales.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para detectar aneuploidía en una muestra que comprende ADN de entrada bajo, utilizando cualquiera de los métodos descritos en la presente.

En algunas formas de realización, la muestra comprende alrededor de 0,01 picogramo (pg) a 500 pg de ADN. En algunas formas de realización, la muestra comprende alrededor de 0,01-500pg, 0,05-400pg, 0,1-300pg, 0,5-200pg, 1-100pg, 10-90pg, o 20-50pg de ADN. En algunas formas de realización, la muestra comprende al menos 0,01 pg, al menos ,01 pg, al menos 0,1 pg, al menos 1 pg, al menos 2 pg, al menos 3 pg, al menos 4 pg, al menos 5 pg, al menos 6 pg, al menos 7 pg, al menos 8 pg, al menos 9 pg al menos 10 pg, al menos 11 pg, al menos 12 pg, al menos 13 pg, al menos 14 pg, al menos 15 pg, al menos 16 pg, al menos 17 pg, al menos 18 pg, al menos 19 pg, al menos 20 pg, al menos 21 pg, al menos 22 pg, al menos 23 pg, al menos 24 pg, al menos 25 pg, al menos 26 pg, al menos 27 pg, al menos 28 pg, al menos 29 pg, al menos 30 pg, al menos 31 pg, al menos 32 pg, al menos 33 pg, al menos 34 pg, al menos 35 pg, al menos 36 pg, al menos 37 pg, al menos 38 pg, al menos 39 pg, al menos 40 pg, al menos 50 pg, al menos 60 pg, al menos 70 pg, al menos 80 pg, al menos 90 pg, al menos 100 pg, al menos 150pg, al menos 200 pg, al menos 300 pg, al menos 350 pg, al menos 400 pg, al menos 450 pg, o al menos 500 pg de ADN.

En algunas formas de realización, la muestra comprende 1 pg de ADN. En algunas formas de realización, la muestra comprende 2 pg de ADN. En algunas formas de realización, la muestra comprende 3 pg de ADN. En algunas formas de realización, la muestra comprende 4 pg de ADN. En algunas formas de realización, la muestra comprende

5 pg de ADN. En algunas formas de realización, la muestra comprende 10 pg de ADN.

En algunas formas de realización, la muestra es una muestra biológica de un sujeto. En una forma de realización, la muestra biológica comprende una muestra líquida, por ejemplo, una muestra de sangre. En una forma de realización, la muestra biológica comprende una muestra de ADN sin células, una muestra de plasma o una muestra de suero. En una forma de realización, la muestra biológica comprende ADN sin células, por ejemplo, ADN tumoral circulante. En una forma de realización, la muestra biológica comprende células y/o tejido. En una forma de realización, la muestra biológica comprende células (por ejemplo, células normales o cancerosas) y ADN sin células.

En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de trisomía 21. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra forense. En algunas formas de realización, la muestra es de un embrión, por ejemplo, embrión de pre-implantación.

En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de biobanco, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 3.

En algunas formas de realización, el método se utiliza para diagnósticos, por ejemplo, diagnósticos de pre-implantación.

En algunas formas de realización, el método se utiliza para medicina forense.

En algunas formas de realización, el método es un método in vitro.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un método para identificar o distinguir una muestra utilizando cualquiera de los métodos descritos en la presente.

En algunas formas de realización, la muestra, por ejemplo, primera muestra, de un sujeto (por ejemplo, primer sujeto) se distingue de una segunda muestra de un segundo sujeto. En algunas formas de realización, la muestra, por ejemplo, primera muestra, se identifica por ser del primer sujeto basado en un polimorfismo (por ejemplo, una pluralidad de polimorfismos, por ejemplo, polimorfismos comunes). En algunas formas de realización, la segunda muestra se identifica por ser del segundo sujeto basado en un polimorfismo (por ejemplo, una pluralidad de polimorfismos, por ejemplo, polimorfismos comunes). En algunas formas de realización, un polimorfismo común está presente en un elemento repetitivo, por ejemplo, como se describe en la presente. En algunas formas de realización, los métodos descritos en el Ejemplo 8 se pueden utilizar para identificar y/o distinguir la muestra.

En otro aspecto, se proporciona en la presente una mezcla de reacción que comprende: al menos 2, 3,4, 5, 6,7, 8, 9 o 10 reactivos de detección, en donde un reactivo de detección media a una lectura que se 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 , por ejemplo, aneuploidía,

de una secuencia genómica colocada entre al menos dos elementos repetidos terminales de una familia de elementos repetidos (Familia RE) referida en la presente.

En todavía otro aspecto, la descripción proporciona 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, por ejemplo, aneuploidía, de una secuencia genómica colocada entre al menos dos elementos repetidos terminales de una familia de elementos repetidos (Familia RE) referido en al presente; y (b) instrucciones para utilizar el kit.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, los amplicones de cuantificación mapeados a intervalos genómicos comprende identificar una pluralidad de intervalos genómicos con una o más características de amplicón compartidas. En algunas formas de realización, la característica de amplicón compartida es el número de los amplicones mapeados.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, la característica de amplicón compartida es la longitud promedio de los amplicones mapeados. En algunas formas de realización, la pluralidad de los intervalos genómicos con características de amplicón compartidas se agrupan en agrupamientos. En algunas formas de realización, cada agrupamiento incluye alrededor de doscientos intervalos genómicos. En algunas formas de realización, los agrupamientos comprenden agrupamientos predefinidos. En algunas formas de realización, la comparación de los intervalos genómicos comprende además hacer coincidir uno o más intervalos genómicos de las muestras de prueba con los agrupamientos predefinidos. En algunas formas de realización, la coincidencia de los intervalos genómicos de las muestras de prueba a los componentes predefinidos comprende además identificar uno o más intervalos genómicos con características de amplicón compartidas fuera de un umbral de significancia predeterminada para un agrupamiento predefinido. En algunas formas de realización, el método comprende aprendizaje de máquina supervisado. En algunas formas de realización, el aprendizaje de máquina supervisado emplea un modelo de máquina de vector de soporte.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, un par individual de cebadores se utiliza para la amplificación de una pluralidad de amplicones de una muestra de ADN que 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. En algunas

formas de realización, la secuencia del primer cebador es al menos 90% idéntica a SEQ ID NO.1. En algunas formas de realización, la secuencia del primer cebador es al menos 95% idéntica a SEQ ID NO. 1. En algunas formas de realización, la secuencia del primer cebador es 100% idéntica a SEQ ID NO. 1. En algunas formas de realización, la secuencia del primer cebador es al menos 90% idéntica a SEQ ID NO. 10. En algunas formas de realización, la secuencia del primer cebador es al menos 95% idéntica a SEQ ID NO. 10. En algunas formas de realización, la secuencia del primer cebador es 100% idéntica a SEQ ID NO. 10. En algunas formas de realización, un kit que comprende un par de cebadores se utiliza para amplificar una pluralidad de amplicones de una muestra de ADN, en donde un primer cebador del primer par comprende SEQ ID NO: 1 o una secuencia de al menos 80% idéntica al mismo, y un segundo cebador del primer par de cebadores comprende SEQ ID NO: 10, o una secuencia al menos 80% idéntica del mismo.

En otro aspecto, la descripción proporciona un método para probar la presencia de un cáncer de un mamífero. El método incluye: a) 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; b) determinar al menos una porción de la secuencia de ácido nucleico de una o más de la pluralidad de amplicones; c) mapear los amplicones secuenciados a un genoma de referencia; d) dividir la muestra de ADN en una pluralidad de intervalos genómicos; e) cuantificar una pluralidad de características para los amplicones mapeados a los intervalos genómicos; f) 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 g) 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. En algunas formas de realización, el método puede incluir al menos 100.000 amplicones formados en el paso de amplificación. En algunas formas de realización, el cáncer puede ser un cáncer de Etapa I. En algunas formas de realización, el cáncer puede ser un cáncer de hígado, un cáncer de ovario, un cáncer esofágico, un cáncer de estómago, un cáncer pancreático, un cáncer colorrectal, un cáncer de pulmón, un cáncer de mama o un cáncer de próstata.

En algunas formas de realización, el método es un método in vitro.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos, las mezclas de reacción o kits descritos en la presente, la pluralidad de amplicones comprende alrededor de 1.000.000 amplicones, por ejemplo, alrededor de 1.000.000-10.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-50.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-100.000 amplicones; alrededor de

1.000.000-200.000 amplicones; alrededor de 1.000.000— 300.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-400.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-500.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-600.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-700.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-800.000 amplicones; alrededor de 1.000.000-900.000 amplicones; alrededor de 900.000-10.000 amplicones; alrededor de 800.000-10.000 amplicones; alrededor de 700.000-10.000 amplicones; alrededor de 600.000-10.000 amplicones; alrededor de 500.000-10.000 amplicones; alrededor de 400.000-10.000 amplicones; alrededor de 300.000-10.000 amplicones; alrededor de 200.000-10.000 amplicones; alrededor de 100.000-10.000 amplicones o alrededor de 50.000-10.000 amplicones.

En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones comprende alrededor de 50.000 amplicones; alrededor de 100.000 amplicones; alrededor de 150.000 amplicones; alrededor de 200.000 amplicones; alrededor de 250.000 amplicones; alrededor de 300.000 amplicones; alrededor de 350.000 amplicones; alrededor de 400.000 amplicones; alrededor de 450.000 amplicones; alrededor de 500.00 amplicones; alrededor de 550.000 amplicones; alrededor de 600.000 amplicones; alrededor de 650.000 amplicones; alrededor de 700.000 amplicones; alrededor de 750.000 amplicones; alrededor de 800.000 amplicones; alrededor de 850.000 amplicones; alrededor de 900.000 amplicones; alrededor de 950.000 amplicones; o alrededor de 1.000.000 amplicones.

En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones comprende alrededor de 750.000 amplicones.

En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones comprende alrededor de 350.000 amplicones.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el número de elementos repetitivos, por ejemplo, amplicones, amplificados por el par de cebadores individual descrito en la presente es una función de: el número de elementos repetitivos presentes en una muestra y/o la longitud de un elemento repetitivo presentes en una muestra. Por ejemplo, en algunas muestras, el número de elementos repetitivos, por ejemplo, amplicones, que se pueden detectar con el par de cebadores individual es alrededor de ~750.000 amplicones. En algunas formas de realización, en otras muestras, el número de elementos repetitivos, por ejemplo, amplicones, que se pueden detectar con el par de cebadores individual es alrededor de ~350.000 amplicones.

En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos, las mezclas de reacción o kits descritos en la presente, la longitud promedio de los amplicones es alrededor de 100 pares de base o menos. En algunas formas de realización, la longitud promedio de los amplicones es menos de alrededor de 110 bp, por ejemplo, alrededor de 10-l 10bp,

alrededor de 10-105bp, alrededor de 10-100bp, alrededor de 10-99bp, alrededor de 10-98bp, alrededor de 10-97bp, alrededor de 10-96bp, alrededor de 10-95bp, alrededor de 10-94bp, alrededor de 10-93bp, alrededor de 10-92bp, alrededor de 10-91bp, alrededor de 10-90bp, alrededor de 10-89bp, alrededor de 10-87bp, alrededor de 10-86bp, alrededor de 10-85bp, alrededor de 10-84bp, alrededor de 10-83bp, alrededor de 10-82bp, alrededor de 10-81bp, alrededor de 10-80bp, alrededor de 10-79bp, alrededor de 10-78bp, alrededor de 10-77bp, alrededor de 10-76bp, alrededor de 10-75bp, alrededor de 10-74bp, alrededor de 10-73bp, alrededor de 10-72bp, alrededor de 10-71bp, alrededor de 10-70bp, alrededor de 10-65bp, alrededor de 10-60bp, alrededor de 10-55bp, alrededor de 10-50bp, alrededor de 10-40bp, alrededor de 10-30bp, alrededor de 10-20bp, alrededor de 15-110bp, alrededor de 20-110bp, alrededor de 25-110bp, alrededor de 30-110bp, alrededor de 35-110bp, alrededor de 40-110bp, alrededor de 45-110bp, alrededor de 50-110bp, alrededor de 55-110bp alrededor de 60-110bp, alrededor de 65-110bp, alrededor de 70-110bp, alrededor de 75-110bp, alrededor de 80-110bp, alrededor de 85-110bp, alrededor de 90-110bp, alrededor de 95-110bp, alrededor de 100-110bp, o alrededor de 105-110bp.

En algunas formas de realización, la longitud promedio de los amplicones es alrededor de 10 bp; alrededor de 20 bp; alrededor de 30bp; alrededor de 40bp; alrededor de 45 bp; alrededor de 50 bp; alrededor de 60bp; alrededor de 65 bp; alrededor de 70bp; alrededor de 75bp; alrededor de 80bp; alrededor de 85bp; alrededor de 90bp; alrededor de 95bp; alrededor de 100bp; alrededor de 105bp o alrededor de 110bp.

Las características adicionales de cualquiera de los métodos descritos en la presente incluyen una o más de las siguientes formas de realización numeradas.

Aquellos expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar utilizando no más de experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las formas de realización específicas de la invención descritas en la presente. Se pretende que estos equivalentes sean abarcados por las siguientes formas de realización enumeradas.

FORMAS DE REALIZACIÓN ENUMERADAS

E1. Un método para evaluar un sujeto para la presencia de, o el riesgo de desarrollar, cualquiera de una pluralidad de, por ejemplo, cualquiera de al menos cuatro, cánceres en el sujeto que comprende:

(i) adquirir, por ejemplo, adquirir directamente o adquirir indirectamente, un valor para, por ejemplo, detectar, la presencia de uno o más biomarcadores genéticos, por ejemplo , una o más mutaciones (por ejemplo, una o más mutaciones del gen conductor), en cada uno de uno o más genes (por ejemplo, uno o más genes conductores, por ejemplo, en

al menos cuatro genes conductores), y opcionalmente en donde, cada gen, por ejemplo, gen conductor, se asocia con la presencia, o riesgo de, un cáncer de la pluralidad de cánceres;

(ii) adquirir, por ejemplo, adquirir directamente o adquirir indirectamente, un valor para, por ejemplo, detectar, el nivel de cada uno de una pluralidad de, por ejemplo, al menos cuatro, biomarcadores de proteínas, y opcionalmente 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; o

(iii) adquirir, por ejemplo, adquirir directamente o adquirir indirectamente, un valor para, por ejemplo, al detectar, 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 la Familia RE diferente a un elemento de nucleótido intercalado largo (LINE);

(b) a Familia RE que cuando se amplifica con una porción cebadora complementaria a sus elementos terminales repetidos, proporciona una pluralidad de amplicones que tiene 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) a Familia RE que está presente en al menos 100 copias por genoma;

y opcionalmente en donde, la aneuploidía se asocia con la presencia, o riesgo de, un cáncer de la pluralidad de cánceres;

evaluar de esta manera el sujeto para la presencia de o riesgo de desarrollar, cualquiera de la pluralidad de, por ejemplo, cualquiera de al menos cuatro, cánceres.

E2. El método de la forma de realización E1, en donde:

(a) uno de (i), (ii) y (iii) se adquiere directamente;

(b) (i) y (ii) se adquieren directamente;

(c) (i) y (iii) se adquieren directamente;

(d) (ii) y (iii) se adquieren directamente; o

(e) todos de (i), (ii) y (iii) se adquieren directamente.

E3. El método de la forma de realización E1, en donde:

(a) uno de (i), (ii) y (iii) se adquiere indirectamente;

(b) (i) y (ii) se adquieren indirectamente;

(c) (i) y (iii) se adquieren indirectamente;

(d) (ii) y (iii) se adquieren indirectamente; o

(e) todos de (i), (ii) y (iii) se adquieren indirectamente.

E4. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E3, 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.

E5. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E4, en donde el valor de aneuploidía es una función de:

(a) el número de copias de la secuencia genómica colocada entre al menos dos elementos repetidos terminales de una Familia RE; y/o

(b) la longitud de la secuencia genómica colocada entre al menos dos elementos repetidos terminales de una familia de elementos repetidos (Familia RE).

E6. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E5, en donde la muestra biológica obtenida del sujeto se evalúa para uno, dos o todos de (i)-(iii).

E7. El método de la forma de realización E6, en donde la muestra biológica comprende una muestra líquida, por ejemplo, una muestra de sangre.

E8. El método de la forma de realización E6 o E7, en donde la muestra biológica comprende una muestra de ADN sin células, una muestra de plasma o una muestra de suero.

E9. El método de cualquiera de las formas de realización E6-E8, en donde la muestra biológica comprende ADN sin células, por ejemplo, ADN tumoral circulante.

E10. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E9, que comprende además:

(i) adquirir una secuencia para un intervalo subgenómico de ADN sin células de una muestra;

(ii) adquirir un parámetro de leucocitos, por ejemplo, secuencia del intervalo subgenómico, del ADN de leucocitos de la muestra.

E11. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E10 que además comprende:

(i) adquirir una secuencia para un intervalo subgenómico para análisis de aneuploidía de AAD sin células de una muestra;

(ii) adquirir un parámetro de leucocitos, por ejemplo, una secuencia para el intervalo subgenómico para el análisis de aneuploidía, del ADN de leucocitos de la muestra.

E12. El método de la forma de realización E10 o E11 que además comprende

comparar (i) con (ii) para evaluar un evento genómico, por ejemplo, una mutación, encontrada el intervalo subgenómico del ADN sin células o Muestra de análisis de aneuploidía de ADN sin células.

E13. El método de cualquiera de las formas de realización E10-E12, clasifica además un evento genómico, por ejemplo, una mutación, en el intervalo subgenómico del ADN sin células o del análisis de aneuploidía de ADN sin células, por ejemplo, asignar la mutación a una primera clase o una segunda clase.

E14. El método de cualquiera de las formas de realización E10-E13, que además comprende clasificar un evento genómico, por ejemplo, una mutación, en el intervalo subgenómico del ADN sin células o del análisis de aneuploidía de ADN sin células, como desregulación de crecimiento, por ejemplo, canceroso.

E15. El método de cualquiera de las formas de realización E10-E13, que además comprende clasificar un evento genómico, por ejemplo, una mutación, en el intervalo subgenómico del ADN sin células o del análisis de aneuploidía del ADN sin células, como diferente a la desregulación de crecimiento, por ejemplo, como diferente a canceroso.

E16. El método de cualquiera de las formas de realización E10-E14, en donde clasificar un evento genómico, por ejemplo, una mutación, en el intervalo subgenómico del ADN sin células o del análisis de aneuploidía de ADN sin células, como canceroso cuando:

(a) el intervalo subgenómico es aneuploidía en el ADN sin células, y el intervalo subgenómico no es aneuploidía en leucocitos; o

(b) el evento genómico está presente en el intervalo subgenómico del ADN sin células, y el evento genómico no está presente en el intervalo subgenómico de leucocitos.

E17. El método de cualquiera de las formas de realización E10-E13 o E15, en donde clasificar un evento genómico, por ejemplo, una mutación, en el intervalo subgenómico del ADN sin células o del análisis de aneuploidía de ADN sin células, como diferente a la desregulación de crecimiento cuando:

(a) el intervalo subgenómico es aneuploidía en el ADN sin células, y el intervalo subgenómico es aneuploidía en el leucocitos; o

(b) el evento genómico está presente en el intervalo subgenómico del ADN sin células y el evento genómico está presente en el intervalo subgenómico del leucocitos.

E18. El método de la forma de realización E17, en donde el evento genómico se asocia con la expansión clonal de leucocitos, por ejemplo, hematopoyesis clonal asociada a la edad, por ejemplo, hematopoyesis clonal del potencial indeterminado (CHIP).

E19. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E18, en donde la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con (i), (ii) y (iii) es sustancialmente la misma, por ejemplo, no 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).

E20. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E19, en donde la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con (i), (ii) y (iii) es más alta, por ejemplo, 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, 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).

E21. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E20, en donde (i), (ii) y (iii) da por resultado una sensibilidad incrementada de detección, por ejemplo, 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 de incremento en la sensibilidad de detección en una especificidad especificada, por ejemplo, en una especificidad predeterminada, por ejemplo, al menos alrededor de 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de especificidad.

E22. El método de cualquiera de las formas de realización E20-E21, en donde el incremento en la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres no afecta, por ejemplo, reduce o reduce sustancialmente, la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cáncer.

E23. El método de la forma de realización E22, en donde la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cáncer está en una meseta.

E24. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E23, en donde la Familia RE es diferente a LINE.

E25. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E24, en donde la Familia RE comprende un elemento repetido que cuando se amplifica con un cebador a sus elementos terminales repetidos, proporciona una pluralidad de amplicones que tiene una longitud promedio de menos de alrededor de 110 bp, por ejemplo, alrededor de 10-110 bp, alrededor de 10-105bp, alrededor de 10-100bp, alrededor de 10-99bp, alrededor de 10-98bp, alrededor de 10-97bp, alrededor de 10-96bp, alrededor de 10-95bp, alrededor de 10-94bp, alrededor de 10-93bp, alrededor de 10-92bp, alrededor de 10-91bp, alrededor de 10-90bp, alrededor de 10-89bp, alrededor de 10-87bp, alrededor de 10-86bp, alrededor de 10-85bp, alrededor de 10-84bp, alrededor de 10-83bp, alrededor de 10-82bp, alrededor de 10-81bp, alrededor de 10-80bp, alrededor de 10-79bp, alrededor de 10-78bp, alrededor de 10-77bp, alrededor de 10-76bp, alrededor de 10-75bp, alrededor de 10-74bp, alrededor de 10-73bp, alrededor de 10-72bp, alrededor de 10-71bp, alrededor de 10-70bp, alrededor de 10-65bp, alrededor de 10-60bp, alrededor de 10-55bp, alrededor de 10-50bp, alrededor de 10-40bp, alrededor de 10-30bp, alrededor de 10-20bp, alrededor de 15-110bp, alrededor de 20-110bp, alrededor de 25-110bp, alrededor de 30-110bp, alrededor de 35-110bp, alrededor de 40-110bp, alrededor de 45-110bp, alrededor de 50-110bp, alrededor de 55-110bp alrededor

de 60-110bp, alrededor de 65-110bp, alrededor de 70-110bp, alrededor de 75-110bp, alrededor de 80-110bp, alrededor de 85-110bp, alrededor de 90-110bp, alrededor de 95-10bp, alrededor de 100-110bp, o alrededor de 105-110bp.

E26. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E25, en donde la Familia RE comprende uno o más elementos repetitivos mostrados en la Tabla 1.

E27. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E26, en donde la Familia RE comprende un SINE o una repetición en tándem (por ejemplo, ADN microsatélite, ADN mini-satélite, ADN satélite o ADN de genes con múltiples copias (por ejemplo, ARN ribosómico que codifica ADN)).

E28. El método de la forma de realización E27, en donde la Familia RE es un SINE, por ejemplo, una familia Alu, un MIR o un MIR3, o un SINE descrito por Vassetzky y Kramerov (2013) Nucleic Acids Res. 41:D83-89.

E29. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E28, en donde el valor para la aneuploidía es además una función del número o longitud de copias de una secuencia genómica colocada entre los elementos repetidos terminales de un elemento repetido LINE.

E30. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E29, en donde el valor para la aneuploidía es además una función del número o longitud de copias de una pluralidad de secuencias genómicas colocadas entre los elementos repetidos terminales de una familia de elementos repetidos que cuando se amplifica con un cebador complementario a sus elementos terminales repetidos, proporciona amplicones que tienen una longitud promedio de más de 100 bp.

E31. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E30, en donde el valor para la aneuploidía es además una función de:

a) 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;

b) determinar al menos una porción de la secuencia de ácido nucleico de una o más de la pluralidad de amplicones;

c) mapear los amplicones secuenciados a un genoma de referencia;

d) dividir la muestra de ADN en una pluralidad de intervalos genómicos;

e) cuantificar una pluralidad de característica para los amplicones mapeados a los intervalos genómicos;

f) 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

g) en donde al menos 100.000 amplicones se forman en el paso de amplificación.

E32. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E31, que comprende proporcionar un valor para aneuploidía, en donde el valor es una función del número de copias de al menos alrededor de 5, 10, 20, 30, 50, 100, 200, 500, o 1000 diferentes secuencias genómicas colocadas entre los elementos repetidos terminales de una Familia RE.

E33. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E32, en donde el número de copias es mayor de 2 o es menos de 2.

E34. El método de cualquiera de las formas de realización E31-E33, en donde se forman al menos alrededor de 100.000 amplicones, alrededor de 150.000 amplicones, alrededor de 200.000 amplicones; alrededor de 250.000 amplicones; alrededor de 300.000 amplicones; alrededor de 350.000 amplicones; alrededor de 400.000 amplicones; alrededor de 450.000 amplicones; alrededor de 500.000 amplicones; alrededor de 550.000 amplicones; alrededor de 600.000 amplicones; alrededor de 650.000 amplicones; alrededor de 700.000 amplicones; alrededor de 750.000 amplicones; alrededor de 800.000 amplicones; alrededor de 850.000 amplicones; alrededor de 900.000 amplicones; alrededor de 950.000 amplicones; o alrededor de 1.000.000 amplicones.

E35. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E34, que comprende proporcionar un valor para aneuploidía, en donde el valor es una función de:

(i) el número o longitud de copias de una primera secuencia genómica colocada entre los elementos repetidos terminales de una Familia RE, en un primer segmento de ADN genómico; y

(ii) el número o longitud de copias se una segunda secuencia genómica colocada entre los elementos repetidos terminales de una (por ejemplo, la misma o una diferente) Familia RE, en un segundo segmento del ADN genómico.

E36. El método de la forma de realización E35, en donde:

(i) el primer segmento del ADN genómico y el segundo segmento del ADN genómico están en diferentes brazos del mismo cromosoma, por ejemplo, el primer segmento está en el brazo q y el segundo segmento está en el brazo p del mismo cromosoma; o el primer segmento está en el brazo p y el segundo segmento está en el brazo q del mismo cromosoma;

(ii) el primer segmento del ADN genómico y el segundo segmento del ADN genómico están en el mismo brazo del mismo cromosoma, por ejemplo, el primer segmento y el segundo segmento ambos están en el brazo p, o brazo q de un cromosoma; y/o

(iii) el primer segmento del ADN genómico y el segundo segmento del ADN genómico están en diferentes cromosomas, por ejemplo, los cromosomas no homólogos.

E37. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E36, que comprende proporcionar un valor para aneuploidía, en donde el valor es una función de:

el número o longitud de copias de una tercera secuencia genómica colocada entre los elementos repetidos terminales de una Familia RE, en un tercer cromosoma.

E38. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E37, que comprende proporcionar un valor para aneuploidía, en donde el valor es una función de:

el número o longitud de copias de una enésima secuencia genómica colocada entre los elementos repetidos terminales de una Familia RE, en un enésimo cromosoma, en donde N es 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23.

E39. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E38, que comprende poner en contacto el ácido nucleico genómico sujeto con una porción de cebador que amplifica una secuencia que comprende una secuencia genómica colocada entre los elementos repetidos terminales de una Familia RE.

E40. El método de la forma de realización E39, en donde la porción de cebador complementario a un elemento terminal de la Familia RE.

E41. El método de la forma de realización E39 o E40, en donde la porción de cebador comprende un par de cebadores.

E42. El método de cualquiera de las formas de realización E39-E41, en donde la porción de cebador comprende a single primer, y por ejemplo, se utiliza con amplificación isotérmica.

E43. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E42, en donde, el número de biomarcadores (por ejemplo, número de mutaciones del gen conductor) detectado es suficiente tal que la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con cada gen, por ejemplo, gen conductor, se asocia con, no se incrementa sustancialmente por la detección de uno o más biomarcadores genéticos adicionales.

E44. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E42, en donde la detección del biomarcador genético comprende proporcionar, por ejemplo, por secuenciación, la secuencia (por ejemplo, secuencia de nucleótidos) del biomarcador genético.

E45. El método de la forma de realización E44, en donde el número de secuencias de biomarcadores genéticos proporcionados es suficiente tal que la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con cada gen, por ejemplo, gen conductor, está asociado no se incrementa sustancialmente por la provisión de una o más secuencias

de biomarcadores genéticos adicionales.

E46. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E42, en donde la detección del biomarcador comprende proporcionar la secuencia (por ejemplo, secuencia de nucleótidos) de uno o más intervalos subgenómicos que comprenden el biomarcador genético.

E47. El método de la forma de realización E46, en donde, el número de secuencias de intervalos subgenómicos proporcionados es suficiente tal que la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con el cual cada gen, por ejemplo, gen conductor, está asociado no se incrementa sustancialmente por la provisión de una o más secuencias (por ejemplo, secuencia de nucleótidos) de intervalos subgenómicos adicionales.

E48. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E42, en donde la detección del biomarcador genético comprende proporcionar la secuencia de un amplicón que comprende el biomarcador genético.

E49. El método de la forma de realización E48, en donde, el número de secuencia de amplicones proporcionado es suficiente tal que la sensibilidad de la detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con cada gen, por ejemplo, gen conductor, está asociado no se incrementa sustancialmente por la provisión de una o más secuencias de amplicones adicionales.

E50. El método de la forma de realización E46, en donde el número de secuencias de intervalos subgenómicos proporcionados es suficiente tal que la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con cada gen, por ejemplo, gen conductor, se asocia no se reduce sustancialmente por la provisión de una o más secuencias de intervalos subgenómicos adicionales.

E51. El método de la forma de realización E48, en donde el número de amplicones proporcionados es suficiente tal que la especificidad de detección del cáncer en la pluralidad de cánceres con cada gen, por ejemplo, gen conductor, de la pluralidad se asocia no se reduce sustancialmente por la provisión de una o más secuencias de amplicones adicionales.

E52. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la pluralidad de cánceres comprende 4, 5, 6, 7 o 8 cánceres.

E53. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la pluralidad de cánceres se elige de tumores sólidos tal como: mesotelioma (por ejemplo, mesotelioma pleural maligno), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células escamosas, o cáncer de pulmón de células grandes), cáncer pancreático (por ejemplo,

adenocarcinoma ductal pancreático), cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular, o colangiocarcinoma), cáncer esofágico (por ejemplo, adenocarcinoma esofágico o carcinoma de células escamosas), cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer uterino (cáncer de endometrio), cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer cerebral (por ejemplo, meduloblastoma, o glioblastoma), o sarcoma (por ejemplo, de sarcoma Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma), o una combinación de los mismos.

E54. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la pluralidad de cánceres se elige de cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, o cáncer de próstata, o una combinación de los mismos.

E55. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la una o más de la pluralidad de cánceres se elige de cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, o cáncer de mama.

E56. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el uno o más de la pluralidad de cánceres es un cáncer hematológico.

E57. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde no más de 60, 100, 150, 200, 300 o 400 intervalos subgenómicos o amplicones de uno o más genes, por ejemplo, uno o más genes conductores, por ejemplo, genes listados en las Tablas 60 y 61 de E1S2019/0256924A1, por ejemplo, ABL1, ACVR1B, AKT1, ALK, APC, AR, ARID1 A, ARID IB, ARID2, ASXL1, ATM, ATRX, AXIN1, B2M, BAP1, BCL2, BCOR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CARD11, CASP8, CBL, CDC73, CDH1, CDKN2A, CEBPA, CIC, CREBBP, CRLF2, CSF1R, CTNNB1, CYLD, DAXX, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERBB2, EZH2, FAM123B, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FLT3, FOXL2, FUBP1, GATA1, GATA2, GAT A3, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HIST1H3B, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KDM5C, KDM6A, KIT, KLF4, KRAS, MAP2K1, MAP3K1, MED12, MEN1, MET, MLH1, MLL2, MLL3, MPL, MSH2, MSH6, MYD88, NCOR1, NF1, NF2, NFE2L2, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NRAS, PAX5, PBRM1, PDGFRA, PHF6, PIK3CA, PIK3R1, PPP2R1A, PRDM1, PTCH1, PTEN, PTPN11, RBI, RET, RNF43, RUNX1, SETD2, SETBP1, SF3B1, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SOCS1, SOX9, SPOP, SRSF2, STAG2, STK11, TET2, TNFAIP3, TRAF7, TP53, TSC1, TSHR, U2AF1, VHL, WT1, CCND1, CDKN2C, IKZF1, LMO1, MAP2K4, MDM2, MDM4, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA3, NKX2-1, o SKP2, se secuencian.

E58. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde al

menos 30, 40, 50 o 60 intervalos subgenómicos o amplicones de uno o más genes, por ejemplo, uno o más genes conductores, por ejemplo, genes listados en las Tablas 60 y 61 de US2019/0256924A1, por ejemplo, ABL1, ACVR1B, AKT1, ALK, APC, AR, ARID 1 A, ARID IB, ARID2, ASXL1, ATM, ATRX, AXIN1, B2M, BAP1, BCL2, BCOR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CARD11, CASP8, CBL, CDC73, CDH1, CDKN2A, CEBPA, CIC, CREBBP, CRLF2, CSF1R, CTNNB1, CYLD, DAXX, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERBB2, EZH2, FAM123B, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FLT3, FOXL2, FUBP1, GATA1, GATA2, GAT A3, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HIST1H3B, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KDM5C, KDM6A, KIT, KLF4, KRAS, MAP2K1, MAP3K1, MED 12, MEN1, MET, MLH1, MLL2, MLL3, MPL, MSH2, MSH6, MYD88, NCOR1, NF1, NF2, NFE2L2, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NRAS, PAX5, PBRM1, PDGFRA, PHF6, PIK3CA, PIK3R1, PPP2R1A, PRDM1, PTCH1, PTEN, PTPN11, RBI, RET, RNF43, RUNX1, SETD2, SETBP1, SF3B1, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SOCS1, SOX9, SPOP, SRSF2, STAG2, STK11, TET2, TNFAIP3, TRAF7, TP53, TSC1, TSHR, U2AF1, VHL, WT1, CCND1, CDKN2C, IKZF1, LMO1, MAP2K4, MDM2, MDM4, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA3, NKX2-1, o SKP2, se secuencian.

E59. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde al menos 30 y no más de 400, al menos 40 y no más de 300, al menos 50 y no más de 200, al menos 60 y no más de 150, o al menos 60 y no más de 100, intervalos subgenómicos o amplicones de uno o más genes, por ejemplo, uno o más genes conductores, por ejemplo, uno o más genes listados en las Tablas 60 y 61 de US2019/0256924A1, por ejemplo, ABL1, ACVR1B, AKT1, ALK, APC, AR, ARID 1 A, ARID! B, ARID2, ASXL1, ATM, ATRX, AXIN1, B2M, BAP1, BCL2, BCOR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CARD11, CASP8, CBL, CDC73, CDH1, CDKN2A, CEBPA, CIC, CREBBP, CRLF2, CSF1R, CTNNB1, CYLD, DAXX, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERBB2, EZH2, FAM123B, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FLT3, FOXL2, FUBP1, GATA1, GATA2, GAT A3, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HIST1H3B, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KDM5C, KDM6A, KIT, KLF4, KRAS, MAP2K1, MAP3K1, MED 12, MEN1, MET, MLH1, MLL2, MLL3, MPL, MSH2, MSH6, MYD88, NCOR1, NF1, NF2, NFE2L2, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NRAS, PAX5, PBRM1, PDGFRA, PHF6, PIK3CA, PIK3R1, PPP2R1A, PRDM1, PTCH1, PTEN, PTPN11, RBI, RET, RNF43, RUNX1, SETD2, SETBP1, SF3B1, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SOCS1, SOX9, SPOP, SRSF2, STAG2, STK11, TET2, TNFAIP3, TRAF7, TP53, TSC1, TSHR, U2AF1, VHL, WT1, CCND1, CDKN2C, IKZF1, LMO1, MAP2K4, MDM2, MDM4, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA3, NKX2-1, o SKP2, se secuencian.

E60. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el

número de intervalos subgenómicos o amplicones secuenciados para un gen no es mayor de 125, 150, 200, o 300% del número más bajo que logra la meseta para sensibilidad de detección del cáncer.

E61. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde cada intervalo subgenómico o amplicón del biomarcador genético comprende 6-800bp, por ejemplo, 6-750bp, 6-700bp, 6-650bp, 6-600bp, 6-550bp, 6-500bp, 6-450bp, 6-400bp, 6-350bp, 6-300bp, 6-250bp, 6-200bp, 6-150bp, 6-100bp, 10-800bp, 15-800bp, 20-800bp, 25-800bp, 30-800bp, 35-800bp, 40-800bp, 45-800bp, 50-800bp, 55-800bp, 60-800bp, 65-800bp, 70-800bp, 75-800bp, 80-800bp, 85-800bp, 90-800bp, 95-800bp, 100-800bp, 200-800bp, 300-800bp, 400-800bp, 500-800bp, 600-800bp, 700-800bp, 10-700bp, 20-600bp, 30-500bp, 40-400bp, 50-300bp, 60-200bp, 61- 150bp, 62-140bp, 63-130bp, 64-120bp, o 65-100bp, por ejemplo, 66-80bp.

E62. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde cada intervalo subgenómico o amplicón del biomarcador genético comprende alrededor de 35, 40, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 100, o 110 bp.

E63. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde cada intervalo subgenómico o amplicón del biomarcador genético comprende no más de 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, o 800 bp.

E64. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde cada intervalo subgenómico o amplicón del biomarcador genético comprende al menos 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, o 50bp.

E65. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde cada intervalo subgenómico o amplicón del biomarcador genético comprende al menos 6pb y no más de 800bp, al menos 10bp y no más de 700bp, al menos 15bp y no más de 600bp, al menos 20bp y no más de 600bp, al menos 25bp y no más de 500bp, al menos 30bp y no más de 400bp, al menos 35bp y no más de 300bp, al menos 40bp y no más de 200bp, al menos 45bp y no más de 100bp, al menos 50bp y no más de 95bp, o al menos 55bp y no más de 90bp.

E66. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde cada intervalo subgenómico o amplicón del biomarcador genético comprende 66-80bp.

E67. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el número de intervalos subgenómicos o amplicones del biomarcador genético comprende no más de 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, 15.000, o

20.000bp.

E68. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el número de intervalos subgenómicos o amplicones del biomarcador genético comprende al menos 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 o 2000bp.

E69. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el número de intervalos subgenómicos o amplicones del biomarcador genético comprende al menos 200bp y no más de 20.000bp, al menos 300bp y no más de 15.000bp, al menos 400bp y no más de 10.000bp, al menos 500bp y no más de 9000, al menos 600bp y no más de 8000bp, al menos 700bp y no más de 7000bp, al menos 800bp y no más de 6000bp, al menos 900bp y no más de 5000bp, al menos 1000bp y no más de 4000bp, al menos 1100bp y no más de 3500bp, al menos 1200bp y no más de 3000bp, al menos 1300bp y no más de 2500bp, o al menos 1500bp y no más de 2000bp.

E70. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el número de intervalos subgenómicos o amplicones del biomarcador genético comprende 200 + 15%, 300 + 15%, 400 + 15%, 500 + 15%, 600 + 15%, 700 + 15%, 800 + 15%, 900 + 15%, 1000 + 15%, 1100 + 15%, 1200 + 15%, 1300 + 15%, 1400 + 15%, 1500 + 15%, 1600 + 15%, 1700 + 15%, 1800 + 15%, 1900 + 15%, 2000 + 15%, 2500 + 15%, 3000 + 15%, 3500 + 15%, 4000 + 15%, 5000 + 15%, 6000 + 15%, 7000 + 15%, 8000 + 15%, 9000 + 15%, 10.000 + 15%, 15.000 + 15%, o 20.000bp + 15%, por ejemplo, 2000bp + 15%.

E71. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el número de intervalos subgenómicos o amplicones del biomarcador genético comprende 2000bp.

E72. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la profundidad promedio a la cual el número de intervalos subgenómicos o amplicones del biomarcador genético se secuencia es al menos 5x la profundidad de secuencia.

E73. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la profundidad promedio a la cual el número de intervalos subgenómicos o amplicones del biomarcador genético se secuencia no es más de 500x la profundidad de secuencia.

E74. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la profundidad promedio a la cual el número de intervalos subgenómicos o amplicones del biomarcador genético se secuencia es entre 5x a 500x la profundidad de secuencia.

E75. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde en donde el paso de detección comprende secuenciar cada intervalo subgenómico a una profundidad de al menos 50.000 lecturas por base.

E76. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde en donde el paso de detección comprende secuenciar cada intervalo subgenómico a una profundidad de no más de 150.000 lecturas por base.

E77. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde en donde el paso de detección comprende secuenciar cada intervalo subgenómico a una profundidad de 50.000 lecturas por base a 150.000 lecturas por base.

E78. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el paso de detección comprende secuenciar cada intervalo subgenómico en una profundidad suficiente para detectar una mutación en la región de interés en una frecuencia tan baja como 0.0005%.

E79. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde no más de 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 100, 200 o 300 bp, se secuencia para cada biomarcador, por ejemplo, cada gen, por ejemplo, cada gen conductor, por ejemplo, cada gen descrito en la Tabla 60 o 61 in US2019/0256924A1 por ejemplo, ABL1, ACVR1B, AKT1, ALK, APC, AR, ARID 1 A, ARID IB, ARID2, ASXL1, ATM, ATRX, AXIN1, B2M, BAP1, BCL2, BCOR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CARD11, CASP8, CBL, CDC73, CDH1, CDKN2A, CEBPA, CIC, CREBBP, CRLF2, CSF1R, CTNNB1, CYLD, DAXX, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERBB2, EZH2, FAM123B, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FLT3, FOXL2, FUBP1, GATA1, GATA2, GAT A3, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HIST1H3B, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KDM5C, KDM6A, KIT, KLF4, KRAS, MAP2K1, MAP3K1, MED 12, MEN1, MET, MLH1, MLL2, MLL3, MPL, MSH2, MSH6, MYD88, NCOR1, NF1, NF2, NFE2L2, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NRAS, PAX5, PBRM1, PDGFRA, PHF6, PIK3CA, PIK3R1, PPP2R1A, PRDM1, PTCH1, PTEN, PTPN11, RBI, RET, RNF43, RUNX1, SETD2, SETBP1, SF3B1, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SOCS1, SOX9, SPOP, SRSF2, STAG2, STK11, TET2, TNFAIP3, TRAF7, TP53, TSC1, TSHR, U2AF1, VHL, WT1, CCND1, CDKN2C, IKZF1, LMO1, MAP2K4, MDM2, MDM4, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA3, NKX2-1, o SKP2.

E80. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde al menos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20bp, se secuencia en cada biomarcador, por ejemplo , cada gen, por ejemplo , cada gen conductor, por ejemplo , cada gen descrito en la Tabla 60 o 61 en US2019/0256924A1, por ejemplo, ABL1, ACVR1B, AKT1, ALK, APC, AR, ARID 1 A, ARID IB, ARID2, ASXL1, ATM, ATRX, AXIN1, B2M, BAP1, BCL2, BCOR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CARD11, CASP8, CBL, CDC73, CDH1, CDKN2A, CEBPA, CIC, CREBBP, CRLF2, CSF1R, CTNNB1, CYLD, DAXX, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERBB2, EZH2, FAM123B, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FLT3, FOXL2, FUBP1, GATA1,

GATA2, GAT A3, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HIST1H3B, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KDM5C, KDM6A, KIT, KLF4, KRAS, MAP2K1, MAP3K1, MED 12, MEN1, MET, MLH1, MLL2, MLL3, MPL, MSH2, MSH6, MYD88, NCOR1, NF1, NF2, NFE2L2, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NRAS, PAX5, PBRM1, PDGFRA, PHF6, PIK3CA, PIK3R1, PPP2R1A, PRDM1, PTCH1, PTEN, PTPN11, RBI, RET, RNF43, RUNX1, SETD2, SETBP1, SF3B1, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SOCS1, SOX9, SPOP, SRSF2, STAG2, STK11, TET2, TNFAIP3, TRAF7, TP53, TSC1, TSHR, U2AF1, VHL, WT1, CCND1, CDKN2C, IKZF1, LMO1, MAP2K4, MDM2, MDM4, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA3, NKX2-1, o SKP2.

E81. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde al menos 6 y no más de 300bp, al menos 7 y no más de 200bp, al menos 8bp y no más de 100bp, al menos 9bp y no más de 60bp, al menos 10bp y no más de 55bp, al menos 11 bp y no más de 50bp, al menos 12bp y no más de 45bp, al menos 13bp y no más de 40bp, al menos 14bp y no más de 35bp, al menos 15bp y no más de 34bp, al menos 14bp y no más de 33bp, al menos 15bp y no más de 32bp, al menos 16bp y no más de 31bp, al menos 17bp y no más de 30bp, al menos 18bp y no más de 29bp, al menos 19bp y no más de 28bp, al menos 20bp y no más de 27bp, se secuencia en cada biomarcador, por ejemplo, cada gen, por ejemplo, cada gen conductor, por ejemplo, cada gen descrito en la Tabla 60 o 61 en US2019/0256924A1, por ejemplo, ABL1, ACVR1B, AKT1, ALK, APC, AR, ARID 1A, ARID IB, ARID2, ASXL1, ATM, ATRX, AXIN1, B2M, BAP1, BCL2, BCOR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CARD11, CASP8, CBL, CDC73, CDH1, CDKN2A, CEBPA, CIC, CREBBP, CRLF2, CSF1R, CTNNB1, CYLD, DAXX, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERBB2, EZH2, FAM123B, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FLT3, FOXL2, FUBP1, GATA1, GATA2, GAT A3, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HIST1H3B, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KDM5C, KDM6A, KIT, KLF4, KRAS, MAP2K1, MAP3K1, MED 12, MEN1, MET, MLH1, MLL2, MLL3, MPL, MSH2, MSH6, MYD88, NCOR1, NF1, NF2, NFE2L2, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NRAS, PAX5, PBRM1, PDGFRA, PHF6, PIK3CA, PIK3R1, PPP2R1A, PRDM1, PTCH1, PTEN, PTPN11, RBI, RET, RNF43, RUNX1, SETD2, SETBP1, SF3B 1, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SOCS1, SOX9, SPOP, SRSF2, STAG2, STK11, TET2, TNFAIP3, TRAF7, TP53, TSC1, TSITR, U2AF1, VHL, WT1, CCND1, CDKN2C, IKZF1, LMO1, MAP2K4, MDM2, MDM4, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA3, NKX2-1, o SKP2.

E82. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde alrededor de 33bp se secuencia en cada biomarcador, por ejemplo, cada gen, por ejemplo , cada gen conductor, por ejemplo, cada gen descrito en la Tabla 60 o 61 en

US2019/0256924A1, por ejemplo, ABL1, ACVR1B, AKT1, ALK, APC, AR, ARID 1 A, ARID IB, ARID2, ASXL1, ATM, ATRX, AXIN1, B2M, BAP1, BCL2, BCOR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CARD11, CASP8, CBL, CDC73, CDH1, CDKN2A, CEBPA, CIC, CREBBP, CRLF2, CSF1R, CTNNB1, CYLD, DAXX, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERBB2, EZH2, FAM123B, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FLT3, FOXL2, FUBP1, GATA1, GATA2, GAT A3, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HIST1H3B, ITNF1A, ITRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KDM5C, KDM6A, KIT, KLF4, KRAS, MAP2K1, MAP3K1, MED 12, MEN1, MET, MLH1, MLL2, MLL3, MPL, MSH2, MSH6, MYD88, NCOR1, NF1, NF2, NFE2L2, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NRAS, PAX5, PBRM1, PDGFRA, PITF6, PIK3CA, PIK3R1, PPP2R1A, PRDM1, PTCH1, PTEN, PTPN11, RBI, RET, RNF43, RUNX1, SETD2, SETBP1, SF3B1, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SOCS1, SOX9, SPOP, SRSF2, STAG2, STK11, TET2, TNFAIP3, TRAF7, TP53, TSC1, TSITR, U2AF1, VHL, WT1, CCND1, CDKN2C, IKZF1, LMO1, MAP2K4, MDM2, MDM4, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA3, NKX2-1, o SKP2.

E83. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la detección del biomarcador comprende proporcionar la secuencia del intervalo subgenómico o amplicón de no más de 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 100, 200 o 300 bp, en longitud y en donde el intervalo subgenómico o el amplicón comprende el biomarcador, por ejemplo , a gen conductor que comprende una mutación conductora.

E84. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la detección del biomarcador comprende proporcionar la secuencia del intervalo subgenómico o el amplicón de al menos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20bp, en longitud y en donde el intervalo subgenómico o el amplicón comprende el biomarcador, por ejemplo, un gen conductor que comprende una mutación conductora.

E85. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la detección del biomarcador comprende proporcionar la secuencia de un intervalo subgenómico o amplicón de al menos 6 y no más de 300bp, al menos 7 y no más de 200bp, al menos 8bp y no más de 100bp, al menos 9bp y no más de 60bp, al menos 10bp y no más de 55bp, al menos 11 bp y no más de 50bp, al menos 12bp y no más de 45bp, al menos 13bp y no más de 40bp, al menos 14bp y no más de 35bp, al menos 15bp y no más de 34bp, al menos 14bp y no más de 33bp, al menos 15bp y no más de 32bp, al menos 16bp y no más de 31bp, al menos 17bp y no más de 30bp, al menos 18bp y no más de 29bp, al menos 19bp y no más de 28bp, al menos 20bp y no más de 27bp, en longitud y en donde el intervalo subgenómico o amplicón comprende el biomarcador, por ejemplo, gen conductor que comprende una mutación conductora.

E86. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la detección del biomarcador comprende proporcionar la secuencia de un intervalo subgenómico o amplicón de entre 6bp y 300bp, 7bp y 200bp, o 8 y 100bp, 9bp y 60bp, 10bp y 50bp, 15bp y 40bp, 20bp y 35bp en longitud y en donde el intervalo subgenómico o amplicón comprende el biomarcador, por ejemplo, gen conductor que comprende una mutación conductora.

E87. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la detección del biomarcador comprende proporcionar la secuencia de un intervalo subgenómico o amplicón de alrededor de 33bp en longitud y en donde el intervalo subgenómico o amplicón comprende el biomarcador, por ejemplo, gen conductor que comprende una mutación conductora.

E88. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, que además comprende:

b) detectar el nivel de cada uno de la pluralidad de, por ejemplo, al menos cuatro, biomarcadores de proteínas en una muestra biológica, en donde el nivel de cada biomarcador de proteína de la pluralidad se asocia con la presencia de un cáncer de la pluralidad de cánceres;

(opcionalmente) (c) comparar los niveles detectados de cada biomarcador de proteína de la pluralidad de biomarcadores de proteína a un nivel de referencia para el biomarcador de proteína; y

d) identificar la presencia de un cáncer de la pluralidad de cánceres en el sujeto cuando la presencia de uno o más biomarcadores genéticos y el nivel de uno de los biomarcadores de proteína de la pluralidad de biomarcadores de proteína se detectan.

E89. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde:

(i) el sujeto que todavía no se ha determinado que tiene un cáncer, por ejemplo, un cáncer seleccionado de pluralidad de cánceres,

(ii) el sujeto todavía no ha sido determinado que aloja una célula cancerosa, por ejemplo, una célula cancerosa seleccionada de la pluralidad de cánceres, o

(iii) el sujeto no muestra, o no ha mostrado un síntoma asociado con un cáncer, por ejemplo, un cáncer seleccionado de pluralidad de cánceres.

E90. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el sujeto:

(i) es un sujeto pediátrico o un adulto joven; por ejemplo, de 6 meses-21 años de edad; o

(ii) es un adulto, por ejemplo, de 18 años de edad o más grande.

E91. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la muestra comprende una muestra tumoral, por ejemplo, una muestra de biopsia (por ejemplo, una muestra de biopsia líquida (por ejemplo, una muestra de ADN tumoral circulante, o una muestra de ADN sin células) o una muestra de biopsia de tumor sólido); una muestra de sangre (por ejemplo, una muestra de ADN tumoral circulante, o una muestra de ADN sin células), una muestra de aféresis, una muestra de orina, una muestra de fluido cístico (por ejemplo, una muestra de fluido cístico pancreático), una muestra de Papanicolaou (Pap), o una muestra de tumor fijo (por ejemplo, una muestra fijada e formalina o una muestra incrustada en parafina (FPPE)).

E92. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el uno o más, por ejemplo, pluralidad de, genes comprende 1, 2, 3, o 4 genes de las Tablas 60 y 61 de US2019/0256924A1, por ejemplo, ABL1, ACVR1B, AKT1, ALK, APC, AR, ARID 1 A, ARID IB, ARID2, ASXL1, ATM, ATRX, AXIN1, B2M, BAP1, BCL2, BCOR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CARD11, CASP8, CBL, CDC73, CDH1, CDKN2A, CEBPA, CIC, CREBBP, CRLF2, CSF1R, CTNNB1, CYLD, DAXX, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERBB2, EZH2, FAM123B, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FLT3, FOXL2, FUBP1, GATA1, GATA2, GAT A3, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HIST1H3B, HNFIA, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KDM5C, KDM6A, KIT, KLF4, KRAS, MAP2K1, MAP3K1, MED 12, MEN1, MET, MLH1, MLL2, MLL3, MPL, MSH2, MSH6, MYD88, NCOR1, NF1, NF2, NFE2L2, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NRAS, PAX5, PBRM1, PDGFRA, PITF6, PIK3CA, PIK3R1, PPP2R1A, PRDM1, PTCH1, PTEN, PTPN11, RBI, RET, RNF43, RUNX1, SETD2, SETBP1, SF3B 1, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SOCS1, SOX9, SPOP, SRSF2, STAG2, STK11, TET2, TNFAIP3, TRAF7, TP53, TSC1, TSITR, U2AF1, VHL, WT1, CCND1, CDKN2C, IKZF1, LMO1, MAP2K4, MDM2, MDM4, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA3, NKX2-1, o SKP2.

E93. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el uno o más, por ejemplo, pluralidad de, genes comprende 5, 6, 7, o 8 genes, elegidos de las Tablas 60 y 61 de US2019/0256924A1, por ejemplo, ABL1, ACVR1B, AKT1, ALK, APC, AR, ARID 1A, ARID IB, ARID2, ASXL1, ATM, ATRX, AXIN1, B2M, BAP1, BCL2, BCOR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CARD11, CASP8, CBL, CDC73, CDH1, CDKN2A, CEBPA, CIC, CREBBP, CRLF2, CSF1R, CTNNB1, CYLD, DAXX, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERBB2, EZH2, FAM123B, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FLT3, FOXL2, FUBP1, GATA1, GATA2, GAT A3, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HIST1H3B, ITNF1A, ITRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KDM5C, KDM6A, KIT, KLF4, KRAS, MAP2K1, MAP3K1, MED 12, MEN1, MET, MLH1, MLL2, MLL3, MPL, MSH2, MSH6, MYD88, NCOR1, NF1, NF2, NFE2L2, NOTCH1,

NOTCH2, NPM1, NRAS, PAX5, PBRM1, PDGFRA, PITF6, PIK3CA, PIK3R1, PPP2R1A, PRDM1, PTCH1, PTEN, PTPN11, RBI, RET, RNF43, RUNX1, SETD2, SETBP1, SF3B 1, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SOCS1, SOX9, SPOP, SRSF2, STAG2, STK11, TET2, TNFAIP3, TRAF7, TP53, TSC1, TSITR, U2AF1, VHL, WT1, CCND1, CDKN2C, IKZF1, LMO1, MAP2K4, MDM2, MDM4, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA3, NKX2-1, o SKP2.

E94. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el uno o más, por ejemplo, pluralidad de genes es un gen seleccionado de: NRAS, CTNNB1, PIK3CA, FBXW7, APC, EGFR, BRAF, CDKN2A, PTEN, FGFR2, ITRAS, KRAS, AKT1, TP53, PPP2R1A, o GNAS.

E95. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el uno o más, por ejemplo, pluralidad de, biomarcadores (por ejemplo, uno o más genes) se elige de KRAS, PIK3CA, HRAS, CDKN2A, TP53, AKT1, CTNNB1, APC, EGFR, GNAS, PPP2R1A, BRAF, FBXW7, PTEN, o FGFR2, o una combinación de los mismos, y el cáncer se elige de: cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, o cáncer de próstata.

E96. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el uno o más, por ejemplo, pluralidad de, biomarcadores (por ejemplo, uno o más genes) se elige de KRAS, PIK3CA, HRAS, CDKN2A, TP53, TERT, ERBB2, FGFR3, MET, MLL, o VHL, o una combinación de los mismos, y el cáncer se elige de un cáncer de vejiga carcinoma urotelial del tracto superior (UTUC).

E97. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el uno o más, por ejemplo, pluralidad de, biomarcadores (por ejemplo, uno o más genes) se elige de KRAS, PIK3CA, CDKN2A, TP53, CTNNB1, PPP2R1A, BRAF, PTEN, CSMD3, FAT3, BRCA, o ARID 1A, o una combinación de los mismos, y el cáncer es un cáncer de ovario o un cáncer de endometrio.

E98. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el uno o más, por ejemplo, pluralidad de, biomarcadores (por ejemplo, uno o más genes) se elige de KRAS, PIK3CA, CDKN2A, TP53, CTNNB1, GNAS, BRAF, NRAS, VHL, RNF43, o SMAD4, o una combinación de los mismos, y el cáncer es un cáncer pancreático, por ejemplo, un adenocarcinoma ductal pancreático (PD AC).

E99. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el uno o más, por ejemplo, pluralidad de biomarcadores, comprende 5, 6, 7, o 8 biomarcadores de proteína.

E100. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el uno o más, por ejemplo, pluralidad de biomarcadores, comprende un biomarcador de proteína seleccionado de: CA19-9, CEA, HGF, OPN, CA125, prolactina (PRL), TIMP-1, CA15-3, AFP o MPO.

E101. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la detección de la presencia de uno o más biomarcadores genéticos comprende:

a. asignar un identificador único (UID) a cada una de la pluralidad de moléculas de plantilla presentes en la muestra;

b. amplificar cada molécula de plantilla individualmente etiquetada para crear familiar UID; y c. secuenciar redundantemente los productos de amplificación.

E102. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, que además comprende detectar la presencia de aneuploidía en la muestra, por ejemplo, detectar la ganancia o pérdida en uno o más cromosomas, por ejemplo, utilizando el método WALDO como se describe en el Ejemplo 6.

E103. El método de la forma de realización 102, en donde el método comprende: (i) estimar la carga de mutación somática; (ii) estimar la firma del carcinógeno, y/o (iii) detectar la inestabilidad de microsatélites (MSI).

E104. El método de la forma de realización 102 o 103, en donde el método se puede utilizar para comparar dos muestras, por ejemplo, dos muestras no relacionadas, para evaluar la similitudes genéticas entre las muestras o para encontrar las mutaciones somáticas dentro de las muestras, por ejemplo, dentro de los elementos LINE en la muestra.

E105. El método de la forma de realización 102 o 103, en donde el método da por resultado un incremento en la especificidad y/o sensibilidad de la detección de aneuploidía.

E106. El método de la forma de realización 102, en donde la presencia de aneuploidía se detecta en uno o más brazos de cromosoma.

E107. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, que además comprende responder a un valor de: un marcador genético, un biomarcador de proteína y/o estado de aneuploidía, evaluar un origen o tipo de cáncer al cáncer.

E108. El método de cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde responder a un valor de: un marcador genético, un biomarcador de proteína y/o estado de aneuploidía, el método comprende identificar el sujeto por tener cáncer, o tener un riesgo de desarrollar cáncer.

E109. El método de la forma de realización E108, que además comprende administrar al sujeto un agente terapéutico para tratar el cáncer, o seleccionar un agente terapéutico para tratar el cáncer en el sujeto.

E110. El método de la forma de realización E109, en donde el sujeto se administra el agente terapéutico en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

E111. Una mezcla de reacción que comprende:

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, por ejemplo, aneuploidía, de una secuencia genómica colocada entre al menos dos elementos repetidos terminales de una familia de elementos repetidos (Familia RE) referida en la presente.

E112. La mezcla de reacción de la forma de realización E111, que comprende a pluralidad de reactivos de detección para (i).

E113. La mezcla de reacción de cualquiera de las formas de realización E111-E112, que comprende a pluralidad de reactivos de detección para (ii).

E114. La mezcla de reacción de cualquiera de las formas de realización E111-E113, que comprende a pluralidad de reactivos de detección para (iii).

E115. La mezcla de reacción de cualquiera de las formas de realización E111-E114, que comprende una muestra de un sujeto, por ejemplo, una muestra del sujeto.

E116. 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, por ejemplo, aneuploidía, 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.

E117. La mezcla de reacción de la forma de realización E116, que comprende a pluralidad de reactivos de detección para (i).

E118. La mezcla de reacción de cualquiera de las formas de realización E116-E117, que comprende a pluralidad de reactivos de detección para (ii).

E119. La mezcla de reacción de cualquiera de las formas de realización E116 a E118, que comprende a pluralidad de reactivos de detección para (iii).

E120. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, en donde estado de aneuploidía se valúa, por ejemplo, se determina, utilizando un primer cebador y

un segundo cebador.

E121. El método de la forma de realización E120, en donde el primer cebador comprende una secuencia que es al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 96%, 98%, 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 1

E122. El método de la forma de realización E121, en donde el primer cebador comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1.

E123. El método de la forma de realización E120, en donde el segundo cebador comprende una secuencia que es al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 96%, 98%, 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 10.

E124. El método de la forma de realización E123, en donde el segundo cebador comprende la secuencia de SEQ ID NO: 10.

E125. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E124, que además comprende someter al sujeto a un escaneo radiológico, por ejemplo, un escaneo PET-CT, de un órgano o región corporal.

E126. El método de la forma de realización 125, en donde el escaneo radiológico de un órgano o región corporal caracteriza el cáncer.

E127. El método de la forma de realización 125, en donde el escaneo radiológico de un órgano o región corporal identifica la ubicación del cáncer.

E128. El método de cualquiera de las formas de realización E125-E127, en donde el escaneo radiológico es un escaneo PET-CT.

E129. El método de cualquiera de las formas de realización E125-E128, en donde el escaneo radiológico se lleva a cabo después de que el sujeto se evalúa para la presencia de cada uno de la pluralidad de cánceres.

E130. El método de cualquiera de las formas de realización El-E110, o E120-E129, que comprende administrar al sujeto una o más intervenciones terapéuticas (por ejemplo, cirugía, quimioterapia adyuvante, quimioterapia neoadyuvante, terapia de radiación, inmunoterapia, terapia dirigida, y/o un inhibidor de punto de control inmunitario).

E131. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E130, en donde la evaluación comprende evaluar una muestra del sujeto en un punto de tiempo o en diferentes puntos de tiempo.

E132. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E131, que comprende evaluar una o más muestras, por ejemplo, múltiples muestras, obtenidas del sujeto.

E133. El método de E132, en donde el uno o más muestras, por ejemplo, múltiples muestras, se obtienen al año, por ejemplo, con un año de diferencia entre sí.

E134. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E133, en donde el sujeto se evalúa simultáneamente por la presencia o ausencia de cada una de una pluralidad de cánceres.

E135. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E134, en donde el sujeto se co-evalúa para la presencia o ausencia de cada uno de la pluralidad de cánceres.

E136. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E135, que comprende evaluar la presencia de cada una de la pluralidad de cánceres en un sujeto en uno o más puntos de tiempo dentro de un intervalo predeterminado, por ejemplo, en la misma o sustancialmente la misma etapa clínica de al menos uno de los cánceres en el sujeto.

E137. El método de cualquiera de las formas de realización El-E110, o E120-E136, que comprende evaluar una muestra, por ejemplo, una muestra individual o múltiples muestras, obtenidas del sujeto.

E138. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E137, en donde la co-evaluación se lleve a cabo en una muestra individual, alícuotas de una muestra individual, o una pluralidad de muestras tomadas, por ejemplo, dentro de 1, 5, 24 o 48 horas, entre sí.

E139. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E138, en donde el sujeto es asintomático para el cáncer.

E140. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E139, en donde el sujeto es asintomático para un cáncer de la pluralidad.

E141. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E140, en donde el sujeto no se sabe o se determina que aloja una célula cancerosa.

E142. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E141, en donde el sujeto no se ha determinado que tenga o ha sido diagnosticado con un cáncer.

E143. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E142, en donde el sujeto tiene un cáncer de etapa temprana, por ejemplo, Etapa I o Etapa II.

E144. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E143, en donde el sujeto es pre-metastásico.

E145. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E144, en donde el sujeto no tiene metástasis detectable.

E146. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E145, en donde el sujeto no ha mostrado un síntoma asociado con un cáncer.

E147. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E146,

en donde el sujeto no muestra uno, dos o más síntomas clínicamente asociados con el cáncer.

E148. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E147, en donde cuando el estado de aneuploidía es positivo, el sujeto tiene un cáncer de etapa temprana, por ejemplo, Etapa I o Etapa II por ejemplo, como se proporciona en la Tabla 3.

E149. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E147, en donde cuando el estado de aneuploidía es negativo, el sujeto tiene un cáncer de etapa temprana, por ejemplo, Etapa I o Etapa II por ejemplo, como se proporciona en la 3.

E150. Un método para detectar aneuploidía en una muestra que comprende ADN de entrada baja.

E151. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E150, en donde la muestra comprende alrededor de 0,01 picogramo (pg) a 500 pg de ANA.

E152. El método de la forma de realización E151, en donde la muestra comprende alrededor de 0,01-500pg, 0,05-400pg, 0,1-300pg, 0,5-200pg, 1-100pg, 10-90pg, o 20-50pg de ADN.

E153. El método de la forma de realización E151, en donde la muestra comprende al menos 0,01 pg, al menos 0,01 pg, al menos 0,1 pg, al menos 1 pg, al menos 2 pg, al menos 3 pg, al menos 4 pg, al menos 5 pg, al menos 6 pg, al menos 7 pg, al menos 8 pg, al menos 9 pg al menos 10 pg, al menos 11 pg, al menos 12 pg, al menos 13 pg, al menos 14 pg, al menos 15 pg, al menos 16 pg, al menos 17 pg, al menos 18 pg, al menos 19 pg, al menos 20 pg, al menos 21 pg, al menos 22 pg, al menos 23 pg, al menos 24 pg, al menos 25 pg, al menos 26 pg, al menos 27 pg, al menos 28 pg, al menos 29 pg, al menos 30 pg, al menos 31 pg, al menos 32 pg, al menos 33 pg, al menos 34 pg, al menos 35 pg, al menos 36 pg, al menos 37 pg, al menos 38 pg, al menos 39 pg, al menos 40 pg, al menos 50 pg, al menos 60 pg, al menos 70 pg, al menos 80 pg, al menos 90 pg, al menos 100pg, al menos 150pg, al menos 200 pg, al menos 300 pg, al menos 350 pg, al menos 400 pg, al menos 450 pg, o al menos 500 pg de ADN.

E154. Un método para identificar o distinguir una muestra, por ejemplo, utilizando cualquiera de los métodos descritos en la presente.

E155. El método de la forma de realización E154, en donde una muestra, por ejemplo, una primera muestra, de un sujeto, por ejemplo, un primer sujeto, se distingue de una segunda muestra de un segundo sujeto.

E156. El método de la forma de realización E154, en donde una muestra se identifica por ser de un sujeto basado en un polimorfismo (por ejemplo, una pluralidad de polimorfismos, por ejemplo, polimorfismos comunes).

E157. El método de la forma de realización E156, en donde un polimorfismo, por ejemplo, un polimorfismo común, está presente en un elemento repetitivo, por ejemplo, como se describe en la presente.

E158. El método de la forma de realización E154, en donde un método descrito en la presente en el Ejemplo 8 se utiliza para identificar y/o distinguir la muestra.

E159. El método de cualquiera de las formas de realización E1-E110, o E120-E158, en donde el método es un método in vitro.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente para practicar la invención, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan como referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Los detalles de una o más formas de realización de la invención se exponen con las figuras adjuntas y la descripción a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y figuras, y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1A muestra una distribución del tamaño del amplicón cuando se utiliza un par de cebadores individual para amplificar elementos repetitivos (ver, por ejemplo, Tabla 1 para una lista de elementos repetitivos). Los tamaños del amplicón mostrados en la Figura 1A incluyen el número de bases en los cebadores.

La Figura 1B muestra una distribución del tamaño del amplicón cuando se utiliza un par de cebadores individual para amplificar elementos repetitivos (ver, por ejemplo, Tabla 1 para una lista de elementos repetitivos). Los tamaños del amplicón mostrados en la Figura 1B no incluyen el número de bases en los cebadores.

La Figura 1C muestra una distribución del número de amplicones observados en un ADN sin células de 2231 muestras de plasma.

Figura 2A. Vista general ejemplar de una forma de realización de un flujo de trabajo descrito en la presente.

La Figura 2B es una vista general ejemplar de una forma de realización del Sistema

de Secuenciación de Aneuploidía de Elemento Repetitivo (RealSeqS).

La Figura 3 muestra la sensibilidad de aneuploidía vs mutaciones (@99% de especificidad) en diferentes tipos de cánceres. El porcentaje de aneuploidía detectada en cada tipo de cáncer es representado en el eje Y.

La Figura 4 muestra la sensibilidad de aneuploidía comparado con otros biomarcadores de cáncer. El porcentaje de cánceres detectados (sensibilidad) es representado en el eje Y.

La Figura 5 muestra el pseudocódigo para generar productos sintéticos con múltiples alteraciones del brazo.

La Figura 6 muestra la estimación de la relación entre las lecturas y la concentración de ADN.

La Figura 7A muestra una comparación de la sensibilidad de la detección del cáncer con diferentes pruebas de múltiples analitos. Tres diferentes pruebas de múltiples analitos evaluaron la sensibilidad para detectar los ocho cánceres indicados. Las tres pruebas fueron: (1) estado de la aneuploidía, análisis de mutación somática y evaluación del biomarcador de proteína; (2) estado de aneuploidía y análisis de mutación somática; y (3) estado de aneuploidía y evaluación del biomarcador de proteínas.

La Figura 7B muestra la sensibilidad de una prueba que incorpora aneuploidía, mutaciones, y niveles anormalmente altos de 8 proteínas comparada con una prueba que comprende solo aneuploidía + proteínas o solo mutaciones y proteínas. Todas las sensibilidades se calcularon en un agregado de 99% de especificidad (es decir, solo 1% de las muestras de plasma fue positivo para aneuploidía, mutaciones, o proteínas en la prueba que incorpora aneuploidía, mutaciones, y proteínas utilizando 10 iteraciones de una validación cruzada de 10 veces).

La Figura 8 es una gráfica que muestra la fracción positiva real (sensibilidad) en el eje “y” y la fracción falsa positiva de la detección de cáncer utilizando las diversas pruebas. Las pruebas incluyen: (1) estado de aneuploidía; mutación somática; y biomarcador de proteínas; (2) estado de aneuploidía y biomarcador de proteínas; (3) mutación somática y biomarcador de proteínas; (4) estado de aneuploidía y mutación somática; (5) estado de aneuploidía; y (6) mutación somática. Se calculó la fracción real positiva (sensibilidad) utilizando un umbral a 99% de especificidad.

La Figura 9 muestra la sensibilidad de la detección del cáncer para aneuploidía sola (@98% o 99% de especificidad) comparada con la sensibilidad con la aneuploidía y los biomarcadores de proteínas (@95% de especificidad) en diferentes etapas del cáncer.

La Figura 10 muestra la aneuploidía (@99% de especificidad) en diferentes etapas

de cáncer.

La Figura 11 muestra la aneuploidía (@99% de especificidad) en diferentes tipos de cánceres.

La Figura 12 muestra la sensibilidad cuando la aneuploidía (@99% de especificidad) se combina con detección de los biomarcadores de proteínas.

La Figura 13 muestra el pseudocódigo para generar muestras de trisomía y monosomía in silico utilizadas para la comparación de secuenciación del genoma completo, FAST-SeqS y Real SeqS.

La Figura 14 muestra el pseudocódigo para generar muestras simuladas in silico con múltiples alteraciones del brazo que se utilizaron en la prueba de entrenamiento de SVM de Aneuploidía de Genoma Amplio.

Las Figuras 15A-15C muestran la detección de la Aneuploidía utilizando Tecnologías de Secuenciación de Próxima Generación. Las sensibilidades se calcularon en 99% de especificidad. Las barras de error representan 95% de intervalos de confianza. FIG. 15A Comparación de la sensibilidad para monosomías y trisomías en los 39 brazos del cromosoma no acrocéntricos al 5% de fracción celular. FIG. 15B Comparación de la sensibilidad para la deleción DiGeorge 1,5 Mb en 22q al 5% de fracción celular. FIG. 15C Comparación de la sensibilidad para una amplificación focal de *ERBB2* de 20 copias al 1% de fracción celular.

Las Figuras 16A-16B muestran ejemplos de muestras plasmáticas con deleciones o amplificaciones focales. La FIG. 16A muestra los datos RealSeqS en una muestra plasmática de un individuo normal con una deleción de ~3 Mb del cromosoma 22, característico del síndrome de DiGeorge. Cabe destacar que muchos pacientes con microdeleciones en este sitio tienen señales y síntomas leves y no se detectan clínicamente. La FIG. 16B muestra datos RealSeqS en una muestra de plasma típico de un individuo normal, que no muestra deleción en el sitio DiGeorge.

Las Figuras 17A-17B muestran ejemplos de muestras plasmáticas con deleciones o amplificaciones focales. La FIG. 17A muestra datos RealSeqS en una muestra plasmática de un paciente con cáncer que muestra una amplificación focal de 2.5 MB que incluye el sitio *ERBB2* en el cromosoma 17q. La FIG. 17B muestra datos RealSeqS en una muestra de plasma típica de un individuo normal, que no muestra amplificación en el sitio *ERBB2*.

La Figura 18 muestra la sensibilidad de RealSeqS para las muestras de plasma con varias cantidades de ADN derivado de tumor. La cantidad de ADN tumoral se estimó por la frecuencia del alelo mutante (MAF) de las mutaciones conductoras presentes en la muestra de plasma.

Las Figuras 19A-19B muestran detección de cáncer en biopsias líquidas de muestras con cánceres no metastásicos de ocho tipos diferentes. Las sensibilidades se calcularon a 99% de especificidad durante la validación cruzada. Las barras de error representan 95% de intervalos de confianza. La FIG. 19A muestra la comparación del estado de aneuploidía como es evaluado por RealSeqS al estado de las mutaciones somáticas con respecto al tipo de tumor. La FIG. 19B muestra la comparación del estado de aneuploidía como es calculado por RealSeqS para el estado de las mutaciones somáticas con respecto a la etapa del cáncer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

El término “mutación del gen conductor” o “mutación conductora” como se utiliza en la presente, se refiere a una mutación que (i) se presenta en un gen conductor; y (ii) proporciona una ventaja de crecimiento a la célula en la cual se presenta. Una ventaja de crecimiento para una célula puede incluir:

a) un incremento en la velocidad de la división celular en una célula que tiene una mutación del gen conductor, por ejemplo, un incremento en la velocidad de la división celular comparada con una célula de referencia, por ejemplo, a una célula de otra manera similar, por ejemplo, una célula de otra manera similar adyacente a la célula, por ejemplo, comparada con una célula del mismo tipo que no tiene la mutación del gen conductor;

b) un incremento en la velocidad de la expansión clonal en una célula que tiene una mutación del gen conductor, por ejemplo, un incremento en la velocidad de la expansión clonal comparada con una célula de referencia, por ejemplo, con una célula de otra manera similar, por ejemplo, una célula de otra manera similar adyacente a la célula, por ejemplo, como es comparada con una célula del mismo tipo que no tiene la mutación conductora;

c) un incremento en el número de células que son progenie, por ejemplo, célula hija, o la célula que tiene la mutación del gen conductor, por ejemplo, un incremento en el número de células de progenie comparado con el número de células de progenie esperadas si la célula no tuvo la mutación del gen conductor;

d) un incremento en la capacidad de formar tumores o promover el crecimiento tumoral, por ejemplo, progresión tumoral, por ejemplo, comparada con una célula de referencia, por ejemplo, a una célula de otra manera similar que no tiene la mutación del gen conductor; o

e) presencia o aparición en un segundo o subsecuente sitio o ubicación en el sujeto.

En una forma de realización, una mutación del gen conductor proporciona un 0,1-5%,

por ejemplo, un 0,1-4,5%, 0,1-4%, 0,1-3,5%, 0,1-3%, 0,1-2,5%, 0,1-2%, 0,1-1,5%, 0,1-1%, 0,1-0,5%, 0,5-5%, 1-5%, 1,5-5%, 2-5%, 2,5-5%, 3-5%, 3,5-5%, 4-5%, 4,5-5%, 0,5-4,5%, 1-4%, 1,5-3,5%, o 2-3%, de ventaja de crecimiento, por ejemplo, incremento en la diferencia entre el nacimiento de la célula y la muerte de la célula. En una forma de realización, una mutación del gen conductor proporciona al menos 0,1% 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, o 4,5%, por ejemplo, alrededor de 0,4%, de ventaja de crecimiento, por ejemplo, incremento en la diferencia entre el nacimiento de la célula y la muerte de la célula. En una forma de realización, una mutación del gen conductor, proporciona una capacidad proliferativa a la célula en la cual se presenta, por ejemplo, permite la expansión celular, por ejemplo, expansión clonal.

En algunas formas de realización, la mutación del gen conductor se puede ligar causalmente a la progresión del cáncer.

En una forma de realización, la mutación del gen conductor afecta, por ejemplo, altera la regulación, expresión o función de, un gen de codificación de proteína. En una forma de realización, una mutación del gen conductor afecta, por ejemplo, altera la función de, una región no de codificación, por ejemplo, región de codificación no de proteína. En una forma de realización, una mutación del gen conductor incluye: una translocación, una deleción (por ejemplo, una deleción homocigota), una inserción (por ejemplo, una inserción intragénica), una inserción y deleción pequeña (indeles), una sustitución base individual (por ejemplo, una mutación sinónima, mutación no sinónima, mutación no de sentido o una mutación de desplazamiento de marco), una variación del número de copias (CNV) (por ejemplo, una amplificación), o una variación de nucleótidos individual (SNV) (por ejemplo, un polimorfismo de nucleótido individual (SNP)). Las mutaciones conductoras ejemplares se describen en las Tablas 60 y 61 de US2019/0256924A1.

En algunas formas de realización, la presencia de una mutación del gen conductor en una célula puede alterar (por ejemplo, incrementar o disminuir) la expresión del producto génico en esa célula. En algunas formas de realización, la presencia de una mutación del gen conductor en una célula puede alterar la función del producto génico. En algunos casos, la presencia de una mutación del gen conductor en una célula puede proporcionar a esa célula con una ventaja de crecimiento. Por ejemplo, la presencia de una mutación del gen conductor en una célula puede provocar un incremento en la velocidad de proliferación (por ejemplo, comparada con una célula de referencia). Por ejemplo, la presencia de una mutación del gen conductor en una célula puede provocar un incremento en la velocidad de expansión clonal en una célula que tiene una mutación del gen conductor (por ejemplo, comparada con una célula de referencia). Por ejemplo, la presencia de una mutación del

gen conductor en una célula puede provocar un incremento en el número de células de progenie derivadas de la célula que tiene la mutación del gen conductor (por ejemplo, comparada con una célula de referencia). Por ejemplo, la presencia de una mutación del gen conductor en una célula puede provocar un incremento en la capacidad de la célula para formar un tumor (por ejemplo, comparada con una célula de referencia). En algunos casos, una ventaja de crecimiento pueden ser mediciones como un incremento en la diferencia entre la citogénesis (por ejemplo, la formación de nuevas células) y muerte celular. Por ejemplo, la presencia de una mutación del gen conductor en una célula que puede proporcionar a esa célula una ventaja de crecimiento de al menos alrededor de 0,1% (por ejemplo, alrededor de 0,2%, alrededor de 0,3%, alrededor de 0,4%, alrededor de 0,5%, alrededor de 0,6%, alrededor de 0,7%, alrededor de 0,8%, alrededor de 0,9%, alrededor de 1%, alrededor de 1.5%, alrededor de 2%, alrededor de 2,5%, alrededor de 3%, alrededor de 3,5%, alrededor de 4%, alrededor de 4,5%, o más). Por ejemplo, la presencia de una mutación del gen conductor en una célula puede proporcionar a esa célula con una ventaja de crecimiento de alrededor de 0,1% a alrededor de 5% (por ejemplo, de alrededor de 0,1 a alrededor de 5%, de alrededor de 0,1 a alrededor de 4,5%, de alrededor de 0,1 a alrededor de 4%, de alrededor de 0,1 a alrededor de 3,5%, de alrededor de 0,1 a alrededor de 3%, de alrededor de 0,1 a alrededor de 2,5%, de alrededor de 0,1 a alrededor de 2%, de alrededor de 0,1 a alrededor de 1,5%, de alrededor de 0,1 a alrededor de 1%, de alrededor de 0,1 a alrededor de 0,5%, de alrededor de 0,5 a alrededor de 5%, de alrededor de 1 a alrededor de 5%, de alrededor de 1,5 a alrededor de 5%, de alrededor de 2 a alrededor de 5%, de alrededor de 2,5 a alrededor de 5%, de alrededor de 3 a alrededor de 5%, de alrededor de 3,5 a alrededor de 5%, de alrededor de 4 a alrededor de 5%, de alrededor de 4,5 a alrededor de 5%, de alrededor de 0,5 a alrededor de 4,5%, de alrededor de 1 a alrededor de 4%, de alrededor de 1,5 a alrededor de 3,5%, o de alrededor de 2 a alrededor de 3%).

En algunos casos, un gen conductor puede incluir más de una (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, o más) mutaciones del gen conductor. En algunos casos, un gen conductor que incluye una o más mutaciones del gen conductor también puede incluir una o más mutaciones adicionales (por ejemplo, mutaciones del gen pasajero (mutaciones somáticas que no son una mutación conductora)).

El término “gen conductor” como se utiliza en la presente, se refiere a un gen que incluye una mutación del gen conductor. En una forma de realización, el gen conductor es un gen en el cual una o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, o más) mutaciones adquiridas, por ejemplo, mutaciones del gen conductor, se pueden ligar casualmente con la progresión del cáncer. En una forma de realización, un gen

conductor modula uno o más procesos celulares incluidos: determinación del destino celular, supervivencia celular y mantenimiento del genoma. Un gen conductor se puede asociar con (por ejemplo, puede modular) una o más rutas de señalización. Ejemplos de rutas de señalización incluyen, sin limitación, una ruta TGF-beta, una ruta MAPK, una ruta STAT, una ruta PI3K, una ruta RAS, una ruta del ciclo celular, una ruta de apoptosis, una ruta NOTCH, una ruta de Erizo (HH), una ruta APC, una ruta de modificación de cromatina, una ruta de regulación transcripcional, y una ruta de control de daño de ADN. Ejemplos de genes conductores incluyen, sin limitación, ABL1, ACVR1B, AKT1, ALK, APC, AR, ARID1A, ARID1B, ARID2, ASXL1, ATM, ATRX, AXIN1, B2M, BAP1, BCL2, BCOR, BRAF, BRCA1, BRCA2, CARD11, CASP8, CBL, CDC73, CDH1, CDKN2A, CEBPA, CIC, CREBBP, CRLF2, CSF1R, CTNNB1, CYLD, DAXX, DNMT1, DNMT3A, EGFR, EP300, ERBB2, EZH2, FAM123B, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FLT3, FOXL2, FUBP1, GATA1, GATA2, GATA3, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HIST1H3B, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KDM5C, KDM6A, KIT, KLF4, KRAS, MAP2K1, MAP3K1, MED12, MEN1, MET, MLH1, MLL2, MLL3, MPL, MSH2, MSH6, MYD88, NCOR1, NF1, NF2, NFE2L2, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NRAS, PAX5, PBRM1, PDGFRA, PHF6, PIK3CA, PIK3R1, PPP2R1A, PRDM1, PTCH1, PTEN, PTPN11, RBI, RET, RNF43, RUNX1, SETD2, SETBP1, SF3B1, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMO, SOCS1, SOX9, SPOP, SRSF2, STAG2, STK11, TET2, TNFAIP3, TRAF7, TP53, TSC1, TSHR, U2AF1, VHL, WT1, CCND1, CDKN2C, IKZF1, LMO1, MAP2K4, MDM2, MDM4, MYC, MYCL1, MYCN, NCOA3, NKX2-1, y SKP2. Los genes conductores ejemplares incluyen oncogenes y supresores tumorales. En una forma de realización, un gen conductor tiene una o más mutaciones del gen conductor, por ejemplo, como se describe en la presente. En una forma de realización, un gen conductor es un gen listado en las Tablas 60 o 61 en US2019/0256924A1. En una forma de realización, un gen conductor es un gen que modula uno o más procesos celulares descritos en las Tablas 60 o 61 en US2019/0256924A1, por ejemplo, determinación del destino celular, supervivencia celular y mantenimiento del genoma. En una forma de realización, un gen conductor es un gen que modula una o más rutas descritas en las Tablas 60 o 61 en US2019/0256924A1. En una forma de realización, un gen conductor es un gen que modula una o más rutas de señalización descritas en la Tabla 62 de US2019/0256924A1.

En una forma de realización, un gen conductor incluye más de una mutación conductora, y la primera mutación del gen conductor, proporciona una ventaja de crecimiento selectivo a la célula en la cual se presenta. En una forma de realización, la mutación subsecuente, por ejemplo, segunda, tercera, cuarta, quinta o mutación posterior, por ejemplo, mutación conductora en el gen conductor, proporciona una capacidad

proliferativa a la célula en la cual se presenta, por ejemplo, permite la expansión celular, por ejemplo, expansión clonal. En una forma de realización, un gen conductor tiene una o más mutaciones del gen pasajero, por ejemplo, una mutación somática que surge en el desarrollo de un cáncer pero que no es una mutación conductora. En una forma de realización, un gen conductor puede estar presente, por ejemplo, expresado, en cualquier tipo de célula, por ejemplo, un tipo de célula derivada de cualquiera de las tres capas de células germinales: ectodermo, endodermo o mesodermo. En una forma de realización, un gen conductor está presente, por ejemplo, expresado, en una célula somática. En una forma de realización, un gen conductor está presente, por ejemplo, expresado, en una célula germinal. En una forma de realización, un gen conductor puede estar presente en un gran número de cánceres, por ejemplo, en más de 5% de cánceres. En una forma de realización, un gen conductor puede estar presente en un número pequeño de cáncer, por ejemplo, en menos de 5% de cánceres. En una forma de realización, un gen conductor tiene un patrón de mutación que no es aleatoria y/o recurrente, es decir, la ubicación en la cual una mutación conductora se presenta en el gen conductor es la misma en diferentes tipos de cánceres. Las mutaciones del gen conductor recurrentes ejemplares incluyen mutaciones en el gen IDH1 en el sitio de unión del substrato, por ejemplo, en el codón 132, y las mutaciones en el gen PIK3CA en el dominio helicoidal o el dominio de cinasa, como es representado por Vogelstein y colaboradores (2013) Science 339: 1546-1558.

En una forma de realización, un gen conductor que tiene una mutación del gen conductor es un oncogén. En una forma de realización, un oncogén es un gen con una puntuación de oncogén de al menos 20%, por ejemplo, al menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o 100%. En una forma de realización, una puntuación de oncogén se define como el número de mutaciones, por ejemplo, mutaciones agrupadas (por ejemplo, mutaciones de sentido erróneo en el mismo aminoácido, o inserciones o deleciones dentro del marco idénticas) dividido por el número total de mutaciones. En una forma de realización, un gen conductor que tiene una amplificación, por ejemplo, como se describe en la presente, es un oncogén. En una forma de realización, un gen conductor que tiene una mutación del gen conductor es un gen supresor de tumor (TSG). En una forma de realización, un gen supresor de tumor es un gen con una puntuación del gen supresor de tumor de al menos 20%, por ejemplo, al menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o 100%. En una forma de realización, una puntuación del gen supresor de tumor se define como el número de mutaciones de inactivación dividido por el número total de mutaciones. En una forma de realización, un gen conductor que tiene una deleción, por ejemplo, como se

describe en la presente, es un gen supresor de tumor.

La frase “familia de elementos repetidos” o “familia RE” como se utiliza en la presente, se refiere a una familia de elementos de ADN de repetición (también conocidos como elementos de ADN repetitivos o unidades de repetición o repeticiones de ADN) que están presentes en el genoma de un organismo. Un elemento de repetición de ADN se puede intercalar por todo el genoma de un organismo o puede estar presente en los cromosomas seleccionados. Una familia RE puede incluir uno o más elementos de ADN de repetición. Las familias de RE ejemplares en el genoma humano incluyen: repeticiones intercaladas (por ejemplo, elementos de nucleótidos intercalados largos (LINE); elementos de nucleótidos intercalados cortos (SINE)); y repeticiones en tándem (por ejemplo, microsatélites, minisatélites, ADN satélite o múltiples genes de copia (por ejemplo, ARN ribosómico)). En algunas formas de realización, una familia RE incluye uno o más elementos de repetición listados en la Tabla 1, por ejemplo, SINE.

“Adquirir” o “que adquiere” como se utilizan los términos en la presente, se refieren a obtener la posesión de una entidad física, o un valor, *por ejemplo*, un valor numérico, al “adquirir directamente” o “adquirir indirectamente” la entidad o valor físico. “Adquirir directamente” como se utiliza el término en la presente se refiere a llevar a cabo un proceso (*por ejemplo*, llevar a cabo un método sintético o analítico) para obtener la entidad física o valor. “Adquirir indirectamente” como se utiliza el término en la presente se refiere a recibir la entidad física o valor de otra parte o fuente (*por ejemplo*, un laboratorio de terceros que adquirió directamente la entidad física o valor). Adquirir directamente una entidad física incluye llevar a cabo un proceso que incluye un cambio físico en una sustancia física, *por ejemplo*, un material de partida. Adquirir directamente un valor incluye llevar a cabo un proceso que incluye un cambio físico en una muestra u otra sustancia, *por ejemplo*, llevar a cabo un proceso analítico que incluye un cambio físico en una sustancia, *por ejemplo*, una muestra, analito, o reactivo (algunas veces referido en la presente como “análisis físico”), levar a cabo un método analítico, *por ejemplo*, un método que incluye uno o más de lo siguiente: separar o purificar una sustancia, *por ejemplo*, un analito, o un fragmento u otro derivado del mismo, de otra sustancia; combinar un analito, o fragmento u otro derivado del mismo, con otra sustancia, *por ejemplo*, una solución amortiguadora, solvente, o reactivo; o cambiar la estructura de un analito, o un fragmento u otro derivado del mismo.

“Muestra biológica”, “muestra”, “muestra del paciente”, o “espécimen” como se utilizan en la presente los términos, cada uno se refiere a una muestra obtenida de un sujeto o un paciente. La fuente de la muestra puede ser una biopsia (por ejemplo, una biopsia líquida), un aspirado; sangre o cualquier constituyente sanguíneo; fluidos corporales (por

ejemplo, líquido cefalorraquídeo, fluido amniótico, fluido peritoneal o fluido intersticial). La muestra puede comprender células (por ejemplo, cualquier célula de un cuerpo humano, por ejemplo, células normales y/o células cancerosas) y/o ADN sin células, por ejemplo, ADN tumoral circulante o ADN circulante de una célula normal. En una forma de realización, la muestra, por ejemplo, la muestra de tumor, incluye tejido o células de un margen quirúrgico. En otra forma de realización, la muestra, por ejemplo, muestra de tumor, incluye una o más células tumorales circulantes (CTC) (por ejemplo, una CTC adquirida de una muestra de sangre).

Como se utiliza en la presente, el término “sensibilidad” se refiere a la capacidad de un método para detectar o identificar la presencia de una enfermedad en un sujeto. Por ejemplo, cuando se utiliza con referencia a cualquiera de la variedad de métodos descritos en la presente que puede detectar la presencia de cáncer en un sujeto, una alta sensibilidad significa que el método identifica correctamente la presencia de cáncer en el sujeto en un porcentaje grande del tiempo. Por ejemplo, un método descrito en la presente que detecta correctamente la presencia de cáncer en un sujeto el 95% del tiempo que se lleva cabo el método se dice que tiene una sensibilidad de 95%. En algunas formas de realización, un método descrito en la presente que puede detectar la presencia de cáncer en un sujeto proporciona una sensibilidad de al menos 70% (por ejemplo, alrededor de 70%, alrededor de 72%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 91%, alrededor de 92%, alrededor de 93%, alrededor de 94%, alrededor de 95%, alrededor de 96%, alrededor de 97%, alrededor de 98%, alrededor de 99%, alrededor de 99,5%, o alrededor de 100%). En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente incluyen detectar la presencia de uno o más miembros de dos o más clases de biomarcadores (por ejemplo, biomarcadores genéticos y/o biomarcadores de proteína) proporcionan una sensibilidad más alta que los métodos que incluyen detectar la presencia de uno o más más miembros de solo una clase de biomarcadores.

En algunas formas de realización, la sensibilidad proporciona una medida de la capacidad de un método para detectar una variante de secuencia en una población heterogénea de secuencias. Un método tiene una sensibilidad de S% para las variantes de F% si, dada una muestra en la que la variante de secuencia está presente como al menos F% de las secuencias en la muestra, el método puede detectar la secuencia en una confianza de C%, S% del tiempo. Por medio de ejemplo, un método tiene una sensibilidad de 90% para variantes de 5% si, dada una muestra en la cual la variante de secuencia está presente como al menos 5% de las secuencias en la muestra, el método puede detectar la

secuencia en una confianza de 99%, 9 de 10 veces (F=5%; C=99%; S=90%). Las sensibilidades ejemplares incluyen aquellas de S=90%, 95%, 99%, 99.9% para las variantes de secuencia en F=0,5%, 1%, 5%, 10%, 20%, 50%, 100% en los niveles de confianza de C= 90%, 95%, 99%, y 99,9%.

Como se planteó en lo anterior, en las formas de realización, la sensibilidad es la capacidad de un método de prueba para hacer una asignación de una primera identidad de estado para las primeras muestras de estado, en otras palabras, para encontrar o identificar todas las primeras muestras de estado. (La sensibilidad no aborda la propensión de un método para asignar de manera errónea una primera muestra de estado como una segunda muestra de estado). En una forma de realización, el primer estado es negatividad, y la sensibilidad es la capacidad para identificar todas las muestras negativas. En una forma de realización el primer estado es positividad, y la sensibilidad es la capacidad de identificar todas las muestras positivas.

Como se utiliza en la presente, el término “especificidad” se refiere a la capacidad de un método para detectar la presencia de una enfermedad en un sujeto (por ejemplo, la especificidad de un método se puede describir como la capacidad del método para identificar el verdadero positivo sobre el verdadero negativo en un sujeto y/o para distinguir una variante de secuencia que se presenta realmente de un artefacto de secuenciación u otras secuencias estrechamente relacionadas). Por ejemplo, cuando se utiliza con referencia a cualquiera de la variedad de métodos descritos en la presente que pueden detectar la presencia de cáncer en un sujeto, una alta especificidad significa que el método identifica correctamente la ausencia de cáncer en el sujeto en un gran porcentaje de las veces (por ejemplo, el método no identifica incorrectamente la presencia de cáncer en el sujeto en un gran porcentaje de veces). Un método tiene una especificidad de X% si, cuando se aplica a un conjunto de muestras de las secuencias NTotal, en la cual las secuencias XReal son realmente variantes y XNot true no son verdaderamente variantes, el método puede seleccionar al menos X% de la variante no realmente como no variante. Por ejemplo, un método tiene una especificidad de 90% si, cuando se aplica a un conjunto de muestras de 1.000 secuencias, en las cuales las 500 secuencias son realmente variantes y 500 no son realmente variantes, el método selecciona 90% de las 500 secuencias no realmente variantes como no variantes. Por ejemplo, un método descrito en la presente que detecta correctamente la ausencia de cáncer en un sujeto al 95% de las veces el método se lleva a cabo es decir tiene una especificidad de 95%. En algunas formas de realización, un método descrito en la presente puede detectar la ausencia de cáncer en un sujeto que proporciona especificidad de al menos 80% (por ejemplo, al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, o más alto). Un método que tiene alta especificidad da por resultado resultados mínimos o no falsos positivos (por ejemplo, como son comparados con otros métodos). Los resultados falsos positivos pueden surgir de cualquier fuente. Por ejemplo, en varios métodos descritos en la presente que detectan correctamente la ausencia de cáncer e incluyen secuenciación de un ácido nucleico, los falsos positivos pueden resultar de errores introducidos en la secuencia de interés durante la preparación de la muestra, errores de secuenciación y/o secuenciación inadvertida de secuencias estrechamente relacionadas tal como pseudogenes o miembros de una familia de genes. En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente que incluyen detectar la presencia de uno o más miembros de dos o más clases de biomarcadores (por ejemplo, biomarcadores genéticos y/o biomarcadores de proteínas) proporcionan una mayor especificidad que los métodos que incluyen detectar la presencia de uno o más miembros de solo una clase de biomarcadores.

Como se plantea en lo anterior, en las formas de realización, la especificidad es la capacidad de un método de prueba para marcar una asignación real de una primera identidad de estado a una muestra. (La especificidad no se refiere a la capacidad del método para encontrar todas las muestras verdaderas del primer estado, es decir, la sensibilidad). En una forma de realización, el primer estado es negatividad, y la especificidad es la capacidad de llevar a cabo asignaciones de negatividad verdaderas (en oposición a incorrectas) (y no asignar incorrectamente muestras del segundo estado (por ejemplo, positivas) como muestra del primer estado (negativa)). En una forma de realización, el primer estado es positividad, y la especificidad es la capacidad de llevar a cabo asignaciones verdaderas (en oposición a incorrectas) de positividad (y no asignar incorrectamente muestras del segundo estado (por ejemplo, negativas) como muestras del primer estado (positivas)).

Como se utiliza en la presente, la frase “intervalo subgenómico” se refiere a una porción de una secuencia genómica. Un intervalo subgenómico puede ser cualquier tamaño apropiado (por ejemplo, puede incluir cualquier número apropiado de nucleótidos). En algunas formas de realización, un intervalo subgenómico puede incluir un nucleótido individual (por ejemplo, nucleótido individual por la cual las variantes del mismo se asocian (positiva o negativamente) con un fenotipo tumoral). En algunas formas de realización, un intervalo subgenómico puede incluir más de un nucleótido. Por ejemplo, un intervalo subgenómico puede incluir al menos alrededor de 2 (por ejemplo, alrededor de 5, alrededor de 10, alrededor de 50, alrededor de 100, alrededor de 150, alrededor de 250, o alrededor de 300) nucleótidos. En algunos casos, un intervalo subgenómico puede incluir un gen

completo. En algunos casos, un intervalo subgenómico puede incluir una porción del gen (por ejemplo, una región de codificación tal como un exón, una región no de codificación tal como un intrón, o una región reguladora tal como un promotor, mejorador, región no traducida 5' (5' UTR), o región no traducida 3' (3' UTR)). En algunos casos, un intervalo subgenómico puede incluir todo o parte de una secuencia de nucleótidos de origen natural (por ejemplo, genómica). Por ejemplo, un intervalo subgenómico puede corresponder a un fragmento del ADN genómico que se puede someter a una reacción de secuenciación. En algunos casos, un intervalo subgenómico puede ser una secuencia de nucleótidos continua de una fuente genómica. En algunos casos, un intervalo subgenómico puede incluir secuencias de nucleótidos que no son contiguas dentro del genoma. Por ejemplo, un intervalo subgenómico puede incluir una secuencia de nucleótidos que incluye una unión de exón-exón (por ejemplo, en ADNc inverso transcrito del intervalo subgenómico). En algunos casos, un intervalo subgenómico puede incluir una mutación (por ejemplo, una SNV, una SNP, una mutación somática, una mutación de línea germinal, una mutación puntual, un rearreglo, una mutación de deleción (por ejemplo, una deleción dentro del marco, una deleción intragénica, o una deleción génica completa), una mutación de inserción (por ejemplo, una inserción intragénica), una mutación de inversión (por ejemplo, una inversión intracromosómica), una mutación de duplicación invertida, una duplicación en tándem (por ejemplo, una duplicación en tándem intracromosómica), una translocación (por ejemplo, una translocación cromosómica, o una translocación no recíproca), un cambio en el número de copias de genes, o cualquier combinación de los mismos.

Como se utiliza en la presente, la frase "parámetro de leucocitos" se refiere a la secuencia de un ácido nucleico de leucocitos, por ejemplo, un ácido nucleico cromosómico.

Como se utiliza en la presente, la frase "evento genómico", se refiere a una secuencia de un intervalo subgenómico que difiere de la secuencia de una secuencia de referencia. Un evento genómico puede ser, por ejemplo, una mutación, por ejemplo, una mutación puntual o un rearreglo, por ejemplo, una translocación.

Detección de aneuploidía

Este documento proporciona métodos y materiales para identificar una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidías) en una muestra. En algunas formas de realización, los métodos y materiales descritos en la presente se utilizan para identificar una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidías) en un embrión. En algunas formas de realización, los métodos y materiales descritos en la presente se utilizan para identificar una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidías) en un mamífero

(por ejemplo, un mamífero juvenil o un mamífero adulto). Por ejemplo, un mamífero (por ejemplo, una muestra obtenida de un mamífero) se puede evaluar para la presencia o ausencia de una o más anomalías cromosómicas. En algunos casos, este documento proporciona métodos y materiales para utilizar datos de secuenciación basados en amplicones para identificar un mamífero por tener una enfermedad asociada con una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, cáncer). Por ejemplo, los métodos y materiales descritos en la presente se pueden aplicar a una muestra obtenida de un mamífero para identificar el mamífero por tener una o más anomalías cromosómicas. Por ejemplo, los métodos y materiales descritos en la presente se pueden aplicar a una muestra obtenida de un mamífero para identificar al mamífero por tener una enfermedad asociada con una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, cáncer). Este documento también proporciona métodos y materiales para identificar y/o tratar una enfermedad o trastorno asociado con una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, una o más anomalías cromosómicas identificadas como se describe en la presente). En algunos casos, una o más anomalías cromosómicas se pueden identificar en ADN (por ejemplo, ADN genómico) obtenido de una muestra obtenida de un mamífero. Por ejemplo, un mamífero prenatal (por ejemplo, humano prenatal) se puede identificar por tener una enfermedad o trastorno basado, al menos en parte, en la presencia de una o más anomalías cromosómicas. En algunas formas de realización, un embrión de mamífero identificado por tener una enfermedad o enfermedad basada, al menos en parte, en una o más anomalías cromosómicas se puede evaluar para los propósitos de fertilización in vitro. En algunas formas de realización, un mamífero identificado por tener cáncer basado, al menos en parte, en la presencia de una o más anomalías cromosómicas se puede tratar con uno o más tratamientos contra el cáncer. En algunas formas de realización, un mamífero se puede identificar por tener anomalías congénitas basadas, al menos en parte, en la presencia de una o más anomalías cromosómicas. En algunas formas de realización, los métodos y materiales proporcionados en la presente se utilizan para probar un embrión (por ejemplo, un embrión generado por fertilización in vitro) para anomalías cromosómicas antes de la transferencia al útero (por ejemplo, un útero humano) para implantación.

Se describe en la presente, *inter alia*, un método para incrementar la sensibilidad para detectar uno o más cánceres, o una pluralidad de cánceres, sin alterar la especificidad para determinar el cáncer o una pluralidad de cánceres. En una forma de realización, la sensibilidad de detección de un cáncer al evaluar (i) un biomarcador genético, por ejemplo, una mutación somática; (ii) un biomarcador de proteínas; y (iii) estado de aneuploidía, es más alto, por ejemplo, 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 alto, que la sensibilidad de la detección del cáncer al evaluar (i) sola; (ii) sola; (iii) sola; (i) y (ii) solamente; (i) y (iii) solamente; o (ii) y (iii) solamente. El incremento en la sensibilidad por un método que comprende (i), (ii) y (iii) no altera, por ejemplo, reduce la especificidad de detectar el cáncer, o pluralidad de cánceres. Un incremento ejemplar en la sensibilidad de la detección del cáncer utilizando el método de la descripción se muestra en el Ejemplo 6 de esta descripción.

Cualquier mamífero apropiado se puede evaluar como se describe en la presente. Un mamífero puede ser un mamífero prenatal (por ejemplo, humano prenatal). Un mamífero puede ser un mamífero sospechoso de tener una enfermedad asociado con una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, cáncer o una anomalía congénita). En algunos casos, los humanos u otros primates, tal como monos, se pueden evaluar para la presencia de una o más anomalías cromosómicas como se describe en la presente. En algunos casos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas, ratones, y ratas se pueden evaluar para la presencia de una o más anomalías cromosómicas como se describe en la presente. Por ejemplo, un humano se puede evaluar para la presencia de una o más anomalías cromosómicas como se describe en la presente.

Cualquier muestra apropiada de un mamífero se puede evaluar como se describe en la presente (por ejemplo, evaluada para la presencia de una o más anomalías cromosómicas). Una muestra puede incluir ADN genómico. En algunos casos, una muestra puede incluir ADN circulante sin células (por ejemplo, ADN fetal circulante sin células). En algunos casos, una muestra puede incluir ADN tumoral circulante (ARNct). Ejemplos de muestras que pueden contener ADN (por ejemplo, ADNct) incluyen, sin limitación, sangre (por ejemplo, sangre entera, suero o plasma), placenta, tejido, orina, líquido cefalorraquídeo, saliva, esputo, lavado bronco-alveolar, bilis, fluido linfático, fluido cístico, heces, ascitos, frotis de papanicolaou, líquido cefalorraquídeo, muestras endocervicales, de endometrio y de trompas de falopio. Por ejemplo, una muestra puede ser una muestra de plasma. Por ejemplo, una muestra puede ser una muestra de orina. Por ejemplo, una muestra puede ser una muestra de saliva. Por ejemplo, una muestra puede ser una muestra de fluido cístico. Por ejemplo, una muestra puede ser una muestra de esputo. En algunos casos, una muestra puede incluir una fracción de células neoplásicas (por ejemplo, una fracción de células neoplásicas baja).

En algunas formas de realización, una muestra se puede procesar para aislar y/o purificar ADN de la muestra. En algunas formas de realización, el aislamiento y/o purificación de ADN puede incluir lisis celular (por ejemplo, utilizando detergentes y/o agentes tensoactivos). En algunas formas de realización, el procesamiento adicional del

ADN (por ejemplo, una reacción de amplificación) se lleva a cabo sin purificar el ADN de la lisis celular. En estos casos, se agregan reactivos adicionales para facilitar el procesamiento adicional incluido, sin limitación, inhibidores de proteasa. En algunas formas de realización, el aislamiento de ADN y/o purificación pueden incluir eliminar proteínas (por ejemplo, utilizando una proteasa). En algunos casos, el aislamiento y/o purificación de ADN puede incluir eliminar ARN (por ejemplo, utilizando una ARNasa). En algunas formas de realización, el aislamiento de ADN se lleva a cabo utilizando kits comercialmente disponibles (por ejemplo, sin limitación, kit Qiagen DNAeasy) o soluciones amortiguadoras conocidas en la técnica (por ejemplo, detergentes en solución amortiguadora Tris).

En algunas formas de realización, la cantidad de ADN ingresado ("ADN de entrada") en la reacción de aislamiento y/o purificación puede variar dependiendo de una variedad de factores incluidos, sin limitación, longitud promedio de fragmentos de ADN, calidad de ADN total, y/o tipo de ADN (por ejemplo, ARNg, ADN mitocondrial, ADNcf). En algunas formas de realización, cualquier cantidad adecuada de ADN de entrada se puede utilizar en los métodos descritos en la presente. En algunas formas de realización, la cantidad de entrada de ADN puede ser cualquier cantidad de 1 picogramo (pg) a 500 pg. En algunas formas de realización, la cantidad de ADN de entrada puede ser al menos 0,01 pg, al menos 0,01 pg, al menos 0,1 pg o al menos 1 pg. En algunas formas de realización, la cantidad de ADN de entrada es al menos 1 picogramo (pg), al menos 2 pg, al menos 3 pg, al menos 4 pg, al menos 5 pg, al menos 6 pg, al menos 7 pg, al menos 8 pg, al menos 9 pg al menos 10 pg, al menos 11 pg, al menos 12 pg, al menos 13 pg, al menos 14 pg, al menos 15 pg, al menos 16 pg, al menos 17 pg, al menos 18 pg, al menos 19 pg, al menos 20 pg, al menos 21 pg, al menos 22 pg, al menos 23 pg, al menos 24 pg, al menos 25 pg, al menos 26 pg, al menos 27 pg, al menos 28 pg, al menos 29 pg, al menos 30 pg, al menos 31 pg, al menos 32 pg, al menos 33 pg, al menos 34 pg, al menos 35 pg, al menos 36 pg, al menos 37 pg, al menos 38 pg, al menos 39 pg o al menos 40 pg. En algunas formas de realización, la cantidad de ADN de entrada es 3 pg.

En algunas formas de realización, los métodos y materiales para identificar una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidías) como se describe en la presente puede incluir amplificación de una pluralidad de amplicones. En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones se amplifica de una pluralidad de secuencias cromosómicas en una muestra de ADN. En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones se puede amplificar de cualquier variedad de elementos repetitivos (ver por ejemplo, Tabla 1 para una lista de elementos repetitivos). En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones se amplifica de una pluralidad de elementos de nucleótidos

intercalados cortos (SINEs). En algunas formas de realización, la pluralidad de amplicones se amplifica de una pluralidad de elementos de nucleótidos intercalados largos (LINEs). Los métodos para amplificar una pluralidad de amplicones incluyen, sin limitación, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y métodos de amplificación isotérmica (por ejemplo, amplificación de círculo rodante o amplificación de puente). En algunas formas de realización, se lleva a cabo un segundo paso de amplificación. En algunas formas de realización, el ADN amplificado de una primera reacción de amplificación se utiliza como una plantilla en una segunda reacción de amplificación. En algunas formas de realización, el ADN amplificado se purifica antes de la segunda reacción de amplificación (por ejemplo, purificación de PCR utilizando métodos conocidos en la técnica).

En algunas formas de realización, una reacción de amplificación incluye utilizar un par individual de cebadores que comprende un primer cebador que tiene o que incluye SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 9. En algunas formas de realización, una reacción de amplificación incluye utilizar un par individual de cebadores que comprende un primer cebador que tiene al menos 80% (por ejemplo, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, o al menos 99%) de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 9. En algunas formas de realización, una reacción de amplificación incluye utilizar un par individual de cebadores que comprenden un segundo cebador que tiene o que incluye SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 o SEQ ID NO: 19. En algunas formas de realización, una reacción de amplificación incluye utilizar un par individual de cebadores que comprende un segundo cebador que tiene al menos 80% (por ejemplo, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, o al menos 99%) de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 o SEQ ID NO: 19.

En algunas formas de realización, el primer cebador tiene una secuencia que es al menos 80% idéntica (por ejemplo, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% al menos 99%, o 100% idéntica) a CGACGTAAAACGACGGCCAGTNNNNNNNNNNNNNNNNGGTGAAACCCCGTCTCTACA (SEQ ID NO: 1). En algunas formas de realización, el segundo cebador tiene una secuencia que es al menos 80% idéntica (por ejemplo, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% al menos 99%, o 100% idéntica) a

CACACAGGAAACAGCTATGACCATGCCTCCTAAGTAGCTGGGACTACAG (SEQ ID NO: 10). En algunas formas de realización, una reacción de amplificación incluye utilizar un par individual de cebadores que comprende un primer cebador que tiene SEQ ID NO. 1 y un segundo cebador que tiene SEQ ID NO. 10. En algunas formas de realización, una reacción de amplificación incluye utilizar un par individual de cebadores que comprende un primer cebador que tiene al menos 80% (por ejemplo, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, o al menos 99%) de identidad de secuencia a SEQ ID NO. 1 y un segundo cebador que tiene al menos 80% (por ejemplo, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, o al menos 99%) de identidad de secuencia a SEQ ID NO. 10.

En algunas formas de realización, el primer cebador comprende del extremo 5' a 3': una secuencia de cebador universal (UPS), una secuencia de ADN de identificador única (UID), y una secuencia de amplificación. En algunas formas de realización, el primer cebador comprende del extremo 5' a 3': una secuencia UPS y una secuencia de amplificación. En algunas formas de realización, el primer cebador comprende del extremo 5' a 3': una secuencia de amplificación. En estos casos en los cuales el primer cebador comprende al menos una secuencia de amplificación, se puede utilizar cualquier variedad de técnicas de generación de genotecas conocidas en el campo para generar una genoteca de secuenciación de próxima generación de los amplicones amplificados.

En algunas formas de realización, la secuencia de cebador universal (UPS) facilita la generación de una genoteca de amplicones lista para secuenciación de próxima generación. Por ejemplo, un amplicón generado durante la reacción de amplificación que utiliza un primer cebador (SEQ ID NO. 1) y un segundo cebador (SEQ ID NO. 10) se utiliza como una plantilla para una segunda reacción de amplificación. En estos casos, un segundo conjunto de cebadores diseñados para unirse a la UPS incluye las secuencias de injerto 5' son necesarias para la hibridación a una celda de flujo Illumina.

En algunas formas de realización, la UID comprende una secuencia de 16-20 bases degeneradas. En algunas formas de realización, una secuencia degenerada es una secuencia en la cual algunas posiciones de una secuencia de nucleótidos contiene el número de posibles bases. En algunas formas de realización de cualquiera de los métodos descritos en la presente, una secuencia degenerada puede ser una secuencia de nucleótidos degenerada que comprende alrededor de o al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, o 50 nucleótidos. En algunas formas de realización, una secuencia de nucleótidos contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 0, 10, 15, 20, 25, o más posiciones degeneradas dentro de la secuencia de nucleótidos. En algunas formas de

realización, la secuencia degenerada se utiliza como una secuencia de ADN de identificador único (UID). En algunas formas de realización, la secuencia degenerada se utiliza para mejorar la amplificación de un amplicón. Por ejemplo, una secuencia degenerada puede contener bases complementarias a una secuencia cromosómica que se amplifica. En estos casos, la complementariedad incrementada puede incrementar una afinidad de cebador para la secuencia cromosómica. En algunas formas de realización, el UID (por ejemplo, bases degeneradas) está diseñado para incrementar una afinidad de cebadores a una pluralidad de secuencias cromosómicas.

En algunas formas de realización, una reacción de amplificación incluye uno o más pares de cebadores (por ejemplo, uno o más pares de cebadores seleccionados de la Tabla 2). En algunas formas de realización, una reacción de amplificación incluye al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8 o al menos 9 pares de cebadores. En algunas formas de realización, cuando una reacción de amplificación incluye más de un par de cebadores, al menos un par de cebadores incluye un cebador que tiene SEQ ID NO: 1 como un primer cebador y un cebador que tiene SEQ ID NO: 10 como un segundo cebador. En algunas formas de realización, cuando una reacción de amplificación incluye más de un par de cebadores, al menos un par de cebadores incluye un primer cebador con una secuencia que tiene al menos 80% (por ejemplo, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, o al menos 99%) de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 1 y un segundo cebador con una secuencia que tiene al menos 80% (por ejemplo, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, o al menos 99%) de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 10.

En algunas formas de realización, cuando una reacción de amplificación incluye uno o más pares de cebadores, cualquier variedad de combinaciones de cebadores o pares de cebadores se puede seleccionar de la Tabla 2. Por ejemplo, una reacción de amplificación que contiene 2 pares de cebadores (por ejemplo, 4 cebadores seleccionados de la Tabla 2) puede incluir un primer par de cebadores (por ejemplo, un primer par de cebadores 1 de la Tabla 2) que incluye un primer cebador (por ejemplo, un primer cebador que tiene SEQ ID NO: 1) y un segundo cebador (por ejemplo, un segundo cebador que tiene SEQ ID NO: 10) y un segundo par de cebadores (por ejemplo, un segundo par de cebadores 2 de la Tabla 2) que incluye un tercer cebador (por ejemplo, un tercer cebador que tiene SEQ ID NO: 2) y un cuarto cebador (por ejemplo, un cuarto cebador que tiene SEQ ID NO: 11). La combinación de cualquiera de los cebadores directos listados en la Tabla 2 (por ejemplo, un “FP” que tiene SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID

NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 9) con cualquiera de los cebadores inversos listados en la Tabla 2 (por ejemplo, un “RP” que tiene SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 o SEQ ID NO: 19) generará amplicones de los elementos repetitivos como se describe en la presente (ver por ejemplo, Tabla 1 para una lista de elementos repetitivos ejemplares). Por ejemplo, una reacción de amplificación que contiene 2 pares de cebadores (por ejemplo, 4 cebadores seleccionados de la Tabla 2) puede incluir un primer par de cebadores (por ejemplo, un primer par de cebadores 1 de la Tabla 2) que incluye un primer cebador (por ejemplo, un primer cebador que tiene SEQ ID NO: 1) y un segundo cebador (por ejemplo, un segundo cebador que tiene SEQ ID NO: 10) y un segundo par de cebadores (por ejemplo, no listados como un par de cebadores en la Tabla 2) que incluye un tercer cebador (por ejemplo, un tercer cebador que tiene SEQ ID NO: 2) y un cuarto cebador (por ejemplo, un cuarto cebador que tiene SEQ ID NO: 12). En algunas formas de realización, una reacción de amplificación incluye uno o más pares de cebadores donde un primer cebador se incluye en ambos pares de cebadores. Por ejemplo, una reacción de amplificación puede incluir un primer par de cebadores (por ejemplo, un primer par de cebadores 1 de la Tabla 2) que incluye un primer cebador (por ejemplo, un primer cebador que tiene SEQ ID NO: 1) y un segundo cebador (por ejemplo, un segundo cebador que tiene SEQ ID NO: 10) y un segundo par de cebadores que incluye un tercer cebador (por ejemplo, un tercer cebador que tiene SEQ ID NO: 1) y un cuarto cebador (por ejemplo, un cuarto cebador que tiene SEQ ID NO: 11).

En algunas formas de realización, un par de cebadores es complementario a una pluralidad de secuencias cromosómicas. Como se utiliza en la presente, el término “complementario” o “complementariedad” se refiere a residuos de ácido nucleico que son capaces de participar en las interacciones de par de cebadores de tipo Watson-Crick o análogos que es suficiente para soportar la amplificación. En algunas formas de realización, una secuencia de amplificación de un primer cebador está diseñado para amplificar una o más secuencias cromosómicas. En algunas formas de realización, la una o más secuencias cromosómicas incluyen cualquiera de una variedad de elementos repetitivos como se describe en la presente (ver por ejemplo, Tabla 1 para una lista de elementos repetitivos ejemplares). En algunas formas de realización, las secuencias cromosómicas son SINEs. En algunas formas de realización, las secuencias cromosómicas son LINEs. En algunas formas de realización, las secuencias cromosómicas son una mezcla de diferentes tipos de elementos repetitivos (por ejemplo, SINEs, LINEs y/u otros elementos repetitivos ejemplares listados en la Tabla 1). En algunas formas de realización cuando una reacción de

amplificación incluye dos o más pares de cebadores, cada par de cebadores amplifica un tipo diferente de elemento repetitivo (ver, por ejemplo, Tabla 1 para una lista de elementos repetitivos ejemplares). Por ejemplo, un primer par de cebadores puede amplificar SINEs, y un segundo par de cebadores puede amplificar LINEs. Opcionalmente, un tercer, cuarto, quinto, etc. pares de cebadores pueden amplificar un tercer, cuarto, quinto, etc. tipo de elemento repetitivo (ver, por ejemplo, Tabla 1 para una lista de elementos repetitivos ejemplares adicionales). En algunas formas de realización cuando una reacción de amplificación incluye dos o más pares de cebadores, cada par de cebadores genera amplicones del mismo tipo de elemento repetitivo (ver, por ejemplo, Tabla 1 para una lista de elementos repetitivos ejemplares). Por ejemplo, un primer par de cebadores puede amplificar SINEs, y un segundo par de cebadores amplifica SINEs. Opcionalmente, un tercer, cuarto, quinto, etc., par de cebadores pueden amplificar SINEs. En algunas formas de realización cuando una reacción de amplificación incluye dos o más pares de cebadores, cada par de cebadores genera amplicones de una mezcla de diferentes tipos de elementos repetitivos (ver, por ejemplo, Tabla 1 para una lista de elementos repetitivos ejemplares).

Tabla 1: Lista de elementos repetitivos ejemplares

ACRO1_Satellite	ALR/Alpha_Satellite	(A)n_Simple	A-rich_Low	Arthur1A_DNA
Arthur1B_DNA	Arthur1_DNA	AT_rich	BLACKJACK_DNA	(CAAAAA)n_Simple
(CAAAA)n_Simple	(CAA)n_Simple	(CAAT)n_Simple	(CA)n_Simple	(CATA)n_Simple
(CATATA)n_Simple	(CATTC)n_Satellite	(CCCCAG)n_Simple	Charlie13a_DNA	Charlie15a_DNA
Charlie16a_DNA	Charlie17a_DNA	Charlie19a_DNA	Charlie1a_DNA	Charlie1b_DNA
Charlie1_DNA	Charlie21a_DNA	Charlie22a_DNA	Charlie23a_DNA	Charlie25_DNA
Charlie2b_DNA	Charlie4a_DNA	Charlie4z_DNA	Charlie5_DNA	Charlie6_DNA
Charlie7a_DNA	Charlie7_DNA	Charlie8_DNA	Cheshire_DNA	(C)n_Simple
C-rich_Low	(CTA)n_Simple	CT-rich_Low	ERV3-16A3_I-int	ERVL-B4-int_LTR
ERVL-E-int_LTR	ERVL-int_LTR	Eulor11_DNA	Eulor1_DNA	HERV16-int_LTR
HERV30-int_LTR	HERV3-int_LTR	HERV4_I-int	HERVE_a-int	HERVFH19-int_LTR
HERVH48-int_LTR	HERVH-int_LTR	HERVI-int_LTR	HERVK14C-int_LTR	HERVK3-int_LTR
HERVK-int_LTR	HERVL66-int_LTR	HERVL74-int_LTR	HERVL-int_LTR	HERVP71A-int_LTR
HSAT4_Satellite	HSMAR1_DNA	HSMAR2_DNA	HUERS-P1-int_LTR	HUERS-P3-int_LTR
Kanga1a_DNA	Kanga1d_DNA	Kanga1_DNA	Looper_DNA	LOR1b_LTR
LOR1-int_LTR	LTR10F_LTR	LTR12C_LTR	LTR15_LTR	LTR16A1_LTR
LTR16A2_LTR	LTR16A_LTR	LTR16B1_LTR	LTR16B_LTR	LTR16C_LTR
LTR16E1_LTR	LTR19B_LTR	LTR1B_LTR	LTR1D_LTR	LTR24_LTR
LTR25-int_LTR	LTR25_LTR	LTR27B_LTR	LTR27_LTR	LTR28_LTR
LTR32_LTR	LTR33C_LTR	LTR33_LTR	LTR34_LTR	LTR35B_LTR

LTR37B_LTR	LTR3B_	LTR40c_LTR	LTR43_LTR	LTR45C_LTR
LTR48B_LTR	LTR48_LTR	LTR49-int_LTR	LTR49_LTR	LTR57-int_LTR
LTR5B_LTR	LTR5_Hs	LTR64_LTR	LTR66_LTR	LTR67B_LTR
LTR6A_LTR	LTR71B_LTR	LTR72_LTR	LTR77_LTR	LTR78B_LTR
LTR78_LTR	LTR79_LTR	LTR80B_LTR	LTR81A_LTR	LTR81B_LTR
LTR81C_LTR	LTR81_LTR	LTR82A_LTR	LTR84b_LTR	LTR85a_LTR
LTR85b_LTR	LTR86A2_LTR	LTR87_LTR	LTR8A_LTR	LTR8_LTR
LTR9_LTR	MADE1_DNA	MADE2_DNA	MamGypLTR1b_LTR	MamGypLTR1c_LTR
MamRep1161_DNA	MamRep1527_LTR	MamRep38_DNA	MamRep434_DNA	MamRep564_Unknown
MARNA_DNA	MER101-int_LTR	MER102a_DNA	MER102b_DNA	MER102c_DNA
MER103C_DNA	MER106A_DNA	MER110A_LTR	MER110-int_LTR	MER113B_DNA
MER113_DNA	MER115_DNA	MER11D_LTR	MER121_DNA	MER135_DNA
MER1A_DNA	MER1B_DNA	MER20B_DNA	MER20_DNA	MER21B_LTR
MER21-int_LTR	MER2_DNA	MER30_DNA	MER31A_LTR	MER31B_LTR
MER31-int_LTR	MER33_DNA	MER34A1_LTR	MER34A_LTR	MER34B-int_LTR
MER34B_LTR	MER34C_	MER34C2_LTR	MER34D_LTR	MER34_LTR
MER39_LTR	MER3_DNA	MER41A_LTR	MER41B_LTR	MER41-int_LTR
MER44A_DNA	MER44C_DNA	MER45R_DNA	MER46C_DNA	MER49_LTR
MER4A1_	MER4A_LTR	MER4B-int_LTR	MER4B_LTR	MER4C_LTR
MER4D1_LTR	MER4D_LTR	MER4E1_LTR	MER4-int_LTR	MER50_LTR
MER51C_LTR	MER52A_LTR	MER52-int_LTR	MER53_DNA	MER54A_LTR
MER57A-int_LTR	MER57B2_LTR	MER57E3_LTR	MER57F_LTR	MER57-int_LTR
MER58A_DNA	MER58B_DNA	MER58C_DNA	MER58D_DNA	MER5A1_DNA
MER5A_DNA	MER5B_DNA	MER5C_DNA	MER61B_LTR	MER61-int_LTR
MER63C_DNA	MER63D_DNA	MER65A_LTR	MER65-int_LTR	MER66B_LTR
MER66-int_LTR	MER67B_LTR	MER67C_LTR	MER67D_LTR	MER68-int_LTR
MER6_DNA	MER70A_LTR	MER70B_LTR	MER74A_LTR	MER74B_LTR
MER74C_LTR	MER81_DNA	MER82_DNA	MER83B-int_LTR	MER87_LTR
MER89-int_LTR	MER89_LTR	MER8_DNA	MER92B_LTR	MER94_DNA
MER96B_DNA	MLT1A0_LTR	MLT1A1_LTR	MLT1A-int_LTR	MLT1A_LTR
MLT1B-int_LTR	MLT1B_LTR	MLT1C_LTR	MLT1D_LTR	MLT1E1A_LTR
MLT1E2_LTR	MLT1E3-int_LTR	MLT1E3_LTR	MLT1F2_LTR	MLT1F-int_LTR
MLT1F_LTR	MLT1G1-int_LTR	MLT1G1_LTR	MLT1G3_LTR	MLT1G-int_LTR
MLT1G_LTR	MLT1G_LTR	MLT1H_LTR	MLT1I_LTR	MLT1J1-int_LTR
MLT1J1_LTR	MLT1J2_LTR	MLT1J_LTR	MLT1K_LTR	MLT1L_LTR
MLT1M_LTR	MLT1N2_LTR	MLT2B1_LTR	MLT2B4_LTR	MLT2D_LTR
MSTA-int_LTR	MSTA_LTR	MSTB1_LTR	MSTB-int_LTR	MSTD-int_LTR

ORSL-2b_DNA	PABL_A-int	PABL_B-int	PRIMA41-int_LTR	PRIMA4-int_LTR
Ricksha_b	Ricksha_c	Ricksha_DNA	SATR1_Satellite	SVA_B
SVA_C	(TAAAA)n_Simple	(TAAA)n_Simple	(TAA)n_Simple	(TAG)n_Simple
(TA)n_Simple	(TCCA)n_Simple	(TCTCTG)n_Simple	(TG)n_Simple	THE1A-int_LTR
THE1B-int_LTR	THE1B_LTR	THE1C-int_LTR	THE1C_LTR	THE1D_LTR
Tigger10_DNA	Tigger12c_DNA	Tigger12_DNA	Tigger13a_DNA	Tigger15a_DNA
Tigger16b_DNA	Tigger1a_Art	Tigger1_DNA	Tigger2a_DNA	Tigger2b_Pri
Tigger2_DNA	Tigger3a_DNA	Tigger3b_DNA	Tigger3_DNA	Tigger4a_DNA
Tigger4b_DNA	Tigger4_DNA	Tigger6a_DNA	Tigger7_DNA	Tigger8_DNA
Tigger9b_DNA	UCON23_DNA?	Zaphod2_DNA	Zaphod3_DNA	Zaphod_DNA

En algunas formas de realización, uno o ambos cebadores de un par de cebadores descritos en la presente incluyen modificadores de cebadores. Ejemplos de modificaciones de cebadores incluyen, sin limitación, un espaciador (por ejemplo, espaciador C3, espaciador PC, hexanodiol, espaciador 9, espaciador 18, 1',2'-didesoxiribosa (espaciador)), fosforilación, modificaciones de unión de fosforotioato, ácidos nucleicos modificados, química de unión y/o modificaciones ligadoras. Ejemplos de ácidos nucleicos modificados incluyen, sin limitación, 2-Aminopurina, 2,6-Diaminopurina (2-Amino-dA), 5-Bromo dU, deoxiUridina, dT Invertida, Didesoxi-T Invertido, Didesoxi-C, 5-Metil dC, desoxiInosina, Super T^{MR}, Super G^{MR}, Ácidos Nucleicos Bloqueados (LNA's), 5-Nitroindol, Bases de 2'-O-Metil ARN, Hidroximetilo dC, Iso-dG, Iso-dC, Fluoro C, Fluoro U, Fluoro A, Fluoro G, 2-MetoxiEtoxi A, 2-MetoxiEtoxi MeC, 2-MetoxiEtoxi G, y/o 2-MetoxiEtoxi T. Ejemplos de químicas de unión y modificaciones de ligadoras incluyen, sin limitación, Acrydite^{MR}, Adenilación, Azida (Éster NHS), Digoxigenina (Éster NHS), Colesterol-TEG, Ligador I, Modificadores de Amino (por ejemplo, modificador de amino C6, modificador de amino C12, modificador de amino de C6 dT, modificador de amino, y/o modificador de amino Uni-Link^{MR}), Alquinos (por ejemplo, 5'Hexinilo y/o 5-Octadiinil dU), Biotinilación (por ejemplo, biotina, biotina (Azida), biotina dT, biotina-TEQ biotina doble, biotina pC, y/o destiobiotina-TEG), y/o Modificaciones de Tiol (por ejemplo, modificador de tiol C3 S-S, ditiol, y/o modificador de tiol C6 S-S). En algunas formas de realización, cualquier cebador como se describe en la presente incluye ácidos nucleicos sintéticos.

En algunas formas de realización, uno o ambos cebadores de un par de cebadores descritos en la presente incluyen modificaciones de cebadores que mejoran el procesamiento del ADN amplificado. En algunas formas de realización, cualquier cebador como se describe en la presente incluye modificaciones de cebadores que facilitan la eliminación de los cebadores (por ejemplo, eliminación de cebadores después de una

reacción de amplificación). En algunas formas de realización, en las modificaciones de cebadores se transportan a un producto de una reacción de amplificación (por ejemplo, un producto de amplificación que contiene bases modificadas). En estos casos, el producto de amplificación incluye la modificación y las propiedades inherentes de la modificación (por ejemplo, la capacidad de seleccionar el producto de amplificación que contiene la modificación).

En algunas formas de realización, los métodos para identificar una o más anomalías cromosómicas como se describe en la presente incluyen utilizar lecturas de secuenciación basadas en amplicones. En algunas formas de realización, una pluralidad de amplicones (por ejemplo, amplicones obtenidos de una muestra de ADN) se secuencian. En algunas formas de realización, cada amplicón se secuencia al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más veces. En algunas formas de realización, cada amplicón se puede secuenciar entre alrededor de 1 y alrededor de 20 (por ejemplo, entre alrededor de 1 y alrededor de 15, entre alrededor de 1 y alrededor de 12, entre alrededor de 1 y alrededor de 10, entre alrededor de 1 y alrededor de 8, entre alrededor de 1 y alrededor de 5, entre alrededor de 5 y alrededor de 20, entre alrededor de 7 y alrededor de 20, entre alrededor de 10 y alrededor de 20, entre alrededor de 13 y alrededor de 20, entre alrededor de 3 y alrededor de 18, entre alrededor de 5 y alrededor de 16, o entre alrededor de 8 y alrededor de 12) veces. En algunos casos, las lecturas de secuenciación basadas en amplicones pueden incluir lecturas de secuenciación continuas. En algunos casos, las amplicones incluyen elementos de nucleótidos intercalados cortos (SINEs). En algunos casos, las lecturas de secuenciación basadas en amplicón puede incluir de alrededor de 100.000 a alrededor de 25 millones (por ejemplo, de alrededor de 100.000 a alrededor de 20 millones, de alrededor de 100.000 a alrededor de 15 millones, de alrededor de 100.000 a alrededor de 12 millones, de alrededor de 100.000 a alrededor de 10 millones, de alrededor de 100.000 a alrededor de 5 millones, de alrededor de 100.000 a alrededor de 1 millón, de alrededor de 100.000 a alrededor de 750.000, de alrededor de 100.000 a alrededor de 500.000, de alrededor de 100.000 a alrededor de 250.000, de alrededor de 250.000 a alrededor de 25 millones, de alrededor de 500.000 a alrededor de 25 millones, de alrededor de 750.000 a alrededor de 25 millones, de alrededor de 1 millón a alrededor de 25 millones, de alrededor de 5 millones a alrededor de 25 millones, de alrededor de 10 millones a alrededor de 25 millones, de alrededor de 15 millones a alrededor de 25 millones, de alrededor de 200.000 a alrededor de 20 millones, de alrededor de 250.000 a alrededor de 15 millones, de alrededor de 500.000 a alrededor de 10 millones, de alrededor de 750.000 a alrededor de 5 millones, o de alrededor de 1 millón a alrededor de 2 millones) lecturas de

secuenciación. Por ejemplo, la secuenciación de una pluralidad de amplicones puede incluir asignar un identificador único (UID) a cada molécula de plantilla (por ejemplo, a cada amplicón), amplificar cada molécula de plantilla individualmente etiquetada para crear familias de UID, y secuenciar redundantemente los productos de amplificación. Por ejemplo, la secuenciación de una pluralidad de amplicones puede incluir calcular una puntuación Z de una variante en el brazo de cromosoma seleccionado utilizando la ecuación $Z \sim \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i Z_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^{k} w_i^2}}$, donde *wi* es profundidad UID en una variante *i*, *Zi* es la puntuación Z de la variante *i*, y *k* es el número de variantes observado en el brazo de cromosoma. En algunas formas de realización, los métodos para secuenciar amplicones incluye métodos conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 2015/0051085; y Kinde y colaboradores 2012 PloS ONE 7:e41162, que se incorpora en la presente por referencia en sus totalidades). En algunas formas de realización, los amplicones se alinean a un genoma de referencia (por ejemplo, GRC37).

En algunas formas de realización, a pluralidad de amplicones generados por los métodos descritos en la presente incluye de alrededor de 10.000 a alrededor de 1.000.000 (por ejemplo, de alrededor de 15.000 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 25.000 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 35.000 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 50.000 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 75.000 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 100.000 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 125.000 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 160.000 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 180.000 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 200.000 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 300.000 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 500.000 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 750.000 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 10.000 a alrededor de 800.000, de alrededor de 10.000 a alrededor de 500.000, de alrededor de 10.000 a alrededor de 250.000, de alrededor de 10.000 a alrededor de 150.000, de alrededor de 10.000 a alrededor de 100.000, de alrededor de 10.000 a alrededor de 75.000, de alrededor de 10.000 a alrededor de 50.000, de alrededor de 10.000 a alrededor de 40.000, de alrededor de 10.000 a alrededor de 30.000, o de alrededor de 10.000 a alrededor de 20.000) amplicones (por ejemplo, amplicones únicos). Como un ejemplo no limitante, una pluralidad de amplicones puede incluir alrededor de 745.000 amplicones (por ejemplo, 745.000 amplicones únicos). Los amplicones en una pluralidad de amplicones puede incluir de alrededor de 50 a alrededor de 140 (por ejemplo, de alrededor de 60 a alrededor de 140, de alrededor de 76 a alrededor de 140, de alrededor de 90 a alrededor de 140, de alrededor de 100 a alrededor de 140, de alrededor de 130 a alrededor de 140, de alrededor de 50 a

alrededor de 130, de alrededor de 50 a alrededor de 120, de alrededor de 50 a alrededor de 110, de alrededor de 50 a alrededor de 100, de alrededor de 50 a alrededor de 90, de alrededor de 50 a alrededor de 80, de alrededor de 60 a alrededor de 130, de alrededor de 70 a alrededor de 125, de alrededor de 80 a alrededor de 120, o de alrededor de 90 a alrededor de 100) nucleótidos. Como un ejemplo no limitante, un amplicón puede incluir alrededor de 100 nucleótidos.

En algunas formas de realización, uno o más amplicones en una pluralidad de amplicones generados por los métodos descritos en la presente puede ser mayor de 1000 pares de base (bp) en longitud (“amplicones largos”). En algunas formas de realización, uno o más amplicones largos constituyen al menos al menos 4,0% de todos los amplicones dentro de la pluralidad total de amplicones. En algunas formas de realización, los métodos y materiales descritos en la presente pueden detectar amplicones largos cuando los amplicones largos constituyen al menos 4,0% de todos los amplicones dentro de la pluralidad total de amplicones. En algunas formas de realización, los métodos y materiales descritos en la presente pueden detectar amplicones largos cuando los amplicones largos constituyen entre 0,01% y 3,9% de todos los amplicones dentro de la pluralidad total de amplicones.

En algunas formas de realización, uno o más amplicones con una longitud de >1000bp se originan de la amplificación de ADN de las células que no contienen una anomalía cromosómica. En algunas formas de realización, las células que no contienen anomalías cromosómicas se consideran que contienen células. En algunas formas de realización, las células que no contienen anomalías cromosómicas se utilizan como células o muestras de control. En algunas formas de realización, las células contaminantes pueden ser cualquier variedad de células que se puedan encontrar en una muestra de plasma que pueda diluir la amplificación del objetivo propuesto. En algunas formas de realización, las células contaminantes son glóbulos blancos (por ejemplo, leucocito, granulocito, eosinófilo, basófilo, célula B, célula T o célula exterminadora natural). Por ejemplo, las células contaminantes pueden ser leucocitos.

En algunas formas de realización, los métodos y materiales para identificar una o más anomalías cromosómicas como se describe en la presente incluyen lecturas de secuenciación de agrupamiento (por ejemplo, de una pluralidad de amplicones) en agrupamientos (por ejemplo, agrupamientos únicos) de intervalos genómicos. En algunas formas de realización, un intervalo genómico se incluye en uno o más agrupamientos. En algunas formas de realización, un intervalo genómico puede pertenecer a alrededor de 100 a alrededor de 252 (por ejemplo, de alrededor de 125 a alrededor de 252, de alrededor de

150 a alrededor de 252, de alrededor de 175 a alrededor de 252, de alrededor de 200 a alrededor de 252, de alrededor de 225 a alrededor de 252, de alrededor de 100 a alrededor de 250, de alrededor de 100 a alrededor de 225, de alrededor de 100 a alrededor de 200, de alrededor de 100 a alrededor de 175, de alrededor de 100 a alrededor de 150, de alrededor de 125 a alrededor de 225, de alrededor de 150 a alrededor de 200, o de alrededor de 160 a alrededor de 180) agrupamientos. Como un ejemplo no limitante, un intervalo genómico puede pertenecer alrededor de 176 agrupamientos.

En algunas formas de realización, cada agrupamiento incluye cualquier número apropiado de intervalos genómicos.

En algunas formas de realización, cada agrupamiento incluye el mismo número de intervalos genómicos. En algunas formas de realización, diferentes agrupamientos incluyen números variantes de agrupamientos genómicos. Como un ejemplo no limitante, cada agrupamiento puede incluir alrededor de 200 intervalos genómicos.

En algunas formas de realización, los intervalos genómicos se identifican por tener características de amplicones compartidas. Como se utiliza en la presente, el término “característica de amplicón compartida” se refiere a amplicones con una o más características que son similares. En algunas formas de realización, una pluralidad de intervalos genómicos se agrupan en un agrupamiento basado en una o más características de amplicones compartidas de las lecturas de secuenciación mapeadas a un intervalo genómico. En algunas formas de realización, la característica de amplicón compartida es el número de amplicones mapeados a un intervalo genómico (por ejemplo, sumas de las distribuciones de las lecturas de secuenciación en cada intervalo genómico). En algunas formas de realización, la característica de amplicón compartida es la longitud promedio de los amplicones mapeados.

En algunas formas de realización, un agrupamiento de intervalos genómicos incluye de alrededor de 5000 a alrededor de 6000 (por ejemplo, de alrededor de 5100 a alrededor de 6000, de alrededor de 5200 a alrededor de 6000, de alrededor de 5300 a alrededor de 6000, de alrededor de 5400 a alrededor de 6000, de alrededor de 5500 a alrededor de 6000, de alrededor de 5600 a alrededor de 6000, de alrededor de 5700 a alrededor de 6000, de alrededor de 5800 a alrededor de 6000, de alrededor de 5900 a alrededor de 6000, de alrededor de 5000 a alrededor de 5900, de alrededor de 5000 a alrededor de 5800, de alrededor de 5000 a alrededor de 5700, de alrededor de 5000 a alrededor de 5600, de alrededor de 5000 a alrededor de 5500, de alrededor de 5000 a alrededor de 5400, de alrededor de 5000 a alrededor de 5300, de alrededor de 5000 a alrededor de 5200, de alrededor de 5000 a alrededor de 5100, de alrededor de 5100 a alrededor de 5800, de

alrededor de 5100 a alrededor de 5700, de alrededor de 5100 a alrededor de 5600, de alrededor de 5100 a alrededor de 5500, de alrededor de 5100 a alrededor de 5400, de alrededor de 5100 a alrededor de 5300, de alrededor de 5100 a alrededor de 5200, de alrededor de 5200 a alrededor de 5600, de alrededor de 5200 a alrededor de 5500, de alrededor de 5200 a alrededor de 5400, de alrededor de 5200 a alrededor de 5300, de alrededor de 5300 a alrededor de 5500, de alrededor de 5300 a alrededor de 5400, o de alrededor de 5400 a 5500 de alrededor de 5200 a alrededor de 5700, o de alrededor de 5300 a alrededor de 5500) intervalos genómicos. Como un ejemplo no limitante, un agrupamiento de intervalos genómicos puede incluir alrededor de 5344 intervalos genómicos. Un intervalo genómico puede ser cualquier longitud apropiada. Por ejemplo, un intervalo genómico puede ser la longitud del amplicón secuenciado como se describe en la presente. Por ejemplo, un intervalo genómico puedes ser la longitud de un brazo de cromosoma, en algunos casos, un intervalo genómico puede incluir de alrededor de 100 a alrededor de 125.000.000 (por ejemplo, de alrededor de 250 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 500 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 750 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 1.000 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 1.500 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 2.000 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 5.000 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 7.500 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 10.000 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 25.000 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 50.000 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 100.000 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 250.000 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 500.000 a alrededor de 125.000.000, de alrededor de 100 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 100 a alrededor de 750.000, de alrededor de 100 a alrededor de 500.000, de alrededor de 100 a alrededor de 250.000, de alrededor de 100 a alrededor de 100.000, de alrededor de 100 a alrededor de 50.000, de alrededor de 100 a alrededor de 25.000, de alrededor de 100 a alrededor de 10.000, de alrededor de 100 a alrededor de 5.000, de alrededor de 100 a alrededor de 2.500, de alrededor de 100 a alrededor de 1.000, de alrededor de 100 a alrededor de 750, de alrededor de 100 a alrededor de 500, de alrededor de 100 a alrededor de 250, de alrededor de 500 a alrededor de 1.000.000, de alrededor de 5000 a alrededor de 900.000, de alrededor de 50.000 a alrededor de 800.000, o de alrededor de 100.000 a alrededor de 750.000) nucleótidos. Como un ejemplo no limitante, un intervalo genómico puede incluir alrededor de 500.000 nucleótidos. En algunas formas de realización, agrupamientos de intervalos genómicos se forman utilizando cualquier método apropiado conocido en la técnica. En algunas formas de realización, los agrupamientos de intervalos genómicos se forman basados en características de amplicón

compartidas de los intervalos genómicos (ver, por ejemplo, Douville y colaboradores PNAS 201 115(8): 1871-1876, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad).

En algunas formas de realización, los métodos y materiales descritos en la presente para identificar una o más anomalías cromosómicas incluyen evaluar un genoma (por ejemplo, un genoma de un mamífero) para la presencia o ausencia de una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidías). La presencia o ausencia de una o más anomalías cromosómicas en el genoma de un mamífero puede, por ejemplo, se determinado a secuenciar una pluralidad de amplicones obtenidas de una muestra (por ejemplo, una muestra de prueba) obtenida del mamífero para obtener lecturas de secuenciación, y agrupar las lecturas de secuenciación en agrupamientos de intervalos genómicos. En algunos casos, los conteos de lectura de intervalos genómicos se pueden comparar con los conteos de lectura de otros intervalos genómicos dentro de la misma muestra. En algunos casos donde los conteos de lectura de los intervalos genómicos se comparan con los conteos de lectura de otros intervalos genómicos dentro de la misma muestra, no se somete a ensayo una segunda muestra (por ejemplo, de control o referencia). En algunos casos, los conteos de lectura de los intervalos genómicos se pueden comparar con los conteos de lectura de los intervalos genómicos en otra muestra. Por ejemplo, cuando se utilizan métodos y materiales descritos en la presente para identificar la relación genética, polimorfismos (por ejemplo, mutaciones somáticas), y/o inestabilidad de microsatélites, los intervalos genómicos se pueden comparar con los conteos de lectura de intervalos genómicos en una muestra de referencia. Una muestra de referencia puede ser una muestra sintética. Una muestra de referencia puede ser de una base de datos. En algunos casos donde los métodos y materiales descritos en la presente se utilizan para identificar anomalías (por ejemplo, aneuploidías), una muestra de referencia puede ser una muestra normal obtenida del mismo paciente con cáncer (por ejemplo, una muestra del paciente con cáncer que no aloja células cancerosas) o una muestra normal de otra fuente (por ejemplo, un paciente que no tiene cáncer). En algunos casos donde el método y los materiales descritos en la presente se utilizan para identificar anomalías (por ejemplo, aneuploidías), una muestra de referencia puede ser una muestra normal obtenida del mismo paciente (por ejemplo, una muestra de humano prenatal que contiene solo células maternas).

En algunas formas de realización, los métodos y materiales descritos en la presente se utilizan para detectar aneuploidías en un embrión pre-implantación (por ejemplo, un embrión generado a través de una fertilización in vitro). En algunas formas de realización, la presencia o ausencia de una o más anomalías cromosómicas en un embrión de pre-

implantación se determina al secuenciar una pluralidad de amplicones obtenidos de una muestra tomada del embrión pre-implantación (por ejemplo, una muestra de prueba tal como, sin limitación, una o más células obtenidas de un blastocito) para obtener lecturas de secuenciación, y agrupar las lecturas de secuenciación en agrupamientos de intervalos genómicos. En algunos casos, los conteos de lectura de los intervalos genómicos se pueden comparar con los conteos de lectura de otros intervalos genómicos dentro de la misma muestra. En algunos casos donde los conteos de lectura de los intervalos genómicos se contemplan para leer los conteos de otros intervalos genómicos dentro de la misma muestra, no somete a ensayo una segunda muestra (por ejemplo, de control o referencia). En algunos casos, los conteos de lectura de intervalos genómicos se pueden comparar con los conteos de lectura de los intervalos genómicos en otra muestra (por ejemplo, una muestra de referencia).

En algunas formas de realización, una muestra de referencia es una muestra obtenida de un mamífero de referencia. En algunas formas de realización, se obtiene una muestra de referencia de una base de datos (por ejemplo, la muestra de referencia es una muestra in silico que tiene una secuencia conocida y/o ploidía en la posición genómica de interés). Ejemplos de aneuploidías que se pueden detectar en los embriones pre-implantación incluyen trisomías en el cromosoma 21 (por ejemplo, que da como resultado el síndrome de Down), trisomías en el cromosoma 13, trisomías en el cromosoma 18, síndrome de Turner (por ejemplo, mujeres con solo un cromosoma X) y síndrome de Klinefelter (por ejemplo, hombres con dos o más cromosomas X).

En algunas formas de realización, se utilizan métodos y materiales descritos en la presente para detectar aneuploidías en un genoma de mamífero. Por ejemplo, se puede secuenciar una pluralidad de amplicones obtenidos de una muestra obtenida de un mamífero, las lecturas de secuenciación se pueden agrupar en agrupamientos de intervalos genómicos, se pueden calcular las sumas de las distribuciones de las lecturas de secuenciación en cada intervalo genómico, una puntuación Z de un brazo de cromosoma y se puede identificar la presencia o ausencia de una aneuploidía en el genoma del mamífero.

Se pueden sumar las distribuciones de las lecturas de secuenciación en cada intervalo genómico. Por ejemplo, las sumas de distribuciones de las lecturas de secuenciación en cada intervalo genómico se pueden calcular utilizando la ecuación $\sum_1^I R_i \sim N(\sum_1^I \mu_i, \sum_1^I \sigma_i^2)$, donde R_1 es el número de lecturas de secuenciación, *I* es el número de agrupamientos en un brazo de cromosoma *N* es una distribución de Gaussian con parámetros es μ_i y σ_i^2, μ_i el número medio de las lecturas de secuenciación en cada intervalo genómico, y σ_i^2 es la varianza de las lecturas de secuenciación en cada intervalo genómico.

Una puntuación Z de un brazo de cromosoma se puede calcular utilizando cualquier técnica apropiada. Por ejemplo, una puntuación Z de un brazo de cromosoma se puede calcular utilizando la función de cuantíales 1-CDF($\sum_1^I \mu_i, \sum_1^I \sigma_i^2$). La presencia de una aneuploidía en el genoma del mamífero se puede identificar en el genoma del mamífero cuando la puntuación Z está fuera de un umbral de significancia predeterminado, y la ausencia de una aneuploidía en el genoma del mamífero se puede identificar en el genoma del mamífero cuando la puntuación Z está dentro de un umbral de significancia predeterminado. El umbral predeterminado puede corresponder a la confianza en la prueba y el número aceptable de falsos positivos. Por ejemplo, un umbral de significancia puede ser ± 1,96, ± 3, o ± 5. En algunas formas de realización, los métodos y materiales descritos en la presente emplean aprendizaje de máquina supervisado. En algunas formas de realización, el aprendizaje máquina supervisado puede detectar pequeños cambios en uno o más brazos cromosómicos. Por ejemplo, el aprendizaje de máquina supervisado puede detectar cambios tal como ganancias o pérdidas de brazos de cromosómico que están frecuentemente presentes en una enfermedad o trastorno asociado con anomalías cromosómicas, como cáncer o anomalías congénitas. En algunas formas de realización, el aprendizaje de máquina supervisado puede detectar cambios tal como ganancias o pérdidas del brazo cromosómico que están presentes en un embrión pre-implantación (por ejemplo, un embrión pre-implantación generado por métodos de fertilización in vitro). En algunos casos, el aprendizaje de máquina supervisado se puede utilizar para clasificar muestras de acuerdo con el estado de aneuploidía. Por ejemplo, se puede emplear el aprendizaje máquina supervisado para hacer llamadas de aneuploidías de genoma amplio. En algunos casos, un modelo de máquina de vectores de soporte puede incluir la obtención de una puntuación de SVM. Se puede obtener una puntuación de SVM utilizando cualquier técnica apropiada. En algunos casos, se puede obtener una puntuación de SVM como se describe en otra parte. (ver, por ejemplo, Cortes 1995 *Machine learning* 20:273-297; y Meyer y colaboradores 2015 R *package version*: 1.6-3). En profundidades de lectura más bajas, una muestra tendrá habitualmente una puntuación SVM sin procesar más alta. De esta manera, en algunos casos, las probabilidades de SVM sin procesar se pueden corregir basada en la profundidad de lectura de la muestra utilizando la ecuación $\log\left(1-\frac{1}{r}\right) = Ax + B$ donde *r* es la relación de la puntuación SVM en una puntuación de SVM profunda/mínima de lectura particular de una muestra particular dada la suficiente profundidad de la lectura. A y B se puede determinar como se describe en el Ejemplo 1. Por ejemplo, *A* = -7,076* 10^-7, *x* = el número de moléculas de plantilla únicas para la muestra dada, y *B* = -1,946*10^-1.

También se proporcionan en la presente nuevos métodos de normalización que reducen la cantidad de variabilidad entre las muestras. En algunas formas de realización, se puede utilizar un análisis de componentes principales (PCA) para normalización. En algunas formas de realización, se lleva a cabo un PCA en los datos de secuenciación de los controles. Por ejemplo, un PCA puede reducir el número de intervalos genómicos de 500 kb de n=5,344 a un número más gestionable de dimensiones. Utilizando las coordenadas PCA de los controles, se puede generar un modelo que predice si un intervalo 500 kb particular se amplificará de manera más o menos eficiente en las muestras futuras basadas en sus coordenadas PCA.

Factor de Corrección para el Intervalo de 500kb

$$= \beta_{0i} + \beta_{1i} * PCA_1 + \beta_{2i} * PCA_2 + \beta_{3i} * PCA_3 + \beta_{4i} * PCA_4 + \beta_{5i} * PCA_5$$

Por ejemplo, para cada muestra de prueba, se puede proyectar una muestra en un espacio PCA y se puede calcular el factor de corrección para cada intervalo de 500kb como una función de sus coordenadas PCA. Después de aplicar el factor de corrección a cada intervalo genómico de 500 kb, la muestra de prueba se puede hacer coincidir con una o más muestras de control basadas en la distancia euclidiana más cercana de los intervalos de 500 kb.

En algunas formas de realización, se excluyen las muestras a fin de asegurar la calidad de los datos. En algunas formas de realización, las muestras se excluyen antes, contemporáneamente con, y/o después del análisis de datos. En algunas formas de realización, se puede aplicar una lista de factores a los datos a fin de excluir los datos que no cumplen con los criterios expuestos en la lista de factores. En algunos formas de realización, la lista de factores puede ser cualquier número razonable de factores. Por ejemplo, se puede utilizar una lista de cinco factores para excluir las muestras. Se puede utilizar cualquier combinación de factores para determinar que una muestra se debe excluir. En algunas formas de realización, se pueden excluir las muestras con poco menos de 2,5 millones de lecturas. En algunas formas de realización, se pueden excluir las muestras con suficiente evidencia de contaminación. Por ejemplo, una muestra se puede considerar contaminada si la muestra tiene al menos 10 brazos cromosómicos no balanceados alélicos significativos (puntuación z >= 2,5) y pocos menos de diez ganancias o pérdidas de brazos cromosómicos significativas (z >= 2,5 o z<= -2,5). En algunas formas de realización, el desequilibrio alélico se puede determinar de SNPs, mientras que las ganancias o pérdidas se pueden evaluar a través de WALDO. En algunas formas de realización, cuando se examina la calidad de las muestras plasmáticas, las muestras se pueden excluir en las

cuales más de 8,5% de los amplicones fueron más grandes de 94 bps (50 pares de base entre los cebadores directos e inversos). Sin que se desee ser limitado por la teoría, estas muestras se pueden contaminar con ADN de leucocitos. En algunas formas de realización, se pueden excluir las muestras fuera del intervalo dinámico del ensayo, como se define por la siguiente ecuación.

$$\text{QC Métrica de Intervalo Dinámico} \quad C = \sum_{i}^{2q,3q,4q,5q,6q,8q,13q} \frac{\text{Lecturas en } chr_i}{\sum_{j=}^{39} \text{Lecturas en } chr_i}$$

Por ejemplo, la distribución de esta medida tiene colas largas. Los valores de > 0,2450 y 0,2320 se pueden seleccionar como un intervalo dinámico que podría evaluar los cortes. En algunas formas de realización, se pueden excluir las muestras de plasma con aneuploidía conocidas en los leucocitos de los mismos pacientes. Por ejemplo, estos pacientes pueden tener hematopoyesis clonal del potencial indeterminado (CHIP) o trastornos congénitos.

En algunas formas de realización, se proporcionan en la presente métodos para detectar variantes de número de copias (CNVs) de longitud indeterminada. En algunas formas de realización, se proporcionan en la presente métodos para detectar la variación de números de copias de longitud casi fija. En algunas formas de realización, la detección de la variación del número de copias incluyen calcular los valores de una o más variables. En algunas formas de realización, el uso de una relación log de la muestra de prueba observada y los valores predichos de WALDO de cada intervalo de 500 kb a través de cada brazo cromosómico, se puede aplicar un algoritmo de segmentación binaria circular para determinar las variantes del número de copias a través de cada brazo cromosómico. Por ejemplo, se puede indicar la variante del número de copias < 5Mb en tamaño. En algunas forma de realización, las CNVs indicadas se pueden eliminar antes, contemporáneamente con, y/o después del análisis. En algunas formas de realización, las CNVs pequeñas se pueden utilizar para evaluar las microdeleciones o microamplificaciones. Por ejemplo, las microdeleciones o microamplificaciones se presentan en el Síndrome de DiGeorge (cromosoma 22q11.2 o en los cánceres de mama (cromosoma 17q12).

En algunas formas de realización, proporcionan métodos para utilizar muestras de aneuploidías sintéticas. En algunas formas de realización, las muestras de aneuploidías sintéticas se pueden crear al agregar (o al restar) lecturas de diversos brazos cromosómicos a las lecturas de estas muestras de ADN normales. Por ejemplo, las lecturas se pueden agregar o restar de 1, 10, 15 o 20 brazos cromosómicos a cada muestra. Las adiciones y restas se pueden diseñar para representar fracciones de células neoplásicas que varían de 0,5% y el 1,5% y dieron por resultado muestras sintéticas que contienen exactamente diez

millones de lecturas. Las lecturas de cada brazo cromosómico se pueden agregar o restar uniformemente. En algunas formas de realización, se proporcionan la presente métodos para generar muestras de aneuploidías sintéticas utilizando pseudocódigo ejemplar (Figura 5). En algunas formas de realización, una persona de experiencia ordinaria en la técnica será capaz de generar una muestra sintética al aplicar lenguajes de codificación y técnicas conocidos al pseudocódigo ejemplar mostrado en la Figura 5.

Los ejemplos de anomalías cromosómicas que se pueden detectar utilizando los métodos y materiales descritos en la presente incluyen, sin limitación, trastornos numéricos, anomalías estructurales, desequilibrios alélicos e inestabilidades de microsatélite. Una anomalía cromosómica puede incluir un trastorno numérico. Por ejemplo, una anomalía cromosómica puede incluir una aneuploidía (por ejemplo, un número anormal de cromosomas). En algunos casos, una aneuploidía puede incluir un cromosoma completo. En algunos casos, una aneuploidía puede incluir parte de un cromosoma (por ejemplo, una ganancia de brazo cromosómico o una pérdida de brazo cromosómico). Los ejemplos de aneuploidías incluyen, sin limitación, monosomía, trisomía, tetrasomía y pentasomía. Una anomalía cromosómica puede incluir una anomalía estructural. Los ejemplos de anomalías estructurales incluyen, sin limitación, deleciones, duplicaciones, translocaciones (por ejemplo, translocaciones recíprocas y translocaciones Robertsonianas), inversiones, inserciones, anillos e isocromosomas. Las anomalías cromosómicas pueden presentarse en cualquier par cromosómico. (por ejemplo, cromosoma 1, cromosoma 2, cromosoma 3, cromosoma 4, cromosoma 5, cromosoma 6, cromosoma 7, cromosoma 8, cromosoma 9, cromosoma 10, cromosoma 11, cromosoma 12, cromosoma 13, cromosoma 14, cromosoma 15, cromosoma 16, cromosoma 17, cromosoma 18, cromosoma 19, cromosoma 20, cromosoma 21, cromosoma 22, y/o uno de los cromosomas sexuales (por ejemplo, un cromosoma X o un cromosoma Y). Por ejemplo, la aneuploidía puede presentarse, sin limitación, en el cromosoma 13 (por ejemplo, trisomía 13), cromosoma 16 (por ejemplo, trisomía 16), cromosoma 18 (por ejemplo, trisomía 18), cromosoma 21 (por ejemplo, trisomía 21), y/o los cromosomas sexuales (por ejemplo, monosomía de cromosoma X; trisomía de cromosoma sexual tal como XXX, XXY, y XYY; tetrasomía de cromosoma sexual tal como XXXX y XXYY; y pentasomía de cromosoma sexual tal como XXXXX, XXXXY, y XYYYY). Por ejemplo, se pueden presentar anomalías estructurales, sin limitación, en el cromosoma 4 (por ejemplo, deleción parcial del brazo corto del cromosoma 4), cromosoma 11 (por ejemplo, deleción 11q terminal), cromosoma 13 (por ejemplo, translocación Robertsoniana en el cromosoma 13), cromosoma 14 (por ejemplo, translocación Robertsoniana en el cromosoma 14), cromosoma 15 (por ejemplo, translocación

Robertsoniana en el cromosoma 15), cromosoma 17 (por ejemplo, duplicación del gen que codifica la proteína mielina periférica 22), cromosoma 21 (por ejemplo, translocación Robertsoniana en el cromosoma 21), y cromosoma 22 (por ejemplo, translocación Robertsoniana en el cromosoma 22).

En algunas formas de realización, los métodos y materiales como se describen en la presente se utilizan para identificar y/o tratar una enfermedad asociada con una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, una o más anomalías cromosómicas identificadas como se describe en la presente, tal como, sin limitación, una aneuploidía). En algunos casos, una muestra de ADN (por ejemplo, una muestra de ADN genómico) obtenida de un mamífero se puede evaluar para la presencia o ausencia de una o más anomalías cromosómicas. Por ejemplo, se puede identificar que un mamífero (por ejemplo, un humano) por tener una enfermedad basada, al menos en parte, en la presencia de una o más anomalías cromosómicas que se pueden tratar con uno o más tratamientos contra el cáncer. En algunas formas de realización, un mamífero identificado por tener cáncer basado, al menos en parte, en la presencia de una o más anomalías cromosómicas se trata con uno o más tratamientos contra el cáncer. En algunas formas de realización, se puede identificar que un mamífero (por ejemplo, un humano prenatal) por tener una enfermedad o trastorno basado, al menos en parte, en la presencia de una o más anomalías cromosómicas. En algunas formas de realización, un embrión (por ejemplo, un embrión generado por fecundación in vitro) se puede identificar por ser inadecuado para la transferencia al útero (por ejemplo, un útero humano) para implantación basada, al menos en parte, en la presencia de una o más anomalías cromosómicas. En algunas formas de realización, un embrión (por ejemplo, un embrión generado por fertilización in vitro) se puede identificar por ser adecuado para transferencia al útero (por ejemplo, un útero humano) para implantación basado, al menos en parte, en la ausencia de una o más anomalías cromosómicas.

En algunas formas de realización, un mamífero identificado por tener una enfermedad o trastorno asociado con una o más anomalías cromosómicas como se describe en la presente (por ejemplo, basado al menos en parte en la presencia de una o más anomalías cromosómicas, tal como, sin limitación, una aneuploidía) puede tener el diagnóstico de la enfermedad o trastorno confirmado utilizando cualquier método apropiado. Ejemplos de métodos que se pueden utilizar para confirmar la presencia de una o más anomalías cromosómicas incluyen, sin limitación, cariotipificación, hibridación fluorescente in situ (FISH), PCR cuantitativa de repeticiones en tándem cortas, PCR de fluorescencia cuantitativa (QF-PCR), análisis de dosificación por PCR cuantitativa, espectrometría de masas cuantitativa de SNP, hibridación genómica comparativa (CGH), secuenciación de

genoma completo y secuenciación de exoma.

Prueba de multi-analitos para la detección de cáncer

En algunas formas de realización, se utiliza la detección de aneuploidía para identificar un mamífero por tener cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres ejemplares descritos en la presente). En algunas formas de realización, la detección de uno o más biomarcadores genéticos se utiliza para confirmar o identificar un mamífero por tener cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres ejemplares descritos en la presente). En algunas formas de realización, se utiliza un nivel elevado de uno o más biomarcadores de péptidos para confirmar o identificar un mamífero que tiene cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres ejemplares descritos en la presente). En algunos formas de realización, un mamífero identificado por tener cáncer como se describe en la presente (por ejemplo, basado en la detección de aneuploidías, y/o al menos en parte en la presencia o ausencia de uno o más biomarcadores genéticos (por ejemplo, mutaciones) y/o un nivel elevado de uno o más biomarcadores de proteínas (por ejemplo, péptidos)) puede tener el diagnóstico de cáncer confirmado utilizando cualquier método apropiado. Ejemplos de métodos que se pueden utilizar para diagnosticar o confirmar el diagnóstico de un cáncer incluyen, sin limitación, exámenes físicos (por ejemplo, examen pélvico), pruebas de imagenología (por ejemplo, ultrasonido o escaneo CT), citología y pruebas de tejido (por ejemplo, biopsia).

En algunas formas de realización, los métodos para identificar una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidía) proporcionadas en la presente se utilizan para identificar un mamífero por tener una etapa distinta de cáncer. En algunas formas de realización, un cáncer puede ser un cáncer de Etapa I. En algunas formas de realización, un cáncer puede ser un cáncer de Etapa II. En algunas formas de realización, un cáncer puede ser un cáncer de Etapa III. En algunas formas de realización, un cáncer puede ser un cáncer de Etapa IV. En algunas formas de realización, los métodos para identificar una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidía) proporcionados en la presente se utilizan para identificar un mamífero por tener una etapa de cáncer que los métodos convencionales para detectar el cáncer no pueden detectar con confiabilidad. Por ejemplo, los métodos para identificar una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidía) proporcionadas en la presente se pueden utilizar para identificar un mamífero por tener un cáncer de Etapa I que los métodos convencionales para detecta cáncer no pueden detectar con confiabilidad. En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente para identificar: 1) una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidía), y 2) uno o más biomarcadores genéticos (por ejemplo, cualquiera de los biomarcadores

genéticos proporcionados en la presente) se utilizan para identificar un mamífero por tener una etapa de cáncer que los métodos convencionales para detectar cáncer no pueden detectar con confiabilidad. En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente para identificar: 1) una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidía), y 2) uno o más biomarcadores de proteínas (por ejemplo, cualquiera de los biomarcadores de proteínas proporcionados en la presente) se utilizan para identificar un mamífero por tener una etapa de cáncer que los métodos convencionales para detectar cáncer no pueden detectar con confiabilidad. Ejemplos no limitantes de cánceres que se identifican como se describe en la presente (por ejemplo, basado en la detección de aneuploidía, y/o al menos en parte en la presencia o ausencia de uno o más biomarcadores genéticos (por ejemplo, mutaciones) y/o un nivel elevado de uno o más biomarcadores de proteínas (por ejemplo, péptidos)) incluyen, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de próstata.

En algunas formas de realización, el sujeto en el cual la presencia de una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidías) se detecta, se puede seleccionar para prueba de diagnóstico adicional. En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente se pueden utilizar para seleccionar a un sujeto para prueba de diagnóstico adicional en un período de tiempo antes del período de tiempo cuando las técnicas convencionales sean capaces de diagnosticar al sujeto con un cáncer de etapa temprana. Por ejemplo, los métodos proporcionados en la presente para seleccionar a un sujeto para prueba de diagnóstico adicional se pueden utilizar cuando un sujeto no ha sido diagnosticado con cáncer por métodos convencionales y/o cuando un sujeto no se sabe que aloje un cáncer. En algunas formas de realización, un sujeto seleccionado para prueba de diagnóstico adicional se puede administrar una prueba de diagnóstico (por ejemplo, cualquiera de las pruebas de diagnóstico descritas en al presente) en una frecuencia incrementada comparada con un sujeto que no ha seleccionado para prueba de diagnóstico adicional. Por ejemplo, a un sujeto seleccionado para prueba de diagnóstico adicional se puede administrar a una prueba de diagnóstico en una frecuencia de dos días, diario, cada dos semanas, semanalmente, cada dos meses, mensualmente, trimestralmente, semestralmente, anualmente o cualquiera con la frecuencia en el mismo. En algunas formas de realización, un sujeto seleccionado para pruebas de diagnóstico adicional se pueden administrar una o más pruebas de diagnóstico adicionales comparadas con un sujeto que no ha sido seleccionado para prueba de diagnóstico adicional. Por ejemplo, un sujeto seleccionado para prueba de diagnóstico adicional se puede administrar dos pruebas de

diagnóstico o más, mientras que a un sujeto que no ha sido seleccionado para prueba de diagnóstico adicional se administran solo una sola prueba de diagnóstico (o pruebas no de diagnóstico). En algunas formas de realización, el método de prueba de diagnóstico puede determinar la presencia del mismo tipo de cáncer como el cáncer originalmente detectado. Adicional o alternativamente, el método de prueba de diagnóstico puede determinar la presencia de un tipo de cáncer diferente del cáncer detectado originalmente.

En algunas formas de realización, el método de prueba de diagnóstico es un escaneo. En algunas formas de realización, el escaneo es un escaneo óseo, una tomografía computarizada (CT), una angiografía CT (CTA), un esofagrama (Una deglución de Bario), un enema de Bario, un escaneo de galio, una imagenología por resonancia magnética (MRI), una mamografía, un escaneo de anticuerpos monoclonales (por ejemplo, escaneo ProstaScint^{MR} para cáncer de próstata, escaneo OncoScint^{MR} para cáncer de ovario, y CEA-Scan^{MR} para cáncer de colon), un escaneo de adquisición multinuclear (MUGA), un escaneo PET, un escaneo PET/CT, un escaneo de la toroides, un ultrasonido (por ejemplo, un ultrasonido de mama, un ultrasonido endobronquial, un ultrasonido endoscópico, un ultrasonido transvaginal), un rayo X, un escaneo DEXA.

En algunas formas de realización, el método de prueba de diagnóstico es un examen físico, tal como, sin limitación, una anoscopia, una biopsia, una broncoscopia (por ejemplo, una broncoscopia de autofluorescencia, una broncoscopia de luz blanca, una broncoscopia de navegación), una tomosíntesis digital de mama, un examen rectal digital, una endoscopia, incluido, pero no limitado a, una endoscópica de cápsula, endoscopia virtual, una artroscopia, broncoscopia, colonoscopia, colposcopia, cistoscopia, esofagoscopia, gastroscopia, laparoscopia, laringoscopia, neuroendoscopia, proctoscopia, sigmoidescopia, examen de cáncer de piel, toracoscopia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP), una esofagogastroduodenoscopia, un examen pélvico.

En algunas formas de realización, el método de prueba de diagnóstico es una biopsia (por ejemplo, una aspiración de médula ósea, una biopsia de tejido). En algunas formas de realización, la biopsia se lleva a cabo por aspiración con aguja fina o por escisión quirúrgica. En algunas formas de realización, el método(s) de prueba de diagnóstico incluye además obtener una muestra biológica (por ejemplo, una muestra de tejido, una muestra de orina, una muestra de sangre, un hisopo de mejilla, una muestra de saliva, una muestra de mucosa (por ejemplo, esputo, secreción bronquial), un aspirado de pezón, una secreción o una excreción). En algunas formas de realización, el método(s) de prueba de diagnóstico incluye determinar proteínas exosómicas (por ejemplo, una proteína de superficie exosómica (por ejemplo, CD24, CD147, PCA-3)) (Soung y colaboradores (2017) Cánceres 9 (1): pii:

E8). En algunas formas de realización, el método de prueba de diagnóstico es una prueba DX^{MR} de oncotipo (Baehner (2016) Ecancermedical science 10:675).

En algunas formas de realización, el método de prueba de diagnóstico es una prueba, tal como sin limitación, una prueba de sangre de alfa-fetoproteína, una prueba de médula ósea, una prueba de sangre oculta fecal, una prueba de virus de papiloma humano, tomografía computarizada helicoidal de dosis baja, una punción lumbar, una prueba de antígeno específico de próstata (PSA), un frotis de Papanicolaou o una prueba de marcador tumoral.

En algunas formas de realización, el método de prueba de diagnóstico incluye determinar el nivel de un biomarcador de proteína conocido (por ejemplo, CA-125 o antígeno específico de próstata (PSA)). Por ejemplo, una alta cantidad de CA-125 se puede encontrar en la sangre del sujeto, el sujeto tiene cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de trompas de Falopio, cáncer pancreático, cáncer de estómago, cáncer esofágico, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de mama, o cáncer de pulmón. El término “biomarcador” como se utiliza en la presente se refiere a “una molécula bilógica encontrada en la sangre, otros fluidos corporales, o tejidos que es un signo de un proceso normal o anormal, o de una afección o enfermedad”, por ejemplo, como se define por the National Cancer Institute (ver, por ejemplo, the URL www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?CdrID=45618). Un biomarcador puede incluir un biomarcador genético tal como, sin limitación, un ácido nucleico (por ejemplo, una molécula de ADN, una molécula de ARN (por ejemplo, una microARN, un ARN no de codificación largo (ARNInc) u otro ARN no de codificación) un biomarcador puede incluir un biomarcador de proteína tal como, sin limitación, un péptido, una proteína o un fragmento del mismo.

En algunas formas de realización, el biomarcador es FLT3, NPM1, CEBPA, PRAM1, ALK, BRAF, KRAS, EGFR, Kit, NRAS, JAK2, KRAS, virus HPV, ERBB2, BCR-ABL, BRCA1, BRCA2, CEA, AFP, y/o LDH. Ver por ejemplo, Easton y colaboradores (1995) Am. J. Hum. Genet. 56: 265-271, Hall y colaboradores (1990) Science 250: 1684-1689, Lin y colaboradores (2008) Ann. Intern. Med. 149: 192-199, Allegra y colaboradores (2009) (2009) J. Clin. Oncol. 27: 2091-2096, Paik y colaboradores (2004) N. Engl. J. Med. 351 : 2817-2826, Bang y colaboradores (2010) Lancet 376: 687-697, Piccart-Gebhart y colaboradores (2005) N. Engl. J. Med. 353: 1659-1672, Romond y colaboradores (2005) N. Engl. J. Med. 353: 1673-1684, Locker y colaboradores (2006) J. Clin. Oncol. 24: 5313-5327, Giligan y colaboradores (2010) J. Clin. Oncol. 28: 3388-3404, Harris y colaboradores (2007) J. Clin. Oncol. 25: 5287-5312; Henry y Hayes (2012) Mol. Oncol. 6: 140-146. En algunas formas de realización, el biomarcador es un biomarcador para detección de cáncer de mama en un

sujeto, tal como, sin limitación, MUC-1, CEA, p53, activado de plasminógeno de urocinasa, BRCA1, BRCA2, y/o HER2 (Gam (2012) World J. Exp. Med. 2(5): 86-91). En algunas formas de realización, el biomarcador es un biomarcador para la detección de cáncer de pulmón en un sujeto, tal como, sin limitación, KRAS, EGFR, ALK, MET, y/o ROS1 (Mao (2002) Oncogene 21: 6960-6969; Korpanty colaboradores (2014) Front Oncol. 4: 204). En algunas formas de realización, el biomarcador es un biomarcador para la detección de cáncer de ovario en un sujeto, tal como, sin limitación, HPV, CA-125, HE4, CEA, VCAM-1, KLK6/7, GST1, PRSS8, FOLR1, ALDH1 (Nolen y Lokshin (2012) Future Oncol. 8(1): 55-71; Sarojini y colaboradores (2012) J. Oncol. 2012:709049). En algunas formas de realización, el biomarcador es un biomarcador para la detección de cáncer colorrectal en un sujeto, tal como, sin limitación, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, KRAS, y BRAF (Gonzalez-Pons y Cruz-Correa (2015) Biomed. Res. Int. 2015: 149014; Alvarez-Chaver y colaboradores (2014) World J. Gastroenterol. 20(14): 3804-3824). En algunas formas de realización, el método de prueba de diagnóstico determina la presencia y/o el nivel de expresión de un ácido nucleico (por ejemplo, microARN (Sethi y colaboradores (2011) J. Carcinog. Mutag. S 1-005), ARN, un SNP (Hosein y colaboradores (2013) Lab. Invest doi: 10.1038/labinvest.2013.54; Falzoi y colaboradores (2010) Pharmacogenomics 11: 559-571), methylation status (Castelo-Branco y colaboradores (2013) Lancet Oncol 14: 534-542), Una mutación de cáncer de punto caliente (Yousem y colaboradores (2013) Chest 143: 1679-1684)). Ejemplos no limitantes de métodos para detectar un ácido nucleico en una muestra incluyen: PCR, RT-PCR, secuenciación (por ejemplo, métodos de secuenciación de próxima generación, secuenciación profunda), un microarreglo de ADN, un microarreglo de microARN, un microarreglo de SNP, hibridación in situ fluorescente (FISH), polimorfismo de longitud de fragmento de restricción (RFLP), electroforesis en gel, análisis de Northern blot, análisis de Southern blot, hibridación in situ cromogénica (CISH), inmunoprecipitación de cromatina (ChIP), genotipificación de SNP, y ensayo de metilación de ADN. Ver, por ejemplo, Meldrum y colaboradores (2011) Clin. Biochem. Rev. 32(4): 177-195; Sidranksy (1997) Science 278(5340): 1054-9.

En algunas formas de realización, el método de prueba de diagnóstico incluye determinar la presencia de un biomarcador de proteína en una muestra (por ejemplo, un biomarcador de plasma (Mirus y colaboradores (2015) Clin. Cancer Res. 21(7): 1764-1771)). Ejemplos no limitantes de métodos para determinar la presencia de un biomarcador de proteína incluyen: análisis de western blot, inmunohistoquímica (IHC), inmunofluorescencia, espectrometría de masas (MS) (por ejemplo, desorción/ionización de láser asistida con matriz (MALDI)-MS, tiempo de vuelo de desorción/ionización láser mejorada en la superficie

(SELDI-TOF)-MS), ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), citometría de flujo, ensayo de proximidad (por ejemplo, ensayo de proximidad VeraTag (Shi y colaboradores (2009) Diagnostic molecular pathology: the American journal of surgical pathology, part B: 18: 11-21, Huang y colaboradores (2010) AM. J. Clin. Pathol. 134: 303-11)), un microarreglo de proteína (por ejemplo, un microarreglo de anticuerpo (Ingvarsson y colaboradores (2008) Proteomics 8: 2211-9, Woodbury colaboradores (2002) J. Proteome Res. 1 : 233-237), un microarreglo basado en IHC (Stromberg y colaboradores (2007) Proteomics 7: 2142-50), un ELISA de microarreglo (Schroder y colaboradores (2010) Mol. Cell. Proteomics 9: 1271-80). En algunas formas de realización, el método para determinar la presencia de un biomarcador de proteína es un ensayo funcional. En algunas formas de realización, el ensayo funcional es un ensayo de cinasa (Ghosh y colaboradores (2010) Biosensors & Bioelectronics 26: 424-31, Mizutani y colaboradores (2010) Clin. Cancer Res. 16: 3964-75, Lee y colaboradores (2012) Biomed. Microdevices 14: 247-57), un ensayo de proteasa (Lowe y colaboradores (2012) ACS nano. 6: 851-7, Fujiwara y colaboradores (2006) Cáncer de mama 13: 272-8, Darragh y colaboradores (2010) Cancer Res 70: 1505-12). Ver, por ejemplo, Powers and Palecek (2015) J. Heathc Eng. 3(4): 503-534, para una revisión de ensayos analíticos de proteínas para diagnosticar pacientes con cáncer.

En algunas formas de realización, cualquier enfermedad o afección apropiada asociada con una o más anomalías cromosómicas como se describe en la presente (por ejemplo, basado al menos en parte en la presencia de una o más anomalías cromosómicas, tal como, sin limitación, una aneuploidía) se identifica como se describe en la presente. En algunas formas de realización, la enfermedad es cáncer. Ejemplos de cánceres que se pueden asociar con una o más anomalías cromosómicas incluyen, sin limitación, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma de pulmón de células pequeñas o carcinoma de pulmón de células no pequeñas), cáncer de tiroides papilar, cáncer de tiroides medular, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides recurrente, cáncer de tiroides diferenciado refractario, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células pulmonares de los bronquiolos, neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o 2B (MEN2A o MEN2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia de la paratiroides, cáncer de mama, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal metastásico), carcinoma de células renales papilar, ganglioneuromatosis de la mucosa gastroentérica, tumor miofibroblástico inflamatorio, o cáncer cervical, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), cáncer en adolescentes, cáncer supradrenal, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo, glioma del tallo cerebral,

tumor cerebral, cáncer de mama, tumor bronquial, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, carcinoma primario desconocido, tumores cardíacos, cáncer cervical, cánceres de la niñez, cordoma, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielogenosa crónica (CML), neoplasmas mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma de células T cutáneo, cáncer del conducto biliar, carcinoma ductal in situ, tumores embrionales, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer esofágico, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraneal, tumor de células germinales extragonadal, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer de ojos, cáncer de trompas de Falopio, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), tumor de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, tumor de células pilosas, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular, histiocitosis, linfoma de Hodgkin, cáncer isofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno de hueso, osteocarcinoma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, carcinoma del tracto de línea media, cáncer de boca, síndromes de neoplasias endocrino múltiple, mieloma múltiple, fungoides micosis, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mieloide, leucemia mieloide, mieloma múltiple, neoplasias mieloproliferativas, cáncer de cavidad nasal y seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer oral, cáncer de la cavidad oral, cáncer de labios, cáncer de orofaringe, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer hepatobiliar, cáncer del tracto urinario superior, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de seno paranasal y cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromositoma, cáncer de la pituitaria, neoplasma de células plasmáticas, blastoma pleuropulmonar, cáncer de embarazo y mama, linfoma del sistema nervioso central primario, cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, sarcoma, síndrome de Sézary, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y uréter, carcinoma primario desconocido, cáncer

uretral, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, Macroglobulinemia de Waldenstrom, tumor de Wilms, síndrome de deleción de lp36, síndrome de deleción de 1q21.1, síndrome de deleción de 2q37, síndrome de Wolf-Hirschhom, Cri du chat, síndrome de deleción de 5q, síndrome de Williams, Monosomy 8p, Monosomy 8q, síndrome de Alfi, síndrome de Kleefstra, Monosomy 10p, Monosomy 10q, síndrome de Jacobsen, síndrome de Patau, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Miller-Dieker, síndrome de Smith-Magenis, síndrome de Edwards, síndrome de Down, síndrome de DiGeorge, síndrome de Phelan-McDermid, síndrome de deleción distal 22ql 1.2, síndrome de ojos de gato, síndrome de XYY, síndrome de Triple X, síndrome de Klinefelter, síndrome de Wolf-Hirschhom, síndrome de Jacobsen, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A, y síndrome de Lynch.

Una vez identificado por tener una enfermedad asociada con una o más anomalías cromosómicas como se describe en la presente (por ejemplo, basado al menos en parte en la presencia de una o más anomalías cromosómicas, tal como, sin limitación, una aneuploidía), un mamífero (por ejemplo, un humano) se puede tratar por consiguiente. Por ejemplo, cuando un mamífero se identifica por tener un cáncer asociado con una o más anomalías cromosómicas como se describe en la presente, el mamífero se puede tratar con uno o más tratamientos contra el cáncer. El uno o más tratamientos contra el cáncer pueden incluir cualquiera de los tratamientos contra el cáncer apropiados. Un tratamiento contra el cáncer puede incluir cirugía. Un tratamiento contra el cáncer puede incluir terapia de radiación. Un tratamiento contra el cáncer puede incluir la administración de una farmacoterapia tal como la quimioterapia, terapia hormonal, terapia dirigida, y/o terapia citotóxica. Ejemplos de tratamientos contra el cáncer incluyen, sin limitación, compuestos de platino (tal como cisplatino o carboplatino), taxanos (tal como paclitaxel o docetaxel), paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel), altretamina, capecitabina, ciclofosfamida, etopósido (vp-16), gemcitabina, ifosfamida, irinotecano (cpt-11), doxorubicina liposómica, melfalán, pemetrexed, topotecano, vinorelbina, agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (tal como goserelina y leuprolida), terapia anti-estrógeno (tal como tamoxifeno), inhibidores de aromatasa (tal como letrozol, anastrozol, y exemestano), inhibidores de angiogénesis (tal como bevacizumab), inhibidores de poli(ADP)-ribosa polimerasa (PARP) (tal como olaparib, rucaparib, y niraparib), terapia de radiación de haz externo, braquiterapia, fósforo radioactivo, y cualquier combinaciones de los mismos.

Prueba multi-analito para implementar la sensibilidad de la detección

En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente para

detectar aneuploidía (por ejemplo, utilizando el análisis de secuencias cromosómicas (ve por ejemplo, Tabla 1 para una lista ejemplar de elementos repetitivos que se pueden analizar)) incrementa la sensibilidad de la detección de cáncer comparada con la detección de cáncer utilizando la presencia de uno o más biomarcadores genéticos como indicadores de cáncer. En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente para detectar aneuploidías (por ejemplo, utilizando el análisis de secuencias cromosómicas (ver por ejemplo, Tabla 1 para una lista ejemplar de elementos repetitivos que se pueden analizar)) incrementa la sensibilidad de la detección de cáncer comparada con la detección de cáncer utilizando la presencia de uno o más biomarcadores de proteínas como indicadores de cáncer.

En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente para detectar aneuploidías (por ejemplo, utilizando el análisis de las secuencias cromosómicas (ver por ejemplo, Tabla 1 para una lista ejemplar de elementos repetitivos que se pueden analizar)) se combinan con uno o más métodos para detectar la presencia de uno o más biomarcadores genéticos (por ejemplo, mutaciones). En algunas formas de realización, la combinación de la detección de aneuploidías con la detección del biomarcador genético incrementa la especificidad y/o sensibilidad para detectar cáncer. En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente para detectar aneuploidías (por ejemplo, utilizando el análisis de secuencias cromosómicas (ver por ejemplo, Tabla 1 para una lista ejemplar de elementos repetitivos que se pueden analizar)) se combinan con uno o más métodos para detectar la presencia de uno o más miembros de un panel de biomarcadores de proteínas (por ejemplo, péptidos). En algunas formas de realización, la combinación de la detección de aneuploidías con la detección de biomarcador de proteína incrementa la especificidad y/o la sensibilidad para detectar cáncer. En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente para detectar aneuploidías (por ejemplo, utilizando el análisis de secuencias cromosómicas (ver por ejemplo, Tabla 1 para una lista ejemplar de elementos repetitivos que se pueden analizar)) se combinan con métodos para detectar la presencia de uno o más biomarcadores genéticos (por ejemplo, mutaciones) y/o métodos para detectar la presencia de uno o más miembros de un panel de biomarcadores de proteínas (por ejemplo, péptido). En algunas formas de realización, la combinación de la detección de aneuploidías con la detección de biomarcador genético y/o proteína incrementa la especificidad y/o sensibilidad para detectar cáncer.

En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente para detectar aneuploidía se combinan con los métodos para detectar la presencia de uno o más biomarcadores genéticos (por ejemplo, mutaciones) en uno o más genes seleccionados del

grupo que consiste de: NRAS, PTEN, FGFR2, KRAS, POLE, AKT1, TP53, RNF43, PPP2R1A, MAPKl, CTNNB1, PIK3CA, FBXW7, PIK3R1, APC, EGFR, BRAF. En algunas formas de realización, Los métodos proporcionados en la presente para detectar aneuploidía se combinan con métodos para detectar la presencia de uno o más biomarcadores genéticos (por ejemplo, mutaciones) en uno o más genes seleccionado del grupo que consiste de: PTEN, TP53, PIK3CA, PIK3R1, CTNNB1, KRAS, FGFR2, POLE, APC, FBXW7, RNF43, y PPP2R1 A. En algunas formas de realización, un ensayo incluye la detección de biomarcadores genéticos (por ejemplo, mutaciones) en uno o más de cualquiera de los genes descritos en la presente que incluyen, sin limitación, sin limitación, CDKN2A, FGF2, GNAS, ABL1, EVI1, MYC, APC, IL2, TNFAIP3, ABL2, EWSR1, MYCL1, ARHGEF12, JAK2, TP53, AKT1, FEV, MYCN, ATM, MAP2K4, TSC1, AKT2, FGFR1, NCOA4, BCL11B, MDM4, TSC2, ATF1, FGFRIOP, NFKB2, BLM, MEN1, VHL, BCL11A, FGFR2, NRAS, BMPRIA, MLH1, WRN, BCL2, FUS, NTRK1, BRCA1, MSH2, WT1, BCL3, GOLGA5, NUP214, BRCA2, NF1, BCL6, GOPC, PAX8, CARS, NF2, BCR, HMGA1, PDGFB, CBFA2T3, NOTCH1, BRAF, HMGA2, PIK3CA, CDH1, NPM1, CARD11, HRAS, PIM1, CDH11, NR4A3, CBLB, IRF4, PLAG1, CDK6, NUP98, CBLC, JUN, PPARG, SMAD4, PALB2, CCND1, KIT, PTPN11, CEBPA, PML, CCND2, KRAS, RAF1, CHEK2, PTEN, CCND3, LCK, REL, CREB1, RBI, CDX2, LM02, RET, CREBBP, RUNX1, CTNNB1, MAF, ROS1, CYLD, SDHB, DDB2, MAFB, SMO, DDX5, SDHD, DDIT3, MAML2, SS18, EXT1, SMARCA4, DDX6, MDM2, TCL1A, EXT2, SMARCB1, DEK, MET, TET2, FBXW7, SOCS1, EGFR, MITF, TFQ FH, STK11, ELK4, MLL, TLX1, FLT3, SUFU, ERBB2, MPL, TPR, FOXP1, SUZ12, ETV4, MYB, USP6, GPC3, SYK, ETV6, IDH1, y/o TCF3. En algunas formas de realización, la combinación de la detección de aneuploidía con la detección de uno o más biomarcadores genéticos (por ejemplo, mutaciones) incrementa la especificidad y/o sensibilidad para detectar cáncer.

En algunas formas de realización, la detección de un biomarcador genético (por ejemplo, uno o más biomarcadores genéticos) incluye cualquiera de la variedad de métodos descritos en la Patente Estadounidense No. 7.700.286, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. Cualquiera de la variedad de métodos de aislamiento de ARN mensajero (“ARNm”) conocida en la técnica se puede utilizar para aislar ARN de una muestra (por ejemplo, Qiagen RNeasy Kit). Cualquiera de la variedad de métodos de aislamiento de ADN genómico (“ADNg”) en la técnica se puede utilizar para aislar ADNg de la muestra (por ejemplo, Qiagen DNeasy Kit). En algunas formas de realización, la detección de un biomarcador genético incluye un ensayo de detección de cáncer. En algunas formas de realización, la cantidad de ADNg y/o ARNm en una muestra se miden para cualquiera de los biomarcadores genéticos descritos en al presente. Los cambios en la cantidad de ADNg

y/o ARNm pueden indicar cáncer. Por ejemplo, cuando se mide el ADNg, la amplificación génica (por ejemplo, número de copias incrementado de secuencias cromosómicas (por ejemplo, regiones de codificación de los genes o ADN no de codificación (ver por ejemplo, Tabla 1 para una lista ejemplar de elementos repetitivos que se pueden medir) puede indicar cáncer. Por ejemplo, cuando se mide el ARNm, los incrementos en la cantidad de ARN (por ejemplo, expresión incrementada de un biomarcador genético) pueden indicar cáncer. En algunos casos, los cambios en el ADN y el ARN pueden correlacionarse.

En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente para detectar aneuploidía se pueden combinar con métodos para detectar la presencia de uno o más biomarcadores de proteínas (por ejemplo, péptidos) en una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste de: AFP, CA19-9, CEA, HGF, OPN, CA-125, CA15-3, MPO, prolactina (PRL) y/o TIMP-1 para determinar la presencia de cáncer (por ejemplo, ovario o de endometrio). En algunas formas de realización, un biomarcador de proteína puede ser cualquier biomarcador de péptido apropiado. En algunas formas de realización, un biomarcador peptídico puede ser un biomarcador de péptido asociado con el cáncer. Por ejemplo, un biomarcador de péptido puede ser un péptido que tiene niveles elevados en un cáncer (por ejemplo, comparado con un nivel de referencia del péptido).

Los niveles umbral ejemplares y no limitantes para ciertos biomarcadores de proteína incluyen: CA19-9 (>92 U/mL), CEA (>7.507 pg/mL), CA125 (>577 U/mL), AFP (>21.321 pg/mL), Prolactina (>145.345 pg/mL), HGF (>899 pg/mL), OPN (>157.772 pg/mL), TIMP-1 (>176.989 pg/mL), Folistatina (>1.970 pg/mL), y CA15-3 (>98 U/mL). En algunas formas de realización, los niveles umbrales para los biomarcadores de proteínas pueden ser más altos (por ejemplo, alrededor de 10%, alrededor de 20%, alrededor de 30%, alrededor de 40%, alrededor de 50%, alrededor de 60%, alrededor de 70%, alrededor de 80%, alrededor de 90%, alrededor de 100%, o más altos) que los niveles umbrales ejemplares descritos en al presente. En algunas formas de realización, los niveles umbrales para biomarcadores de proteínas pueden ser más bajos (por ejemplo, alrededor de 10%, alrededor de 20%, alrededor de 30%, alrededor de 40%, alrededor de 50%, o más bajos) que los niveles umbrales ejemplares descritos en la presente.

En algunas formas de realización, un nivel umbral de CA19-9 puede ser al menos alrededor de 92 U/mL (por ejemplo, alrededor de 92 U/mL). En algunas formas de realización, un nivel umbral de CA19-9 puede ser 92 U/mL. En algunas formas de realización, un nivel umbral de CEA puede ser al menos alrededor de 7.507 pg/mL (por ejemplo, alrededor de 7.507 pg/mL). En algunas formas de realización, un nivel umbral de CEA puede ser 7,5 ng/mL. En algunas formas de realización, un nivel umbral de HGF puede

ser al menos alrededor de 899 pg/mL (por ejemplo, alrededor de 899 pg/mL). En algunas formas de realización, un nivel umbral de HGF puede ser 0,92 ng/mL. En algunas formas de realización, un nivel umbral de OPN puede ser al menos alrededor de 157,772 pg/mL (por ejemplo, alrededor de 157,772 pg/mL). En algunas formas de realización, un nivel umbral de OPN puede ser 158 ng/mL. En algunas formas de realización, un nivel umbral de CA125 puede ser al menos alrededor de 577 U/mL (por ejemplo, alrededor de 577 U/mL). En algunas formas de realización, un nivel umbral de CA125 puede ser 577 U/mL. En algunas formas de realización, un nivel umbral de AFP puede ser al menos alrededor de 21.321 pg/mL (por ejemplo, alrededor de 21.321 pg/mL). En algunas formas de realización, un nivel umbral de AFP puede ser 21.321 pg/mL. En algunas formas de realización, un nivel umbral de prolactina puede ser al menos alrededor de 145.345 pg/mL (por ejemplo, alrededor de 145.345 pg/mL). En algunas formas de realización, un nivel umbral de prolactina puede ser 145.345 pg/mL. En algunas formas de realización, un nivel umbral de TIMP-1 puede ser al menos alrededor de 176.989 pg/mL (por ejemplo, alrededor de 176.989 pg/mL). En algunas formas de realización, un nivel umbral de TIMP-1 puede ser 176.989 pg/mL. En algunas formas de realización, un nivel umbral de folistatina puede ser al menos alrededor de 1.970 pg/mL (por ejemplo, alrededor de 1.970 pg/mL). En algunas formas de realización, un nivel umbral de CA15-3 puede ser al menos alrededor de 98 U/mL (por ejemplo, alrededor de 98 U/mL). En algunas formas de realización, un nivel umbral de CA15-3 puede ser 98 U/mL. En algunas formas de realización, un nivel umbral de CA19-9, CEA, y/o OPN puede ser 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% o más grande que los niveles umbrales listados en lo anterior (por ejemplo, mayor de un nivel umbral de 92 U/mL para CA-19-9, 7.507 pg/mL para CEA, 899 pg/mL para HGF, 157.772 pg/mL para OPN, 577 U/mL para CA125, 21.321 pg/mL para AFP, 145.345 pg/mL para prolactina, 176.989 pg/mL para TIMP-1, 1.970 pg/mL para folistatina, y/o 98 U/mL para CA15-3).

En algunas formas de realización, un nivel umbral de biomarcador de proteína puede ser mayor que los niveles que se prueban típicamente para propósitos de diagnóstico clínicos. Por ejemplo, el nivel umbral de CA19-9 puede ser mayor de alrededor de 37 U/mL (por ejemplo, mayor de alrededor de 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o más U/mL). Adicional o alternativamente, el nivel de umbral de CEA puede ser mayor de alrededor de 2,5 ug/L (por ejemplo, mayor de alrededor de 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 o más ug/L). Adicional o alternativamente, el nivel de umbral de CA125 puede ser mayor de alrededor de 35 U/mL (por ejemplo, mayor de alrededor de 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 o más U/mL).

Adicional o alternativamente, el nivel de umbral de AFP puede ser mayor de alrededor de 21 ng/mL (por ejemplo, mayor de alrededor de 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400 o más ng/L). Adicional o alternativamente, el nivel de umbral de TIMP-1 puede ser mayor de alrededor de 2300 ng/mL (por ejemplo, mayor de alrededor de 2.500, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000, 7.000, 8.000, 9.000, 10.000, 15.000, 20.000, 25.000, 30.000, 35.000, 40.000 o más ng/L). Adicional o alternativamente, el nivel de umbral de folistatina puede ser mayor de alrededor de 2 ug/mL (por ejemplo, mayor de alrededor de 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 o más ug/L).

Adicional o alternativamente, el nivel de umbral de CA15-3 puede ser mayor de alrededor de 30 U/mL (por ejemplo, mayor de alrededor de 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o más U/mL). En algunas formas de realización, la detección de uno o más biomarcadores de proteínas en los niveles umbrales que son más altos que los que se prueban típicamente durante los ensayos de diagnósticos clínicos adicionales puede mejorar la sensibilidad de la detección del cáncer.

Ejemplos de biomarcadores de péptidos incluyen, sin limitación, AFP, Angiopoyetina-2, AXL, CA125, CA 15-3, CA19-9, CD44, CEA, CYFRA 21-1, DKK1, Endoglina, FGF2, Folistatina, Galectina-3, G-CSF, GDF15, HE4, HGF, IL-6, IL-8, Kalicreína-6, Leptina, LRG-1, Mesotelina, Midquina, Mieloperoxidasa, NSE, OPG OPN, PAR, Prolactina, sEGFR, sFas, SHBQ sHER2/ sEGFR2/sErbB2, sPECAM-1, TGFa, trombospondina-2, TIMP-1, TIMP-2 y vitronectina. Por ejemplo, un biomarcador de péptido puede incluir uno o más de OPN, IL-6, CEA, CA125, HGF, Mieloperoxidasa, CA19-9, Midquina y/o TIMP-1. En algunas formas de realización, la combinación de la detección de aneuploidía con la detección de uno o más biomarcadores de proteína (por ejemplo, péptidos) incrementa la especificidad y/o sensibilidad para detectar cáncer.

En algunas formas de realización, la presencia de un biomarcador genético y/o proteína se puede detectar en cualquiera de una variedad de muestras biológicas aisladas u obtenidas de un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que incluyen, pero no se limita a, sangre, plasma, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, saliva, esputo, lavado bronco-alveolar, bilis, fluido linfático, fluido quístico, heces, ascitos y combinaciones de los mismos. Cualquier biomarcador de proteína conocido en la técnica se puede detectar cuando un valor umbral se obtiene arriba del cual los sujetos humanos sanos, normales no se encuentran, pero los sujetos humanos con cáncer sí se encuentran. Cualquier método apropiado se puede utilizar para detectar el nivel de uno o más biomarcadores de proteínas como se describen en la presente. En algunas formas de realización, el nivel de uno o más biomarcadores de proteínas se compara con un umbral predeterminado. En algunas formas de realización, el

umbral predeterminado es un umbral general o global. En algunas formas de realización, el umbral predeterminado es un umbral que es relevante a un biomarcador de proteína en particular. En algunas formas de realización, el nivel del uno o más biomarcadores de proteínas se compara con una cantidad absoluta de un biomarcador de proteína de referencia. En algunas formas de realización, el nivel del uno o más biomarcadores de proteína es con respecto a una cantidad de un biomarcador de proteína de referencia. En algunas formas de realización, el nivel del uno o más biomarcadores de proteína es un nivel elevado. En algunas formas de realización, el nivel del uno o más biomarcadores de proteína está arriba de un umbral predeterminado. En algunas formas de realización, el nivel de del uno o más biomarcadores de proteína está dentro de un intervalo de umbral predeterminado. En algunas formas de realización, el nivel de del uno o más biomarcadores de proteína es o se aproxima a un umbral predeterminado. En algunas formas de realización, el nivel de del uno o más biomarcadores de proteína está abajo de un umbral predeterminado. En algunas formas de realización, el nivel de del uno o más biomarcadores de proteína de una muestra biológica es más bajo que un umbral particular. En algunas formas de realización, el nivel de del uno o más biomarcadores de proteína de una muestra biológica se deprime comparado con un umbral predeterminado.

En algunas formas de realización, los métodos y materiales descritos en la presente pueden utilizarse para detectar uno o más polimorfismos (por ejemplo, mutaciones somáticas) en un genoma de un mamífero. Por ejemplo, una pluralidad de amplicones obtenidos de una muestra obtenida de un primer mamífero (por ejemplo, un mamífero de prueba o un mamífero sospechoso de alojar uno o más polimorfismos) se puede secuenciar, una pluralidad de amplicones obtenidos de una muestra obtenida de un segundo mamífero (por ejemplo, un mamífero de referencia) se pueden secuenciar, las lecturas de secuenciación variantes de la muestra obtenida del primer mamífero se pueden agrupar en agrupamientos de intervalos genómicos, las lecturas de secuenciación de referencia de la muestra obtenida del segundo mamífero se pueden agrupar en agrupamientos de intervalos genómicos, un brazo cromosómico que tiene una suma de las lecturas de secuenciación variantes y las lecturas de secuenciación de referencia en ambos alelos que es mayor de alrededor de 3 (por ejemplo, mayor de alrededor de 4, mayor de alrededor de 5, mayor de alrededor de 6, mayor de alrededor de 7, mayor de alrededor de 8, mayor de alrededor de 9, mayor de alrededor de 10, mayor de alrededor de 12, mayor de alrededor de 15, mayor de alrededor de 18, mayor de alrededor de 20, mayor de alrededor de 22, mayor de alrededor de 25, o mayor de alrededor de 30) se pueden seleccionar, una frecuencia de variante-alelo (VAF) del brazo cromosómico seleccionado se puede determinar, y la presencia o ausencia

de uno o más polimorfismos en el brazo cromosómico seleccionado se puede identificar. Una VAF del brazo cromosómico seleccionado se puede determinar utilizando cualquier técnica apropiada. Por ejemplo, una VAF del brazo cromosómico seleccionado puede ser el número de lecturas de secuenciación variantes/número total de lecturas de secuenciación. La presencia de uno o más polimorfismos en el genoma del mamífero se puede identificar en el genoma del mamífero cuando la VAF es entre alrededor de 0,2 y alrededor de 0,8 (por ejemplo, entre alrededor de 0,3 y alrededor de 0,8, entre alrededor de 0,4 y alrededor de 0,8, entre alrededor de 0,5 y alrededor de 0,8, entre alrededor de 0,6 y alrededor de 0,8, entre alrededor de 0,2 y alrededor de 0,7, entre alrededor de 0,2 y alrededor de 0,6, entre alrededor de 0,2 y alrededor de 0,5, o entre alrededor de 0,2 y alrededor de 0,4), y la ausencia de uno o más polimorfismos en el genoma del mamífero se pueden identificar en el genoma del mamífero cuando la VAF está dentro de un umbral significativo predeterminado. Por ejemplo, sin limitación, la presencia de uno o más polimorfismos en el genoma del mamífero se puede identificar en el genoma del mamífero cuando la VAF es entre alrededor de 0,4 y 0,6.

En algunas formas de realización, los métodos y materiales descritos en la presente se pueden utilizar para identificación de la muestra. Los elementos repetitivos amplificados por los métodos descritos en la presente incluyen polimorfismos comunes que se pueden utilizar para establecer o refutar la identificación de la muestra entre muestras (por ejemplo, plasma, tumor y sangre). Por ejemplo, el genotipo en cada ubicación polimórfica se puede identificar y comparar a través de las muestras. Las similitudes generales entre las muestras en las ubicaciones polimórficas se pueden utilizar para determinar la identidad de la muestra.

En algunos casos, las enfermedades asociadas con una o más anomalías cromosómicas como se describen en la presente (por ejemplo, basado al menos en parte en la presencia de una o más anomalías cromosómicas, tal como, sin limitación, una aneuploidía) también se asocian con velocidades de mutación incrementadas (por ejemplo, velocidades de mutación incrementadas se puede asociar con la etapa de la enfermedad) cuando se comparan con un control (por ejemplo, muestra no de enfermedad). En estos casos, los materiales y métodos descritos en la presente se pueden utilizar para (a) identificar la presencia de una o más anomalías cromosómicas (por ejemplo, aneuploidía) y (b) identificar la etapa (por ejemplo, etapas de cáncer I, II, III, y IV) de la enfermedad basada en la determinación de la velocidad de mutación (por ejemplo, número de mutaciones) comparada con un control.

La invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no limitan

el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Detección de aneuploidía en pacientes con cáncer

Este ejemplo describe una adaptación novedosa de la detección de aneuploidía basada en amplicón. Un procedimiento llamado WALDO para Within-Sample-AneupLoidy-DetectiOn, que emplea aprendizaje de máquina supervisado para detectar cambios en los brazos cromosómicos, mejoró la sensibilidad de detección de aneuploidía comparados con los métodos previos. Se muestra en este punto que utilizar WALDO para analizar amplicones de elementos de nucleótidos intercalados cortos (SINEs) de una muestra de ADN incrementa la sensibilidad de la detección de aneuploidía. Además, los ~1.000.000 amplicones de SINE con una longitud promedio de alrededor de 100pb reducen el requisito de entrada para la entrada del ADN sin células mientras que también incrementa la sensibilidad de la detección.

Materiales y métodos

Cebadores

Para generar una lista de cebadores candidatos, se calculó la frecuencia de todos los 6-mers posibles (4^6 = 4096) dentro del rastreo RepeatMasker de hg19. Después, se calculó la frecuencia de todos los 4-mers posibles (4^4 = 256) dentro de 75pb cadena arriba o cadena abajo de los 6 mers. La unión de los 6-mers con los 4-mers generó 2.097.152 pares candidatos. Estos pares se seleccionaron para evaluación adicional basado en el número de sitios genómicos únicos esperados de su amplificación mediada por PCR, el tamaño promedio entre 6-mer y sus 4-mers correspondientes, y la distribución de estos tamaños, dirigiéndose a una distribución unimodal. Estos criterios de filtración generaron 16 pares de k-mer potenciales, conduciendo al diseño de 16 pares de cebadores que incorporaron estos pares de k-mer en sus extremos 3. Un k-mer se entiende en la técnica que se refiere a una subsecuencia de longitud k que está contenida dentro de una secuencia.

En total, 16 cebadores se diseñaron y se probaron inicialmente (Tabla 2). Un cebador (SEQ ID NO: 1) tuvo consistentemente pocos dímeros cebadores y se seleccionó para el uso en la prueba de una cohorte. Un par de cebadores que tiene SEQ ID NO: 1 como uno de los cebadores amplificó de forma única 745.184 amplicones, cuyos amplicones tuvieron un tamaño de amplicón promedio de ~88 pb (Figura 1A). Los tamaños de los amplicones mostrados en la Figura 1A incluyen 45pb de cebadores. Por ejemplo, cuando no se incluyen los cebadores, las amplicones tienen un tamaño promedio de ~43 pares de base (Figura 1B).

Tabla 2.

Par de cebadores	SEQ ID NO:	Nombre del cebador	Secuencia
1	1	FP1_n16	cgacgtaaaacgacggccagtNNNNNNNNNNNNNNNNGGTGAAACCCCGTCTCTACA
2	2	FP2_n16	cgacgtaaaacgacggccagtNNNNNNNNNNNNNNNNGGTGAAACCCCGTCTCTAC
3	3	FP3_n16	cgacgtaaaacgacggccagtNNNNNNNNNNNNNNNNGGTGAAACCCCGTCTCTACT
4	4	FP4_n16	cgacgtaaaacgacggccagtNNNNNNNNNNNNNNNNCATGCCTGTAGTCCCAGCTACT
5	5	FP5_n16	cgacgtaaaacgacggccagtNNNNNNNNNNNNNNNNATAGTGAAACCCCATCTCTACAAAA
6	6	FP6_n16	cgacgtaaaacgacggccagtNNNNNNNNNNNNNNNNGGTGAAACCCCATCTCTACAA
7	7	FP7_n16	cgacgtaaaacgacggccagtNNNNNNNNNNNNNNNNATAGTGAAACCCCATCTCTACAAA
8	8	FP8_n16	cgacgtaaaacgacggccagtNNNNNNNNNNNNNNNNGAGGTGGGAGGATTGCTT
9	9	FP9_n16	cgacgtaaaacgacggccagtNNNNNNNNNNNNNNNNACCAGCCTGGGCAACATA
1	10	RP1_z4	cacacaggaaacagctatgaccatgCCTCCTAAGTAGCTGGGACTACAG
2	11	RP2_z4	cacacaggaaacagctatgaccatgCCTCCTAAGTAGCTGGGACTACAG
3	12	RP3_z4	cacacaggaaacagctatgaccatgCCTCCTAAGTAGCTGGGACTACAG
4	14	RP4_z4	cacacaggaaacagctatgaccatgTGCAGTGGCACGATCATAGCTCACTGCAGCCTTGA
5	15	RP5_z4	cacacaggaaacagctatgaccatgCTCCCGAGTAGCTGGGACT
6	16	RP6_z4	cacacaggaaacagctatgaccatgCTCCCGAGTAGCTGGGACTAC
7	17	RP7_z4	cacacaggaaacagctatgaccatgCCCGAGTAGCTGGGACTACA
8	18	RP8_z4	cacacaggaaacagctatgaccatgAGGCTGGAGTGCAGTGG
9	19	RP9_z4	cacacaggaaacagctatgaccatgCCACCATGCCTGGCTAA

Preparación de la genoteca de secuenciación

El primer cebador que tiene SEQ ID NO: 1 incluyó del extremo 5’ a 3’: una secuencia de cebador universal (UPS), una secuencia de ADN de identificador único (UID) y una secuencia de amplificación. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se llevó a cabo

en reacciones de 25 uL que contiene 7,25 uL de agua, 0,125 uL de cada cebador, 12,5 uL de NEBNext Ultra II Q5 Master Mix (New England Biolabs cat # M0544S) y 5 uL de ADN. Las condiciones de ciclización fueron: un ciclo de 98ºC durante 120 s, luego 15 ciclos de 98ºC durante 10 s, 57ºC durante 120 s y 72ºC durante 120 s. Para experimentos con plasma, la cantidad de ADN en 5 uL fue 0,14 ng. Una segunda ronda de PCR luego se llevó a cabo para agregar índices dobles (códigos de barras) a cada PCR antes de la secuenciación. Los cebadores directos e inversos utilizados para la segunda ronda de PCR se listan en la Tabla 2. Los cebadores de amplificación iniciales no se eliminaron y el producto de amplificación de la primera reacción se diluyó 1:20. La dilución se utilizó directamente para una segunda ronda de amplificación utilizando los cebadores que se recocieron al sitio UPS introducido por los cebadores de la primera ronda y contuvieron adicionalmente las secuencias de injerto 5' necesarias para la hibridación a la celda de flujo de Illumina.

FIdexes (por ejemplo, las secuencias utilizadas para diferenciar entre muestras) se introdujeron a cada muestra utilizando el segundo cebador inverso para permitir después la secuenciación multiplexada. La segunda ronda de PCR se llevó a cabo realizó en reacciones de 25 uL que contienen 7,25 uL de agua, 0,125 uL de cada cebador, 12,5 uL de NEBNext Ultra II Q5 Master Mix (New England Biolabs cat # M0544S) y 5 uL de ADN que contiene 5% del producto de PCR de la primera ronda. Las condiciones de ciclización fueron: un ciclo de 98ºC durante 120 s, luego 15 ciclos de 98ºC durante 10 s, 65ºC durante 15 s y 72ºC durante 120 s. Los productos de amplificación se ejecutaron en geles de agarosa para verificar la amplificación. Los productos de amplificación se purificaron con gránulos de AMPure XP a 1,2X y se cuantificaron por espectrofotometría, PCR en tiempo real, un Bioanalizador Agilent 2100 o una electroforesis automatizada utilizando un Aiglent TapeStation. Todos los oligonucleótidos se adquirieron de Integrated DNA Technologies (Coralville, Iowa).

Secuenciación y análisis de la secuenciación

Bowtie2 se utilizó para alinear las lecturas de las amplicones generados con cada uno de los 7 pares de cebadores al ensamblaje de genoma de referencia humano GRC37 (Langmead y colaboradores 2012). Con el par de cebadores 1 (el cebador que tiene SEQ ID NO: 1 y el cebador que tiene SEQ ID NO: 10), un promedio de 51,1% de las lecturas totales se podría alinear individualmente y el tamaño del amplicón promedio fue 88pb (Figura 1A). Los tamaños de los amplicones mostrados en la Figura 1A incluyen 45pb de cebadores. Por ejemplo, cuando no se incluyen los cebadores, los amplicones tienen un tamaño promedio

de ~43 pares de base (Figura 1B). El par de cebadores 1 fue teóricamente capaz de amplificar hasta 745.184 elementos repetitivos que se pueden alinear individualmente, pero la muestra promedio contuvo un promedio de 350.000 elementos repetitivos, ver Figura 1C. Sin que se desee ser limitado por la teoría, hubo varias razones potenciales para la discrepancia entre el número potencial y el número observado actual de amplicones en las muestras de plasma. (1) Los polimorfismos dentro de las secuencias pueden tener una alineación errónea provocada y da por resultado “amplicones perdidos”. (2) Los polimorfismos dentro de los cebadores pueden no haberse amplificado. (3) Cada amplicón puede haber tenido una eficiencia de PCR diferente con amplicones de baja eficacia superados durante PCR. (4) Los fragmentos de ADN más pequeños pueden haberse amplificado de manera preferente y que los amplicones largas (> 100 pb) pueden no haberse amplificado. (5) Los amplicones largos pueden haber estado presentes en el ADN sin células debido a los pequeños tamaños de los fragmentos de ADN en el ADN sin células. (6) La cantidad de secuenciación utilizada para estas muestras puede haber no sido suficiente alta para observar cada amplicón, especialmente aquellos con bajas eficiencias de PCR. (7) Finalmente, algunos elementos repetitivos pueden no haber estado presentes en cada individuo. Dentro de los amplicones generados por el par de cebadores de SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 10, se identificaron 52.762 polimorfismos. El número promedio de sitios heterocigotos en la cohorte de prueba de 1348 plasmas normales y 883 plasmas de individuos con cáncer fue 2200. Estos sitios se pueden utilizar para medir el deterioro alélico, identificar genéticamente muestras, y determinar si las muestras se habían mezclado accidentalmente de manera conjunta. Utilizando los mismos SNPs, se utilizaron experimentos sintéticos para estimar el mezclado de la muestra que se podría detectar cuando la cantidad de la muestra de un ADN fue >4% de la cantidad de la muestra de ADN en una mezcla dada.

Análisis estadístico

Los métodos analíticos basados en profundidad de lectura se han aplicado ampliamente a los protocolos de secuenciación del genoma completo (WGS). Bajo la suposición de que las lecturas se distribuyen uniforme e independientemente, las regiones de número de copias normal se espera que sigan una distribución Poisson o normal (Zhao y colaboradores 2013 y Pirooznia y colaboradores 2015). Los protocolos basados en amplicones logran una alta profundidad de cobertura a un costo relativamente bajo, y son una alternativa atractiva para WGS, pero las lecturas alineadas de la secuenciación de amplicones, tal como aquella que resulta del ensayo descrito en lo anterior, tienen

propiedades diferentes de aquellas que resultan de WGS y WES. Debido a que estas lecturas se limitan a un número relativamente pequeño de sitios discretos, son discontinuos. Las lecturas tampoco se distribuyen aleatoriamente, lo cual los hace difíciles de utilizar los modelos estadísticos de cobertura de profundidad de lectura diseñados para WGS y WES. The Within-Sample AneupLoidy DetectiOn (WALDO), es un algoritmo específicamente diseñado para la detección de aneuploidía basada en amplicón (ver, por ejemplo, Douville y colaboradores PNAS 201 115(8):1871-1876). WALDO se aplicó a las lecturas de secuenciación que se mapearon a los sitios genómicos descritos en lo anterior (por ejemplo, SINE). La puntuación de aneuploidía de genoma amplio se utilizó para identificar si una muestra tuvo la presencia de aneuploidía.

Principios estadísticos subyacentes a WALDO

Diferente a la mayoría de procedimientos convencionales para evaluar los cambios en el número de copias, WALDO no compara los conteos de lectura normalizados de cada brazo cromosómico en una muestra de prueba a la fracción de lecturas en cada brazo cromosómico en otras muestras. Estas comparaciones convencionales se someten a efectos de lote y otros artefactos asociados con variables que son difíciles de controlar. Para evaluar los datos de secuenciación del genoma completo, se detectó la aneuploidía al comparar los conteos de lectura dentro de 5344 intervalos genómicos, que contienen cada uno 500-kb de secuencia. Los conteos de lectura dentro de los intervalos genómicos de 500-kb dentro de una muestra solo se compararon con los conteos de lectura de otros intervalos genómicos dentro de la misma muestra, por consiguiente la designación “Dentro de la Muestra” en WALDO. El protocolo WALDO previamente descrito se adaptó en este Ejemplo, lo cual dio por resultado cambios analíticos graves (ver Figura 2). Las modificaciones incluyeron un nuevo paso de normalización, una nueva forma de llamar los cambios de números de copias pequeños en indeterminar la longitud, y una forma mejorada para detectar la aneuploidía de genoma amplio, como se describe a continuación. Estas mejoras analíticas acopladas con la densidad genómica incrementada de los amplicones lograda con la SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 10 pares de cebadores permitieron mayor sensibilidad así como la detección de amplificaciones focales y deleciones menores de 1 Mb en tamaño.

En las muestras euploides, el número de lecturas dentro de cada intervalo genómico de 500-kb debe rastrearse con el número de lecturas en ciertas otras regiones genómicas. Los intervalos genómicos que se rastrean conjuntamente lo hacen porque los amplicones dentro de ellos se amplifican a grados similares. En este punto, estas regiones genómicas que se rastrean conjuntamente son llamadas “agrupamientos”. Es posible identificar

agrupamientos de datos de secuenciación den las muestras euploides. En una muestra de prueba, se determina si el número de lecturas en cada intervalo genómico en cada agrupamiento predefinido está dentro del límite esperado de los otros agrupamientos de esa misma muestra. Si las lecturas dentro de un intervalo genómico están fuera del límite estadísticamente esperado, y hay muchos extraños en el mismo brazo cromosómico, entonces ese brazo cromosómico se clasifica como aneuploidía. La base estadística de esta prueba se describe en cualquier parte (por ejemplo, Douville y colaboradores PNAS 201 115(8):1871-1876). En resumen, aunque el número de lecturas no se distribuye aleatoriamente a través del genoma, la distribución de las lecturas escaladas dentro de cada agrupamiento es alrededor de normal. Una propiedad conveniente de las distribuciones normales es que la suma de múltiples distribuciones normales también es una distribución normal. De esta manera, es posible calcular la media teórica y la varianza de las lecturas resumidas en cada brazo cromosómico simplemente al asumir las medias y varianzas de todos los agrupamientos representados en ese brazo cromosómico.

WALDO también emplea varias otras innovaciones que lo hacen aplicable al análisis de los amplicones generados por PCR de las muestras clínicas. Una de estas innovaciones es controlar el sesgo de amplificación que se deriva de la fuerte dependencia de los datos en el tamaño de la plantilla inicial. Otro es el uso de un algoritmo de aprendizaje de máquina (por ejemplo, una Máquina de Vector de Soporte (SVM)) para permitir la detección de la aneuploidía en las muestras que contienen bajas fracciones neoplásicas.

Normalización

Los métodos WALDO mejorados descritos en este Ejemplo incluyen un nuevo método de normalización que redujo la cantidad de variabilidad entre las muestras. En esta normalización, primero se llevó a cabo un análisis de componentes principales (PCA) en los datos de secuenciación de los controles. PCA redujo el número de intervalos genómicos de 500 kb de n=5.344 a un número más gestionable de dimensiones. Utilizando las coordenadas PCA de los controles, se creó un modelo para predecir si un intervalo de 500kb particular será amplificado de manera más o menos eficiente en las muestras futuras basadas en sus coordenadas PCA.

$$Correction\ Factor\ for\ 500kb\ Interval_i = \beta_{oi} + \beta_{1i} * PCA_1 + \beta_{2i} * PCA_2 + \beta_{3i} * PCA_3 + \beta_{4i} * PCA_4 + \beta_{5i} * PCA_5$$

Para cada muestra de prueba, la muestra se proyectó en el espacio PCA y el factor de corrección se calculó para cada intervalo de 500kb como función de sus coordenadas PCA. Después de aplicar el factor de corrección a cada intervalo genómico de 500 kb, la

Factor de Corrección para el Intervalo de 500kb$_i$

muestra de prueba se hizo coincidir con 7 muestras de control basadas en la distancia euclidiana más cercana de los intervalos de 500 kb.

Generación de muestras de aneuploidías sintéticas.

Los datos se seleccionaron de 84 muestras de plasma presumiblemente euploides, que contienen una al menos 10 millones de lecturas y cada una derivaba del ADN normales. Se crearon muestras aneuploides sintéticas al agregar (o al restar) lecturas de varios brazos cromosómicos a las lecturas de estas muestras de ADN normales. Las lecturas se agregaron o se restaron de 1, 10, 15 o 20 brazos cromosómicos en cada muestra. Las adiciones y restas se diseñaron para representar fracciones de células neoplásicas que varían de 0,5% a 1,5% y dieron por resultado muestras sintéticas que contienen exactamente diez millones de lecturas. Las lecturas de cada brazo cromosómico se agregaron o se restaron uniformemente. Por ejemplo, cuando se modelan cinco brazos cromosómicos que se perdieron, cada uno se perdió al grado idéntico y los inventores no incorporaron la heterogeneidad tumoral en el modelo. Además, no se crearon muestras sintéticas que contengan más de tres de cualquiera del brazo cromosómico; por ejemplo 4 copias del cromosoma 3p. Este procedimiento simplificado no cubrió comprensivamente todos los eventos de aneuploidía biológicamente plausibles. Sin embargo, limitando las posibles combinaciones de los brazos alterados hizo la generación de la muestra computacionalmente tratable, y la máquina de vectores de soporte resultante funcionó bien en la práctica. Las muestras sintéticamente generadas en las cuales las lecturas de un brazo cromosómico individual se agregaron o se restaron permitió a los inventores estimar el desempeño de WALDO cuando solo un brazo cromosómico individual de interés se obtuvo o se perdió. El pseudocódigo para generar muestras sintéticas se muestra en la Figura 5.

Determinación de la aneuploidía de genoma amplio

La máquina del vector de soporte de dos clases (SVM) se entrenó para discriminar entre las muestras euploides y las muestras aneuploides. El conjunto de entrenamiento contuvo una clase negativa de 1348 muestras de plasma presumiblemente euploides de individuos normales que contienen al menos 2,5M de lecturas y 635 de muestras aneuploides. La clase aneuploide contuvo una mezcla de muestras aneuploides sintéticas y actuales. El entrenamiento de SVM se hizo con el paquete e1071 en R, utilizando el kernel de base radial y los parámetros predeterminados. Cada muestra tuvo 39 características de puntuación Z, representando las ganancias y pérdidas del brazo cromosómico. Durante el entrenamiento, la clase positiva se muestreó aleatoriamente de modo que la clase positiva

fue 10% del tamaño de la clase negativa. La clase positiva se muestreó aleatoriamente en una relación de dos muestras reales por una muestra sintética. Se llevaron a cabo diez iteraciones de este procedimiento. La puntuación de aneuploidía del genoma amplio final fue el promedio de la puntuación svm sin procesar a través de 10 iteraciones.

Resultados

El desempeño de este ensayo se evaluó en una cohorte de 1348 muestras de plasma euploides y 883 muestras de plasma de pacientes con cáncer (Tabla 3). Las muestras de pacientes con cáncer incluyeron Cánceres de Mama, Colorrectal, Esófago, Hígado, Pulmón, Ovario, Páncreas y Estómago (Figura 3). Utilizando un corte de esos dio por resultado 99% de especificidad definida en la cohorte de 1348 muestras euploides, se encontró que 49% de plasmas de muestras de cáncer tuvieron aneuploidía.

Criterios de exclusión de la muestra

Para asegurar que todas las muestras incluidas en la sección de resultados del papel fueran de alta calidad, se desarrollaron varios criterios de exclusión. Primero, las muestras con poco menos de 2,5M de lecturas se excluyeron. Segundo, las muestras con suficiente evidencia de contaminación se excluyeron. Para ser etiquetada como contaminada, la muestra tuvo que tener al menos 10 brazos cromosómicos desbalanceados alélicos significativos (puntuación z >= 2,5) y poco menos de diez ganancias o pérdidas de brazos cromosómicos significativos (z >=2,5 o z<= -2,5). El deterioro alélico se determina de SNP, mientras que las ganancias o pérdidas se evaluaron a través de WALDO. Como es determinado a través de los experimentos de mezclado, un número relativamente grande de brazos cromosómicos desbalanceados alélicos en la ausencia de un gran número de ganancias o pérdidas indicó la contaminación de la muestra con ADN de otro individuo. Tercero, en los análisis de plasma, las muestras en las cuales más de 8,5% de amplicones fueron más grandes de 94 pb (50 pares de base entre los cebadores directos e inversos) se excluyeron. Estas muestras estuvieron contaminadas con ADN de leucocitos. Cuarto, las muestras fuera del intervalo dinámico del ensayo, como se define por la siguiente ecuación se excluyeron.

$$\text{QC Métrica de Intervalo Dinámico } c = \sum_{i}^{2q,3q,4q,5q,6q,8q,13q} \frac{\text{Lecturas en chr}_i}{\sum_{j=}^{8q} \text{Lecturas en chr}_i}$$

La distribución de esta métrica tiene colas largas. Los valores de >0,2450 y 0,2320 se seleccionaron como un intervalo dinámico que podría evaluar los cortes. Quinto, las muestras de plasma con aneuploidía conocidos en los leucocitos de los mismos pacientes;

estos pacientes se asume que tuvieron hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) o trastornos congénitos.

Detección de cáncer utilizando una prueba de múltiples analitos

Si la aneuploidía se podría integrar como un biomarcador adicional en la estructura publicada, así como la capacidad predictiva de un modelo de regresión logístico con los marcadores de aneuploidía y proteínas contra el modelo de regresión logístico original que utiliza mutaciones somáticas y proteínas se comparó.

En este punto, se analizaron 1348 muestras de plasma de personas sanas y 883 pacientes con cáncer. De las 1348 muestras sanas, solo 248 se traslaparon con el estudio original. Las 883 muestras de cáncer se incluyeron en el estudio original. La información demográfica de muestras se proporciona en la Tabla 3.

Utilizando las 812 muestras sanas originales (Cohen y colaboradores) y 883 muestras de cáncer, se entrenó un modelo de regresión logística y luego se utilizó para evaluar el desempeño utilizando diez rondas de validación cruzada de diez veces. Una lista completa de las muestras y sus valores de biomarcadores se proporcionó en la Tabla 3. Debido a que 564 de las muestras sanas originales no se analizaron para aneuploidía, la lista de puntuaciones de 1348 muestras normales se muestreó y se asignó aleatoriamente a cada muestra perdida un valor de aneuploidía. Se llevaron a cabo diez de análisis y en cada nueva ronda, la colección de 1348 puntuaciones normales nuevamente se muestreó aleatoriamente para asignar a las 564 muestras una nueva puntuación.

Para tener en cuenta las variaciones en los límites inferiores de detección a través de diferentes experimentos, se utilizó el valor de la característica del percentil 90 en las muestras de entrenamiento sanas. Cualquier valor de característica por debajo de este umbral y establezca todos los valores en el umbral del percentil 90. Esta transformación se hizo para todas las muestras de entrenamiento y prueba. Este procedimiento se hizo para puntuaciones de aneuploidía, puntuaciones de mutación somática y concentraciones de proteína. Los umbrales del percentil 90^{th} y los coeficientes de característica final del modelo de regresión logístico se listaron en la Tabla 4.

Tabla 4. Coeficientes de regresión logísticas y umbrales

	Valores percentiles de 90	Coeficientes
Intercepción		-11,8552
Aneuploidía	0,116389196	8,014704
Omega	1,145773698	2,343129
AFP	2866,68	9,26E-06

CA.125	6,9024	0,085206
CA19.9	22,6652	0,019665
CEA	2063,1449	0,00037
HGF	264,6446	0,004534
OPN	53651,1756	2,19E-05
Prolactina	21304,0703	4,84E-05
TIMP.1	85363,9233	1,18E-05

Comparación de la detección de sensibilidad de aneuploidía con otros biomarcadores de cáncer

Los resultados de aneuploidía se compararon contra un panel de mutación de genes conductores y recolección de 7 marcadores de proteínas (AFP, CA-125, CA15-3, CA19-9, CEA, HGF, OPN, TIMP1) que se publicaron recientemente como biomarcadores claves para la detección de cáncer en las muestras de plasma (Figura 4) (Cohen et. al 2018, *Science* 359(6378): 926-930). La aneuploidía superó todos los marcadores de proteínas. La aneuploidía también fue capaz de detectar 42% de las muestras que se omitieron por las mutaciones y 34% de las muestras que se omitieron por el panel de mutaciones así como las proteínas. Debido a la alta especificidad de este ensayo de aneuploidía y la utilidad de cada biomarcador de cáncer adicional, se entenderá que estos componentes se pueden combinar en una prueba de multi-analito de detección de cáncer.

Ejemplo 2: Detección de aneuploidía con ADN de entrada bajo de 21 muestras de trisomía

Detectar de manera confiable la aneuploidía en solo pocos picogramos (pg) de ADN es necesaria para diagnósticos de pre-implantación así como aplicaciones forenses. En el diagnóstico pre-implantación, se eligieron pocas células de un blastocito para evaluar las variaciones del número de copias. Por ejemplo, el diagnóstico de pre-implantación incluye identificar mamíferos por tener aneuploidía relacionada con el Síndrome de Down. Para probar el límite de detección con respecto al ADN de entrada para los métodos caracterizados en esta descripción, muestras con aneuploidía asociadas con trisomía 21 se analizaron en las concentraciones de ADN de entrada que varían de 3-225 pg. La relación de las lecturas al ADN se basó en los controles negativos (pocillos de agua sin ADN) y la concentración conocida del control euploide (Figura 6). La aneuploidía de Trisomía 21 se detectó en cada muestra probada, aún aquellas con 3 pg de ADN de entrada, representando la mitad de una célula diploide. No se encontraron brazos cromosómicos diferentes al cromosoma 21 que sean aneuploides en las muestras de Trisomía 21. Ninguno de los

brazos cromosómicos, incluyendo el cromosoma 21, se encontró que sea aneuploide en los controles euploides utilizados en estos experimentos.

Ejemplo 3: Detección de aneuploidía con ADN de entrada baja de muestras de biobanco

Las muestras de biobancos con ADN de entrada baja se evaluaron por sus propósitos de aneuploidía o identificación. Los métodos como se describe en la presente se aplicaron a 793 muestras de ADN plasmático, que se habían almacenado en placas de PCR durante 10 años. Para cada uno de los pocillos en las placas de PCR, todo el volumen de ADN se había utilizado para otros experimentos. Se agregaron cinco microlitros de agua a los pocillos secos (vacío) y luego se sometieron a los métodos como se describe en la presente. En 728 muestras, más de 2,5 millones de lecturas alineadas se secuenciaron, el cual es un número suficiente para evaluar con confianza la aneuploidía. En 768 de estas muestras, más de 1 millón de lecturas alineadas se secuenciaron, un número suficiente para confirmar la identidad del ADN plasmático a otras muestras del mismo donador.

Ejemplo 4: Detección de contaminación de ADN de leucocitos en la muestra de plasma

ADNcf de plasma se contamina frecuentemente con ADN que se fuga de los leucocitos, ya sea a través de flebotomía o preparación de plasma. Este ADN de leucocitos contaminante puede reducir la sensibilidad de la prueba de aneuploidía de las muestras de plasma debido a que los leucocitos no se derivan de ya sea las células fetales (en NIPT) o células cancerosas (en biopsias líquidas). El ADN genómico de leucocitos (ADNg) tiene un tamaño de fragmento promedio de > 1000 bp, mientras que el ADN de plasmático sin células tiene un tamaño promedio de < 160 bp. Dado que los fragmentos pequeños se amplifican más eficientemente durante una reacción de PCR, la detección del ADNg de leucocitos contaminante es difícil debido a que se amplifica de manera preferente el ADNc más corto. La aplicación de los métodos descritos en la presente permitió la detección de ADNg de leucocitos contaminante en virtud de los amplicones generados con los cebadores SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 10. Utilizando estos métodos, 1241 de amplicones se identificaron que están típicamente presentes en ADNg pero no en ADNcf. Las lecturas de secuenciación de estos amplicones indicaron de esta manera contaminación de leucocitos en las muestras de plasma. A través de un mezclado del ADN de leucocitos con el ADN de plasma sin células y utilizando los métodos descritos en la presente, las muestras que contienen >4% de ADN de leucocitos se podrían detectar, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Predicción de la contaminación de ADNg en plasma

	Lecturas Totales	Leer ese mapa a 1241 amplicones	Fracción de lecturas que se asignan a 1241 amplicones	Relación de la fracción de lecturas a ADNcf
Control de ADNg	1420121	1302	0,000916823	13,6900667
ADN libre de células euploides	9810368	657	6,697E-05	1
54% de ADNg	16666542	31138	0,001868294	27,8974908
37% de ADNg	13990980	19264	0,001376887	20,5597705
26% de ADNg	10760112	10907	0,001013651	15,135907
19% de ADNg	10976478	8769	0,00079889	11,929081
10% de ADNg	9408703	3415	0,000362962	5,41977026
5.5% de ADNg	9904155	2058	0,000207792	3,10275776
5.0% de ADNg	9083013	1987	0,00021876	3,2665391
4.5% de ADNg	8470920	1790	0,000211311	3,15531251
4% de ADNg	8852813	2336	0,000263871	3,9401384

Ejemplo 5: Análisis de número de copias de longitud indeterminada

Se detectaron variantes de número de copias de longitud indeterminada. Primero, la relación log de la muestra de prueba observada y los valores predichos de WALDO de cada intervalo de 500 kb a través de cada brazo cromosómico se calcularon. Utilizando la relación log, se aplicó un algoritmo de segmentación binaria circular para encontrar las variantes del número de copias por todo el brazo cromosómico. Se indicó cualquier variante de número de copias ≤ 5 Mb en tamaño. Antes de calcular la significancia estadística a través de cada brazo cromosómico, se eliminaron estas CNVs indicadas. En general, se puede utilizar CNVs pequeños utilizados para evaluar las microdeleciones o microamplificaciones, tal como aquellas que se presentan en Síndrome de DiGeorge (cromosoma 22q11.2 o en los cánceres de mama (cromosoma 17q12).

Ejemplo 6: Sensibilidad de la detección del cáncer con pruebas multi-analitos

Este Ejemplo describe la sensibilidad de la detección del cáncer con diferentes pruebas multi-analitos.

Se utilizaron tres pruebas multi-analitos diferentes para evaluar la sensibilidad para detectar ocho cánceres: mama, ovario, hígado, pulmón, páncreas, esófago, estómago y

colorrectal, en la muestra de plasma de pacientes. Se probaron tres muestras: (1) una prueba de tres componentes utilizando un estado de aneuploidía, análisis de mutación somática y evaluación de biomarcador de proteína; (2) una prueba de dos componentes utilizando el estado de aneuploidía y análisis de mutación somática; y (3) una prueba de dos componentes utilizando el estado de aneuploidía y la evaluación del biomarcador de proteína. Los ocho biomarcadores de proteína probados y las mutaciones somáticas probadas fueron como se describe en Cohen et ah, Science 359, pp. 926-930, los contenidos completos de cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia.

Como se muestra en las **FIGs. 7A-7B**, la sensibilidad media de la detección de cáncer de ovario, hígado, pulmón, páncreas, esófago, estómago y colorrectal con la prueba multi-analitos de tres componentes fue 80%, con un intervalo de sensibilidad de detección de 77% a 97%. La sensibilidad de detección del cáncer de mama con la prueba multi-analitos de tres componentes fue 38%. Las sensibilidades se calcularon utilizando un umbral a 99% de especificidad.

La **FIG. 8** muestra además la fracción positiva real (medición de sensibilidad) de la detección de cáncer utilizando las siguientes pruebas: (1) estado de aneuploidía; mutación somática; y biomarcador de proteínas; (2) estado de aneuploidía y biomarcador de proteínas; (3) mutación somática y biomarcador de proteínas; (4) estado de aneuploidía y mutación somática; (5) estado de aneuploidía; y (6) mutación somática. La especificidad de la detección se mantuvo a 99%.

Como se muestra en la **FIG. 8**, la prueba multi-analitos de tres componentes (estado de aneuploidía, análisis de mutación somática y evaluación del biomarcador de proteínas) detectaron el cáncer en una sensibilidad de 73% y con una especificidad de 99%. La fracción positiva real (una medición de sensibilidad) fue más alta con la prueba multi-analito de tres componentes comparadas con las otras pruebas.

Como se muestra en la Figura 9, una prueba multi-analito (estado de aneuploidía y evaluación del biomarcador de proteínas) detectó el cáncer en una mayor sensibilidad que la aneuploidía sola cuando se buscaron las muestras basadas en la etapa de cáncer.

De esta manera, los datos descritos en este Ejemplo muestran que la prueba multi-analitos de tres componentes con estado de aneuploidía, análisis de mutación somática y evaluación de biomarcador de proteínas pueden incrementar la sensibilidad para detectar el cáncer mientras que mantienen una alta especificidad de la detección del cáncer.

Ejemplo 7: Determinación del estado somático/línea germinal

Los materiales y métodos descritos en la presente se pueden utilizar para identificar

mutaciones somáticas dentro de las secuencias de elementos repetitivos amplificados de una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor o una muestra no de tumor (es decir, una muestra normal)). Por ejemplo, cuando dos muestras, una muestra no de tumor y una muestra de tumor, están disponibles del mismo paciente, las mutaciones que están en una muestra pero no en la otra se pueden discernir. Para cada muestra, el número de mutaciones somáticas se puede contar y el espectro de sustituciones bases individuales (SBS) (por ejemplo, A->T, A->C, etc.) se determina. Cuando las muestras también se analizan por secuenciación exómica, una correlación entre el número de SBS en los elementos repetitivos amplificados en la presente y el número de SBS en los exomas se puede determinar. De esta manera, los materiales y métodos como se describen en la presente se pueden utilizar para identificar las mutaciones somáticas dentro de una muestra.

Ejemplo 8: Identificación de la muestra

Los materiales y métodos descritos en la presente se pueden utilizar para identificar y/o distinguir las muestras (por ejemplo, distinguir entre una muestra de un sujeto de una muestra de un segundo sujeto). En estos casos, las muestras se identifican basadas en los polimorfismos comunes presentes en los elementos repetitivos amplificados por los materiales y métodos descritos en la presente. Las muestras luego se distinguieron de otras muestras al comparar la secuencia en los polimorfismos comunes entre las muestras. La determinación del genotipo de cada uno de los polimorfismos para cada uno de los amplicones asigna un genotipo a la muestra. Los genotipos se pueden comparar a través de muestras a fin de identificar las muestras (por ejemplo, distinguir la muestra de tumor de una muestra no de tumor o una muestra de un sujeto de una muestra de un sujeto diferente). Las muestras se pueden considerar que son de diferentes muestras si la concordancia (por ejemplo, porcentaje de similitud entre los genotipos) fue < 0,99 y al menos 5.000 amplicones tuvieron cobertura adecuada.

Ejemplo 9: Detección de aneuploidía en diferentes etapas y diferentes tipos de cáncer

Se llevó a cabo un conjunto de experimentos para evaluar la detección de aneuploidía en diferentes etapas y diferentes tipos de cáncer. En estos experimentos, el plasma de sujetos que tienen diferentes etapas de cánceres de mama, colorrectal, esófago, hígado, pulmón, ovario, páncreas y estómago se aislaron de acuerdo con los métodos descritos en la presente. La Figura 10 muestra la aneuploidía (en 99% de especificidad) para la Etapa I (n=109), Etapa II (n=276), y Etapa III (173). La Figura 11 muestra la aneuploidía (en 99% de especificidad) para los mismos cánceres en la Figura 7 mostradas

por el tipo de cáncer (Figura 11) en lugar de la etapa de cáncer (Figura 10).

Utilizando el método Real Seq, se detectó la aneuploidía más comúnmente que las mutaciones en las muestras de plasma de pacientes con cáncer. La aneuploidía se detectó más comúnmente que las mutaciones en las muestras de plasma de pacientes con cáncer (49% y 34% de 883 muestras, respectivamente; P < 10-20, una prueba binomial lateral, **Fig. 19A**). Con respecto al tipo de tejido, se detectó la aneuploidía más comúnmente que las mutaciones en las muestras de pacientes con cánceres del esófago, colorrectal, páncreas, pulmón, estómago y mama (todos los valores de P <0,01), menos comúnmente en los ovarios (P=0,048), e igualmente de manera común en el cáncer de hígado (**FIG. 19A**). Con respecto a la etapa, la aneuploidía se detectó más comúnmente que las mutaciones en todas las etapas especialmente las etapas I y II (**FIG. 19B**, valores P <10-9).

Ejemplo 10: Detección de cáncer en las muestras utilizando aneuploidía y biomarcadores de proteína

Un conjunto de experimentos se llevó a cabo para evaluar la sensibilidad de la detección de cáncer cuando se combina la detección de aneuploidía con la detección del biomarcador de proteínas como se describe en la presente. En estos experimentos, el plasma de la misma cohorte como en el ejemplo 8 (por ejemplo, diferentes etapas de cáncer de mama, colorrectal, esófago, hígado, pulmón, ovario, páncreas y estómago) se sometieron a ensayo para aneuploidía y biomarcadores de proteínas. La Figura 12 muestra la sensibilidad de la detección en las diferentes etapas de cáncer (Etapa I (n=109), Etapa II (n=276), y Etapa III (n=173).

Ejemplo 11: Comparación de Real Seq a Otras Tecnologías de Secuenciación de Próxima Generación

Un conjunto de experimentos se llevó a cabo para evaluar el desempeño de Real Seq comparada con otras tecnologías de secuenciación de próxima generación.

En la forma más común de NIPT, la detección de una ganancia o pérdida de un cromosoma (por ejemplo, cromosoma 21 en el Síndrome de Down) es el objetivo. La secuenciación del genoma completo (WGS), FAST-SeqS, y RealSeqS se utilizaron para evaluar el desempeño en las muestras para las mezclas de ADN encontradas típicamente en la prueba prenatal no invasiva (NIPT), es decir, cuando la fracción del ADN fetal fue 5%. Para este propósito, se utilizaron datos actuales obtenidos con los tres métodos, pero luego se agregó un número definido de lecturas de varias regiones de cromosoma de las mismas muestras para estimular que pasaría si hubiera una aneuploidía en estas regiones. El

pseudocódigo utilizado para generar estas muestras simuladas *in silico* se describe en la **FIG. 13** y **FIG. 14**. El desempeño se calculó utilizando una puntuación z frecuentemente utilizada que compara la fracción observada de las lecturas en un brazo cromosómico particular a la fracción promedio de las lecturas de un panel normal dividido por la desviación estándar en el panel normal. Se informan los resultados en las lecturas totales necesarias para los tres procedimientos, asumiendo las lecturas de 100 bp de extremo individual y tomando en cuenta las diferencias en las velocidades de alineación y los criterios de filtración utilizados típicamente.

Como se muestra en la **FIG. 15A**, RealSeqS logró consistentemente mayor sensibilidad en cantidades más altas de secuenciación. Por ejemplo, RealSeqS tuvo 99% de sensibilidad (a 99% de especificidad) para monosomías y trisomías con una fracción celular del 5%, mientras que WGS y FAST-SeqS tuvieron 94% y 81% de sensibilidad, respectivamente (**FIG. 15A**).

Otro aspecto importante de los ensayos para la variación del número de copias es la detección de regiones relativamente pequeñas que se suprimen o se amplifican. Por ejemplo, las deleciones del Síndrome DiGeorge son frecuentemente tan pequeñas como 1,5 Mb. Para los datos que simulan una fracción de células que contiene 5% de deleción, RealSeqS tuvo 75,0% de sensibilidad para la deleción de DiGeorge de 1,5 Mb (a 99% de especificidad) mientras que WGS y FAST-SeqS tuvieron 19,0% y 29,0% de sensibilidad, respectivamente (**FIG. 15B**; y **FIGs. 16A-16B**).

La detección de las amplificaciones, tal como aquellas en *ERBB2* en el cáncer de mama, son importantes para decidir si los pacientes se deben tratar con trastuzumab u otras terapias dirigidas. Siguiendo el mismo protocolo como se describe en lo anterior en este Ejemplo, las muestras simuladas *in silico* con amplificaciones focales del gen ~42 Kb ERBB2 (20 copias) se generaron para WGS, FAST-SeqS, y RealSeqS. RealSeqS detectó amplificaciones en las muestras simuladas *in silico* con secuenciación significativamente menor comparado con WGS o Fast-SeqS. Para una fracción de células al 1%, RealSeqS tuvo un 91.0% de sensibilidad mientras que WGS tuvo 50,0% (**FIG. 15C**; y **FIGs. 17A-17B**).

Estos datos muestran que la técnica de Real SEQ puede detectar regiones pequeñas que se amplifican o se suprimen y el método tiene una mayor sensibilidad en cantidades más bajas de secuenciación.

Ejemplo 12: Detección de aneuploidía en las muestras con concentración pequeña de ADN derivado de tumor

Una conjunto de experimentos se llevó a cabo para evaluar la detección de

aneuploidía utilizando el método Real SEQ en las muestras con concentraciones variantes de ADN derivado de tumor. Al evaluar 302 muestras en las cuales la fracción de alelo mutante se había determinado por el análisis de las mutaciones que estuvieron presentes en el plasma (Cohen y colaboradores, *Science* 359; 926-930), se detectó la aneuploidía en 92% de 65 muestras que tuvieron fracción de alelo mutante ≥ 2%, 71% de 65 muestras con las fracciones de alelo mutante de 0,5% a 2% y en 49% de 172 muestras con frecuencias de alelo mutante que varían de 0,01% a 0,5% (**FIG. 18**). Las diferencias en la aneuploidía entre estas tres clases de muestras fueron significativas (P<10-3, prueba binomial de un lado).

Los datos muestran que el método Real Seq puede detectar la aneuploidía, por ejemplo, aún en concentraciones bajas de ADN tumoral. Por lo tanto, la sensibilidad para detectar la aneuploidía se relaciona con la concentración del ADN tumoral circulante en la muestra.

OTRAS FORMAS DE REALIZACIÓN

Se va a entender que aunque la invención se ha descrito en conjunto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas, y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7666.9_faster1		110962	INDI 250 PL	Cáncer colorectal	II	1001795	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7561.9_faster1		10772	INDI 260 PL	Estómago	I	1004248	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7649.7_faster1		110913	INDI 548 PL	Mama	II	1053642	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7678.11_faster1		111047	INDI 927 PL	Mama	II	1091466	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7560.11_faster1		108985	INDI 534 PL	Estómago	III	1112490	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7537.3_faster1		110697	PAPA 1350	Ovario	II	1118254	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7662.10_faster1		110925	INDI 354 PL	Cáncer colorectal	III	1196533	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7613.11_faster1		109125	INDI 854 PL	Cáncer colorectal	II	1213691	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7563.8_faster1		109084	INDI 762 PL	Esofago	II	1217677	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7537.11_faster1		110621	PANC 675 P	Páncreas	II	1228946	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7591.11_faster1		109110	INDI 818 PL	Ovario	III	1320220	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7586.5_faster1		109014	INDI 622 PL	Hígado	III	1336412	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
7561.4_faster1		109075	INDI 743 PL	Estómago	II	1388535	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7589.8_faster1		109143	INDI 896 PL	Pulmón	I	1412655	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7586.6_faster1		109020	INDI 636 PL	Hígado	III	1470803	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7671.10_faster1		110996	INDI 767 PL	Cáncer colorectal	II	1492197	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7560.10_faster1		108981	INDI 526 PL	Esofago	III	1514882	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7740.10_faster1		111066	CRC 478 PL	Cáncer colorectal	III	1559066	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7671.12_faster1		110998	INDI 769 PL	Cáncer colorectal	II	1562172	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7013.8_faster1		109015	INDI 623 PL	Mama	III	1597394	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7645.6_faster1		110872	INDI 593 PL	Mama	II	1598322	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7014.12_faster1		110796	INDI 244 PL	Cáncer colorectal	III	1615175	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7009.10_faster1		10888	INDI 445 PL	Mama	II	1629340	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7541.9_faster1		110631	PANCA 100	Páncreas	II	1666957	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7665.5_faster1		110951	INDI 679 PL	Cáncer colorectal	II	1693864	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7541.11_faster1		110633	PANCA 100	Páncreas	II	1733623	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7567.8_faster1		108991	INDI 545 PL	Pulmón	I	1734591	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7542.10_faster1		110642	PANCA 102	Páncreas	II	1773560	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7678.10_faster1		111046	INDI 926 PL	Mama	II	1778136	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7673.12_faster1		111018	INDI 816 PL	Cáncer colorectal	II	1780759	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7666.4_faster1		110968	INDI 903 PL	Mama	I	1795451	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7562.10_faster1		109108	INDI 814 PL	Estómago	I	1843118	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7537.9_faster1		110619	PANC 673 P	Páncreas	II	1851442	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>2132 1)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (tJ/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >15777 2	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7594.3_faster1		10859	INDI 389 PL	Pulmón	III	1900877	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6837.6_faster1		109118	INDI 844 PL	Estómago	I	1953864	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7613.10_faster1		109122	INDI 849 PL	Cáncer colorectal	III	1998995	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7589.12_faster1		10856	INDI 384 PL	Páncreas	II	2067166	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7537.12_faster1		110622	PANC 676 P	Páncreas	II	2084372	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
7591.12_faster1		109129	INDI 862 PL	Páncreas	II	2093931	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7012.7_faster1	Si	109090	INDI 778 PL	Hígado	II	2117457	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7667.9_faster1		110975	INDI 286 PL	Cáncer colorectal	I	2160308	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7548.9_faster1		10811	INDI 324 PL	Pulmón	I	2184419	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7665.12_faster1		110957	INDI 898 PL	Mama	I	2253404	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7671.3_faster1		110991	INDI 750 PL	Cáncer colorectal	III	2288848	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7536.3_faster1		110687	PAPA 1335	Ovario	III	2325428	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6857.4_faster1		109067	INDI 729 PL	Cáncer colorectal	II	2350770	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7676.8_faster1		111019	INDI 793 PL	Mama	II	2366123	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7561.7_faster1		109072	INDI 737 PL	Estómago	I	2456741	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7590.9_faster1		109070	INDI 735 PL	Páncreas	II	2464857	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7591.8_faster1		109068	INDI 731 PL	Páncreas	II	2481059	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7643.9_faster1		110852	INDI 610 PL	Cáncer colorectal	II	2503195	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7613.6_faster1		10758	INDI 230 PL	Cáncer colorectal	I	2539061	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7666.5_faster1		110966	INDI 897 PL	Mama	III	2577755	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7666.8_faster1		110961	INDI 248 PL	Cáncer colorectal	II	2641351	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7560.12_faster1		109141	INDI 892 PL	Estómago	I	2671691	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7590.4_faster1		108984	INDI 533 PL	Páncreas	II	2692393	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7639.4_faster1		110820	INDI 431 PL	Cáncer colorectal	II	2783016	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7637.3_faster1		110799	INDI 295 PL	Cáncer colorectal	II	2793496	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7611.9_faster1		10724	INDI 192 PL	Cáncer colorectal	II	2812098	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7612.3_faster1		10728	INDI 197 PL	Cáncer colorectal	II	2816342	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7645.12_faster1		110878	INDI 606 PL	Mama	II	2818021	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7646.5_faster1		110881	INDI 627 PL	Mama	II	2833357	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7546.10_faster1		10572	INDI 022 PL	Pulmón	III	2834538	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7613.7_faster1		10760	INDI 233 PL	Cáncer colorectal	I	2871111	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7543.11_faster1		110655	PANCA 105	Páncreas	II	2959475	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7676.11_faster1		111022	INDI 819 PL	Mama	III	2969142	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7563.6_faster1		109079	INDI 753 PL	Esofago	III	2987451	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidía	AFP +(>2132 1)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >15777 2	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
6851.10_faster1		109077	INDI 751	PL Cáncer colorectal	III	2991204	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7613.5_faster1		10757	INDI 229	PL Cáncer colorectal	II	3055625	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7672.10_faster1		111001	INDI 725	PL Cáncer colorectal	II	3073272	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7673.10_faster1		111016	INDI 809	PL Cáncer colorectal	III	3105813	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo.
7544.3_faster1		110657	PANCA 105	Páncreas	II	3128340	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7646.6_faster1		110882	INDI 629	PL Mama	I	3214436	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7041.3_faster1		109053	INDI 701	PL Cáncer colorectal	II	3276672	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6851.12_faster1		109092	INDI 781	PL Cáncer colorectal	II	3295690	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6837.11_faster1		10739	INDI 210	PL Estómago	III	3317316	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7590.8_faster1		109069	INDI 734	PL Páncreas	II	3318380	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7638.11_faster1		110817	INDI 427	PL Cáncer colorectal	II	3323134	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
7561.5_faster1		109106	INDI 803	PL Esofago	II	3348473	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
7567.10_faster1		108394	INDI 549	PL Pulmón	III	3353566	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7678.7_faster1		111043	INDI 922	PL Mama	II	3355196	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7740.7_faster1		111063	CRC 475	PL Cáncer colorectal	I	3360401	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7590.3_faster1		10858	INDI 388	PL Páncreas	II	3361282	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7589.3_faster1		109045	INDI 691	PL Pulmón	I	3394538	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7542.12_faster1		110646	PANCA 103	Páncreas	II	3397925	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7678.4_faster1		111040	INDI 919	PL Mama	II	3424684	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
7534.12_faster1		110667	PAP 944	PL Ovario	III	3428688	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
7642.12_faster1		110848	INDI 599	PL Cáncer colorectal	II	3480043	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7611.6_faster1		10711	INDI 178	PL Cáncer colorectal	III	3487293	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7541.12_faster1		110634	PANCA 101	Páncreas	I	3488313	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7585.5_faster1		10722	INDI 190	PL Hígado	III	3507555	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
7639.6_faster1		110822	INDI 434	PL Cáncer colorectal	II	3557770	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7592_combined.7_faste	Si	10818	INDI 335	PL Pulmón	I	3560831	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7677.4_faster1		111030	INDI 830	PL Mama	II	3584227	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7566.8_faster1		10730	INDI 199	PL Estómago	II	3594027	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7739.8_faster1		111054	CRC 462	PL Cáncer colorectal	I	3597935	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7584.8_faster1		10701	INDI 167	PL Estómago	II	3615650	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7670.10_faster1		110986	INDI 658	PL Cáncer colorectal	I	3655451	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7549.6_faster1		108964	INDI 495	PL Pulmón	I	3683648	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7535.5_faster1		110677	PAP 957	PL Ovario	III	3701875	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7740.6_faster1		111062	CRC 474	PL Cáncer colorectal	III	3704739	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
																Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7542.9_faster1		110641	PANCA 102	Páncreas	II	3743768	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
7589.10_faster1		10786	INDI 278	PL Ovario	III	3747939	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7640.7_faster1		110833	INDI 477	PL Cáncer colorectal	III	3762894	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6857.9_faster1	Si	10855	INDI 383	PL Pulmón	III	3790321	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7667.10_faster1		110976	INDI 290	PL Cáncer colorectal	I	3795297	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7649.4_faster1		110910	INDI 512	PL Mama	II	3801892	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7640.8_faster1		110834	INDI 483	PL Cáncer colorectal	II	3821378	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7643.6_faster1		110853	INDI 611	PL Cáncer colorectal	II	3824328	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7543.4_faster1		110648	PANCA 103	Páncreas	II	3835324	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7589.6_faster1		10624	INDI 075	PL Ovario	III	3846965	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7638.12_faster1		110818	INDI 428	PL Cáncer colorectal	III	3869695	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
7563.11_faster1		10803	INDI 313	PL Esofago	II	3887013	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
6839_redo.8_faster1		109001	INDI 574	PL Cáncer colorectal	III	3890070	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7643.10_faster1		110856	INDI 617	PL Cáncer colorectal	III	3901698	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7547.6_faster1		10759	INDI 231	PL Pulmón	III	3915987	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7664.12_faster1		110948	INDI 551	PL Cáncer colorectal	II	3925074	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7677.10_faster1		111036	INDI 842	PL Mama	I	3973438	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7591.4_faster1		109051	INDI 699	PL Páncreas	II	3993186	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7671.11_faster1		110997	INDI 768	PL Cáncer colorectal	II	4013502	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7591.5_faster1		109055	INDI 703	PL Pulmón	I	4019055	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7672.12_faster1		111008	INDI 782	PL Cáncer colorectal	III	4055831	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7586.7_faster1		109024	INDI 645	PL Hígado	III	4073694	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
7562.4_faster1		10761	INDI 236	PL Estómago	II	4149785	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7566.9_faster1		10733	INDI 203	PL Estómago	II	4178571	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7664.10_faster1		110946	INDI 528	PL Cáncer colorectal	II	4210687	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7676.4_faster1		111025	INDI 825	PL Cáncer colorectal	III	4269747	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7547.11_faster1		10775	INDI 264	PL Pulmón	III	4275481	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7638.5_faster1		110811	INDI 314	PL Cáncer colorectal	I	4287508	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7664.9_faster1		110945	INDI 527	PL Cáncer colorectal	III	4309014	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7603.12_faster1		10652	INDI 108	PL Cáncer colorectal	II	4311628	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6835.3_faster1		110675	PAP 955	PL Ovario	III	4325563	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7677.3_faster1		111029	INDI 823	PL Mama	II	4334923	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7013.6_faster1		109011	INDI 609	PL Cáncer colorectal	II	4345601	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7305.10_faster1		109137	INDI 880	PL Mama	II	4389478	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7678.12_faster1		111048	INDI 929 PL	Estómago	II	4398098	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7011.7_faster1		10717	INDI 185 PL	Estómago	II	4409233	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7610.10_faster1		10698	INDI 163 PL	Cáncer colorectal	III	4431295	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7637.7_faster1		110803	INDI 302 PL	Cáncer colorectal	I	4442068	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7589.7_faster1		109140	INDI 888 PL	Páncreas	II	4482143	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7013.12_faster1		10825	INDI 343 PL	Cáncer colorectal	III	4512396	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7536.6_faster1		110690	PAPA 1342	Ovario	III	4547749	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7560.7_faster1		10807	INDI 318 PL	Estómago	III	4556278	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7585.10_faster1		10889	INDI 446 PL	Esofago	II	4580159	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
7640.12_faster1		110838	INDI 564 PL	Cáncer colorectal	I	4604216	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7543.3_faster1		110647	PANCA 103	Páncreas	III	4606920	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7042.3_faster1		109113	INDI 827 PL	Cáncer colorectal	III	4629206	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7645.8_faster1		110874	INDI 597 PL	Mama	II	4629350	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6858.5_faster1		10543	CRC 494 PL	Cáncer colorectal	III	4631558	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7663.11_faster1		110937	INDI 484 PL	Cáncer colorectal	III	4635397	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7610.12_faster1		10700	INDI 165 PL	Cáncer colorectal	I	4671536	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7672.5_faster1		111005	INDI 774 PL	Cáncer colorectal	I	4676699	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7549.11_faster1		108973	INDI 513 PL	Pulmón	I	4706497	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7662.12_faster1		110927	INDI 374 PL	Cáncer colorectal	III	4752071	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7666.11_faster1		110964	INDI 253 PL	Cáncer colorectal	I	4756889	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7542.4_faster1		110636	PANCA 101	Páncreas	II	4841695	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7677.7_faster1		111033	INDI 833 PL	Mama	I	4842387	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7677.8_faster1		111034	INDI 839 PL	Mama	II	4846046	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7672.3_faster1		111003	INDI 772 PL	Cáncer colorectal	II	4846546	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7593.8_faster1		10847	INDI 371 PL	Pulmón	III	4871802	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7560.8_faster1		10808	INDI 319 PL	Estómago	I	4915897	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7535.8_faster1		110678	PAP 959 PL	Ovario	III	4940585	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7562.6_faster1		10765	INDI 241 PL	Estómago	III	4948571	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7662.3_faster1		110928	INDI 889 PL	Cáncer colorectal	II	4974578	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7640.6_faster1		110832	INDI 472 PL	Cáncer colorectal	II	4977178	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7546.6_faster1		10566	INDI 013 PL	Pulmón	III	4982928	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7010.8_faster1		10567	INDI 014 PL	Pulmón	II	4993575	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7041.11_faster1		109085	INDI 764 PL	Cáncer colorectal	II	5040751	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
7542.7_faster1		110639	PANCA 101	Páncreas	III	5064729	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7676.10_faster1		111021	INDI 795 PL	Mama	II	5082422	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7010.11_faster1		108980	INDI 524 PL	Pulmón	III	5095014	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7593.10_faster1		10849	INDI 373 PL	Pulmón	I	5110714	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7601.12_faster1		10585	INDI 036 PL	Cáncer colorectal	I	5136788	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo.
7611.7_faster1		10712	INDI 179 PL	Cáncer colorectal	III	5145980	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
7603.5_faster1		10641	INDI 094 PL	Cáncer colorectal	I	5157994	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
7672.7_faster1		111007	INDI 779 PL	Cáncer colorectal	II	5168461	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7563.10_faster1		109089	INDI 776 PL	Esofago	II	5205936	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7536.10_faster1		110694	PAPA 1347	Ovario	I	5206646	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7664.11_faster1		110947	INDI 544 PL	Cáncer colorectal	III	5295602	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7534.8_faster1		110673	PAP 951 PL	Ovario	III	5341189	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6836.4_faster1		10579	INDI 029 PL	Cáncer colorectal	II	5358468	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7603.10_faster1		10648	INDI 102 PL	Cáncer colorectal	III	5389348	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7542.8_faster1		110640	PANCA 101	Páncreas	I	5459643	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7676.3_faster1		111023	INDI 821 PL	Cáncer colorectal	III	5507106	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7609.5_faster1		10662	INDI 122 PL	Cáncer colorectal	II	5524030	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
6838_redo.4_faster1		109120	INDI 847 PL	Hígado	III	5531516	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7584.9_faster1		10702	INDI 168 PL	Estómago	II	5532836	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
7612.5_faster1		10736	INDI 207 PL	Cáncer colorectal	II	5541362	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7541.4_faster1		110624	PANC 679 P	Páncreas	II	5689544	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7613.9_faster1		109121	INDI 848 PL	Cáncer colorectal	II	5696303	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7606.6_faster1	Si	10634	INDI 085 PL	Estómago	I	5707150	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7602.3_faster1		10586	INDI 037 PL	Cáncer colorectal	I	5727492	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7042.7_faster1	Si	10827	INDI 346 PL	Pulmón	I	5738285	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7041.12_faster1		109091	INDI 780 PL	Cáncer colorectal	II	5750070	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7642.5_faster1		110841	INDI 573 PL	Cáncer colorectal	I	5761449	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7672.4_faster1		111004	INDI 773 PL	Cáncer colorectal	II	5842790	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7535.6_faster1		110669	PAP 946 PL	Ovario	III	5847253	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7662.6_faster1		110921	INDI 325 PL	Cáncer colorectal	III	5847693	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7673.8_faster1		111009	INDI 708 PL	Cáncer colorectal	III	5876494	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7534.3_faster1		110663	PAP 938 PL	Ovario	III	5879145	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7613.8_faster1		109119	INDI 846 PL	Cáncer colorectal	II	5880716	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7759.5_faster1	Si	10657	INDI 113 PL	Cáncer colorectal	II	5880730	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7739.6_faster1		111052	CRC 459 PL	Cáncer colorectal	II	5886699	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) +>92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7637.5_faster1		110801	INDI 298 PL	Cáncer colorectal	I	5905840	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7603.6_faster1		10643	INDI 096 PL	Cáncer colorectal	I	5947450	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7537.5_faster1		110700	PAPA 1356	Ovario	II	5951081	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
6857.5_faster1		109112	INDI 826 PL	Cáncer colorectal	II	5985530	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7678.9_faster1		111045	INDI 924 PL	Mama	IIB	6013647	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7541.7_faster1		110629	PANCA 100	Páncreas	II	6099173	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7667.4_faster1		110970	INDI 259 PL	Cáncer colorectal	II	6123288	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7672.8_faster1		110999	INDI 718 PL	Cáncer colorectal	II	6127303	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7535.12_faster1		110686	PAPA 1334	Ovario	IIB	6128628	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7665.9_faster1		110956	INDI 732 PL	Cáncer colorectal	IIB	6144208	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7306.11_faster1	Si	10810	INDI 323 PL	Mama	I	6160359	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7536.4_faster1		110688	PAPA 1336	Ovario	I	6166344	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7742.8_faster1		111084	CRC 508 PL	Cáncer colorectal	I	6174674	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7546.5_faster1		10564	INDI 011 PL	Pulmón	I	6198380	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7663.7_faster1		110933	INDI 386 PL	Cáncer colorectal	IIB	6229120	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7671.5_faster1		110990	INDI 747 PL	Cáncer colorectal	IIB	6268955	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
7662.11_faster1		110926	INDI 356 PL	Cáncer colorectal	I	6313478	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7566.6_faster1		10679	INDI 140 PL	Estómago	IIB	6315974	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
7013.5_faster1		109010	INDI 602 PL	Cáncer colorectal	II	6319245	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7010.9_faster1		10790	INDI 285 PL	Pulmón	II	6332234	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7642.8_faster1		110844	INDI 584 PL	Cáncer colorectal	II	6358208	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
7759.4_faster1	Si	10655	INDI 111 PL	Estómago	II	6406233	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7544.7_faster1		110661	PANCA 106	Páncreas	II	6418433	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7546.7_faster1		10568	INDI 015 PL	Pulmón	I	6421654	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6836.5_faster1		10584	INDI 035 PL	Cáncer colorectal	II	6441354	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7673.7_faster1		111014	INDI 806 PL	Cáncer colorectal	II	6483291	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7642.9_faster1		110845	INDI 587 PL	Cáncer colorectal	II	6510398	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
7562.7_faster1		109102	INDI 799 PL	Estómago	II	6515486	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7612.11_faster1		10749	INDI 221 PL	Cáncer colorectal	IIB	6591134	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7670.12_faster1		110988	INDI 749 PL	Cáncer colorectal	IIB	6600357	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6835.9_faster1		110643	PANCA 102	Páncreas	IIB	6600637	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7590.10_faster1		109071	INDI 736 PL	Pulmón	IIB	6627333	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7548.4_faster1		10781	INDI 273 PL	Pulmón	I	6643421	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7742.9_faster1		111085	CRC 509 PL	Cáncer colorectal	I	6656386	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>2132 1)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >15777 2	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7009.5_faster1		10613	INDI 064 PL	Mama	II	6670500	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7673.11_faster1		111017	INDI 815 PL	Cáncer colorectal	II	6700399	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7611.5_faster1		10708	INDI 175 PL	Cáncer colorectal	III	6720895	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
6838_redo.11_faster1		10823	INDI 341 PL	Hígado	II	6731601	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
7565.10_faster1		10672	INDI 132 PL	Esófago	III	6748979	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7593.3_faster1		10834	INDI 357 PL	Pulmón	I	6771463	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7673.6_faster1		111013	INDI 805 PL	Cáncer colorectal	II	6780095	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7011.9_faster1		10729	INDI 198 PL	Estómago	III	6793614	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7603.7_faster1		10645	INDI 098 PL	Cáncer colorectal	II	6797379	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7642.10_faster1		110846	INDI 594 PL	Cáncer colorectal	III	6797686	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6851.3_faster1		10766	INDI 245 PL	Cáncer colorectal	III	6799700	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7534.6_faster1		110681	PAP 974 PL	Ovario	I	6896369	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7586.4_faster1		109006	INDI 586 PL	Hígado	III	6916059	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
7663.3_faster1		110929	INDI 376 PL	Cáncer colorectal	I	6954053	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7544.5_faster1		110659	PANCA 105	Páncreas	II	7045546	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6851.4_faster1		10770	INDI 255 PL	Cáncer colorectal	II	7093072	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7307.12_faster1		109035	INDI 672 PL	Mama	II	7145901	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7667.3_faster1		110969	INDI 256 PL	Cáncer colorectal	III	7157328	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7757.10_faster1	Si	10608	INDI 059 PL	Mama	II	7168762	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7536.12_faster1		110696	PAPA 1349	Ovario	III	7185446	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
6836.11_faster1		10573	INDI 023 PL	Pulmón	II	7249605	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7535.7_faster1		110670	PAP 947 PL	Ovario	III	7250255	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7640.3_faster1		110829	INDI 463 PL	Cáncer colorectal	II	7284271	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7541.5_faster1		110625	PANC 680 P	Páncreas	II	7288598	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7609.12_faster1		10686	INDI 148 PL	Cáncer colorectal	II	7304513	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
7640.5_faster1		110831	INDI 468 PL	Cáncer colorectal	II	7330421	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7014.3_faster1		10826	INDI 344 PL	Cáncer colorectal	II	7374671	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7543.8_faster1		110652	PANCA 104	Páncreas	II	7374965	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7639.11_faster1		110827	INDI 452 PL	Cáncer colorectal	II	7402986	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
6837.4_faster1		10878	INDI 415 PL	Pulmón	II	7421121	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7665.8_faster1		110954	INDI 685 PL	Cáncer colorectal	III	7485730	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7759.7_faster1	Si	10660	INDI 120 PL	Estómago	III	7527786	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7535.11_faster1		110685	PAPA 1333	Ovario	III	7562225	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7639.12_faster1		110828	INDI 456 PL	Cáncer colorectal	II	7585556	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>2132 1)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >15777 2	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7671.6_faster1		110992	INDI 758	PL Cáncer colorectal	II	7592504	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
7664.6_faster1		110942	INDI 521	PL Cáncer colorectal	III	7619123	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7739.10_faster1		111056	CRC 464	PL Cáncer colorectal	III	7661499	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7308.4_faster1		109061	INDI 715	PL Mama	III	7674698	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
7645.11_faster1		110877	INDI 604	PL Mama	II	7683175	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7541.8_faster1		110630	PANCA 100	Páncreas	III	7733461	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7758.5_faster1	Si	10631	INDI 082	PL Estómago	III	7735285	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7541.6_faster1		110626	PANC 757	F Páncreas	II	7765953	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6835.7_faster1		110698	PAPA 1354	Ovario	I	7771957	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7593.6_faster1		10841	INDI 364	PL Pulmón	I	7821491	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7676.12_faster1		111024	INDI 822	PL Cáncer colorectal	II	7842252	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7667.6_faster1		110972	INDI 271	PL Cáncer colorectal	III	7853461	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7643.8_faster1		110855	INDI 615	PL Cáncer colorectal	II	7866361	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7544.8_faster1		10556	INDI 001	PL Pulmón	II	7887098	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7548.8_faster1		10795	INDI 292	PL Pulmón	III	7923986	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7670.6_faster1		110982	INDI 650	PL Cáncer colorectal	III	7954809	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7601.7_faster1		108954	INDI 480	PL Mama	III	7955468	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7606.8_faster1	Si	10764	INDI 239	PL Pulmón	III	7977349	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7014.11_faster1		10623	INDI 074	PL Páncreas	II	7990226	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7670.9_faster1		110985	INDI 655	PL Cáncer colorectal	II	8062805	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7664.4_faster1		110940	INDI 508	PL Cáncer colorectal	III	8148475	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7759.3_faster1	Si	10654	INDI 110	PL Estómago	I	8193900	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6836.8_faster1		10562	INDI 009	PL Pulmón	II	8217852	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7564.4_faster1		10718	INDI 186	PL Estómago	II	8224625	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
6850.10_faster1		108996	INDI 555	PL Cáncer colorectal	II	8231841	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7307.9_faster1		108962	INDI 493	PL Mama	II	8263363	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7014.4_faster1		10842	INDI 365	PL Cáncer colorectal	II	8272863	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7676.5_faster1		111026	INDI 829	PL Cáncer colorectal	III	8309300	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7673.3_faster1		111010	INDI 783	PL Cáncer colorectal	III	8375574	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7639.9_faster1		110825	INDI 438	PL Cáncer colorectal	II	8414491	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7308.8_faster1		109095	INDI 787	PL Mama	II	8446437	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6851.5_faster1		10796	INDI 293	PL Cáncer colorectal	II	8469925	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7756.3_faster1	Si	10536	CRC 470	PL Cáncer colorectal	II	8479440	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7637.8_faster1		110804	INDI 303	PL Cáncer colorectal	I	8479921	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>2132 1)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >15777 2	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7643.7_faster1		110854	INDI 612	PL Cáncer colorectal	II	8511230	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6835.11_faster1		10619	INDI 070	PL Mama	III	8512193	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7304.12_faster1	Si	109027	INDI 659	PL Mama	II	8533292	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7308.7_faster1		109065	INDI 722	PL Mama	I	8569420	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo.
7542.11_faster1		110644	PANCA 102	Páncreas	III	8585600	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6836.12_faster1		10748	INDI 220	PL Pulmón	I	8603684	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7547.12_faster1		10777	INDI 266	PL Pulmón	I	8648492	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7590.11_faster1		109050	INDI 698	PL Ovario	III	8685561	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7612.9_faster1		10745	INDI 216	PL Cáncer colorectal	III	8704765	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7663.6_faster1		110932	INDI 385	PL Cáncer colorectal	I	8710642	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7546.4_faster1		10563	INDI 010	PL Pulmón	II	8717278	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7607.8_faster1	Si	108934	INDI 454	PL Mama	III	8718537	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7308.10_faster1		109097	INDI 790	PL Mama	II	8724316	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7547.5_faster1		10755	INDI 227	PL Pulmón	II	8748209	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7677.12_faster1		111037	INDI 915	PL Mama	II	8772028	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7534.9_faster1		110665	PAP 940	PL Ovario	III	8792693	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7561.6_faster1		108974	INDI 514	PL Estómago	I	8794282	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7012.8_faster1		10630	INDI 081	PL Cáncer colorectal	II	8817504	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7306.10_faster1	Si	10756	INDI 228	PL Mama	II	8829767	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7662.7_faster1		110922	INDI 328	PL Cáncer colorectal	I	8840984	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7610.4_faster1		10689	INDI 152	PL Cáncer colorectal	I	8956285	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7548.12_faster1		10877	INDI 414	PL Pulmón	II	8958632	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7592_combined.6_faste	Si	10870	INDI 405	PL Pulmón	I	8959025	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7638.6_faster1		110812	INDI 418	PL Cáncer colorectal	I	8981237	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7594.10_faster1		109147	INDI 909	PL Esofago	II	9046563	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7041.10_faster1		109078	INDI 752	PL Cáncer colorectal	III	9074211	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7609.11_faster1		10684	INDI 146	PL Cáncer colorectal	II	9111916	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6857.8_faster1		10789	INDI 284	PL Cáncer colorectal	II	9113264	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7543.9_faster1		110653	PANCA 104	Páncreas	II	9121697	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6838_redo.10_faster1		10885	INDI 441	PL Esofago	II	9134834	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
7739.3_faster1		111049	CRC 455	PL Cáncer colorectal	I	9143292	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6858.8_faster1		10546	CRC 502	PL Cáncer colorectal	I	9149440	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7303.4_faster1	Si	10616	INDI 067	PL Mama	III	9228387	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7043.10_faster1		10548	CRC 506	PL Cáncer colorectal	III	9248101	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>2132 1)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (UI/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >15777 2	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7548.6_faster1		10792	INDI 288 PL	Pulmón	IIB	9282231	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7305.11_faster1		109138	INDI 882 PL	Mama	IB	9338220	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7308.3_faster1		109060	INDI 713 PL	Mama	IB	9357095	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7757.7_faster1	Si	10591	INDI 043 PL	Cáncer colorectal	IB	9366800	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo.
7611.10_faster1		10725	INDI 194 PL	Cáncer colorectal	IB	9392094	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7608.4_faster1	Si	109040	INDI 684 PL	Hígado	IIB	9409297	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7757.12_faster1	Si	10614	INDI 065 PL	Mama	IB	9414696	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7606.9_faster1	Si	10767	INDI 246 PL	Pulmón	IB	9434379	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7603.8_faster1		10646	INDI 100 PL	Cáncer colorectal	IIB	9451781	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7608.10_faster1	Si	109116	INDI 841 PL	Cáncer colorectal	IIB	9466736	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7041.4_faster1		109057	INDI 709 PL	Cáncer colorectal	IB	9517584	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7592._combined.12_fas	Si	10833	INDI 355 PL	Pulmón	I	9526010	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7640.10_faster1		110836	INDI 560 PL	Cáncer colorectal	I	9530485	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7601.6_faster1		108953	INDI 479 PL	Mama	IIB	9541909	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	**Negativo**	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7606.10_faster1	Si	10774	INDI 262 PL	Mama	IIB	9555061	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7305.3_faster1	Si	109030	INDI 664 PL	Mama	I	9557747	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7303.10_faster1		10887	INDI 443 PL	Mama	IB	9563313	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
7042.9_faster1	Si	10865	INDI 395 PL	Pulmón	I	9572740	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7592._combined.5_fast	Si	10816	INDI 333 PL	Pulmón	IB	9598766	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7536.8_faster1		110692	PAPA 1345	Ovario	IIB	9607992	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7543.7_faster1		110651	PANCA 104	Páncreas	IB	9631283	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7671.8_faster1		110994	INDI 763 PL	Cáncer colorectal	I	9670355	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	**Negativo**	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7646.10_faster1		110886	INDI 641 PL	Mama	IIB	9693253	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7589.5_faster1		109047	INDI 694 PL	Pulmón	I	9721620	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7642.4_faster1		110840	INDI 572 PL	Cáncer colorectal	IB	9722277	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7306.8_faster1		10604	INDI 056 PL	Mama	IB	9734458	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	**Negativo**	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7563.12_faster1		10715	INDI 183 PL	Estómago	I	9735365	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7672.11_faster1		111002	INDI 726 PL	Cáncer colorectal	I	9752953	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7760.10_faster1	Si	10695	INDI 160 PL	Cáncer colorectal	IB	9782990	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7663.8_faster1		110934	INDI 396 PL	Cáncer colorectal	I	9785678	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	**Negativo**	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7011.3_faster1		109009	INDI 595 PL	Esofago	IB	9794909	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
7303.3_faster1	Si	10612	INDI 063 PL	Mama	IIB	9856414	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7637.11_faster1		110807	INDI 306 PL	Cáncer colorectal	IIB	9948291	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
7665.7_faster1		110953	INDI 683 PL	Cáncer colorectal	IB	9971674	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7606.11_faster1	Si	10788	INDI 283 PL	Pulmón	I	9981617	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7676.6_faster1		111027	INDI 835 PL	Cáncer colorectal	III	10028345	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6857.10_faster1	Si	10864	INDI 394 PL	Pulmón	II	10043000	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7646.12_faster1		110888	INDI 656 PL	Mama	III	10052211	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo.
7644.4_faster1		110865	INDI 628 PL	Cáncer colorectal	II	10122473	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7012.6_faster1		109021	INDI 639 PL	Hígado	II	10166996	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7759.12_faster1	Si	10671	INDI 131 PL	Estómago	II	10187523	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7758.8_faster1	Si	10636	INDI 087 PL	Estómago	I	10207839	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7642.3_faster1		110839	INDI 570 PL	Cáncer colorectal	II	10224108	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7757.8_faster1	Si	10595	INDI 047 PI	Cáncer colorectal	II	10273757	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7637.4_faster1		110800	INDI 296 PL	Cáncer colorectal	II	10302905	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7607.7_faster1	Si	10854	INDI 382 PL	Mama	II	10327454	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6837.12_faster1		10650	INDI 104 PL	Estómago	III	10346980	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6851.6_faster1		108975	INDI 516 PL	Páncreas	II	10382498	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7041.8_faster1		109016	INDI 624 PI	Cáncer colorectal	II	10523846	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6838_redo.8_faster1		10744	INDI 215 PL	Hígado	II	10635260	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7666.12_faster1		110965	INDI 258 PL	Cáncer colorectal	I	10661884	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7590.5_faster1		108987	INDI 537 PL	Ovario	I	10688024	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7756.12_faster1	Si	10577	INDI 027 PL	Cáncer colorectal	II	10705925	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7608.9_faster1	Si	109066	INDI 723 PL	Ovario	III	10787127	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7670.3_faster1		110979	INDI 644 PL	Cáncer colorectal	I	10792862	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7644.3_faster1		110864	INDI 621 PI	Cáncer colorectal	II	10808736	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7667.11_faster1		110978	INDI 742 PL	Mama	II	10866829	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7544.10_faster1		10558	INDI 003 PL	Pulmón	III	10894563	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7663.12_faster1		110938	INDI 501 PL	Cáncer colorectal	III	10896229	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7593.4_faster1		10835	INDI 358 PL	Pulmón	II	10897648	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7304.10_faster1	Si	109003	INDI 579 PL	Mama	I	10914894	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7638.9_faster1		110815	INDI 422 PL	Cáncer colorectal	II	10943979	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
7740.5_faster1		111061	CRC 473 PL	Cáncer colorectal	II	10946083	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7608.7_faster1	Si	109052	INDI 700 PL	Pulmón	III	10952423	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6857.6_faster1		109115	INDI 838 PL	Cáncer colorectal	III	10963339	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7307.11_faster1		108990	INDI 540 PL	Mama	II	10967901	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7758.9_faster1	Si	10637	INDI 089 PL	Cáncer colorectal	II	10985306	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7759.9_faster1	Si	10668	INDI 128 PL	Cáncer colorectal	III	11005383	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>2132 1)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >15777 2	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7537.10_faster1		110620	PANC 674 P	Páncreas	II	11007356	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7739.9_faster1		111055	CRC 463 PL	Cáncer colorectal	I	11037586	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7646.9_faster1		110885	INDI 638 PL	Mama	I	11134045	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7609.10_faster1		10683	INDI 145 PL	Cáncer colorectal	II	11146634	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7756.11_faster1	Si	10576	INDI 026 PL	Pulmón	I	11148157	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7607.12_faster1	Si	108971	INDI 507 PL	Pulmón	III	11155220	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7758.4_faster1	Si	10625	INDI 076 PL	Esófago	III	11178927	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6850.8_faster1		108982	INDI 529 PL	Cáncer colorectal	I	11205319	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7756.5_faster1	Si	10554	CRC 531 PL	Cáncer colorectal	III	11205988	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7759.8_faster1	Si	10667	INDI 127 PL	Cáncer colorectal	II	11226932	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7547.10_faster1		10771	INDI 257 PL	Pulmón	III	11239146	Positive	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7758.6_faster1	Si	10633	INDI 084 PL	Estómago	II	11265793	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6858.10_faster1		10551	CRC 521 PL	Cáncer colorectal	III	11273801	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7541.10_faster1		110632	PANCA 100	Páncreas	II	11278288	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7662.4_faster1		110919	INDI 321 PL	Cáncer colorectal	III	11281006	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7561.3_faster1		108993	INDI 547 PL	Estómago	III	11284513	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7607.10_faster1	Si	108959	INDI 490 PL	Mama	III	11318226	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7306.12_faster1	Si	10815	INDI 332 PL	Mama	I	11332438	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7304.11_faster1	Si	109013	INDI 619 PL	Mama	II	11334967	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6850.12_faster1		109038	INDI 678 PL	Cáncer colorectal	III	11356102	Positive	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7590.6_faster1		109041	INDI 686 PL	Páncreas	II	11430231	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7306.6_faster1		10607	INDI 058 PL	Mama	I	11455317	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7643.12_faster1		110858	INDI 620 PL	Cáncer colorectal	II	11474235	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Pgositivo	Positivo	Negativo
7665.10_faster1		110955	INDI 692 PL	Cáncer colorectal	III	11477099	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7760.3_faster1	Si	10673	INDI 133 PL	Estómago	I	11499086	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7756.9_faster1	Si	10574	INDI 024 PL	Pulmón	II	11518949	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7304.5_faster1	Si	108949	INDI 474 PL	Mama	II	11532501	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
7534.7_faster1		110664	PAP 939 PL	Ovario	III	11546417	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
6837.8_faster1		10632	INDI 083 PL	Estómago	II	11547580	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
7304.3_faster1	Si	108939	INDI 460 PL	Mama	III	11621552	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7014.10_faster1		109043	INDI 688 PL	Cáncer colorectal	II	11688516	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7643.5_faster1		110851	INDI 608 PL	Cáncer colorectal	II	11689087	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7607.4_faster1	Si	10688	INDI 151 PL	Estómago	II	11728749	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7593.7_faster1		10846	INDI 369 PL	Pulmón	I	11728834	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7303.8_faster1	Si	10798	INDI 300 PL	Mama	IIB	11740790	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7756.6_faster1	Si	10557	INDI 002 PL	Pulmón	IB	11741917	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7757.3_faster1	Si	10580	INDI 030 PL	Cáncer colorectal	IB	11752353	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7546.3_faster1		10561	INDI 007 PL	Pulmón	IB	11877295	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7610.6_faster1		10692	INDI 156 PL	Cáncer colorectal	IIB	11879034	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7670.5_faster1		110981	INDI 649 PI	Cáncer colorectal	IIB	11893568	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7646.3_faster1		110880	INDI 613 PL	Mama	IB	11896835	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7677.11_faster1		111038	PANCA 115	Páncreas	I	11899685	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7760.8_faster1	Si	10681	INDI 143 PI	Cáncer colorectal	IB	11955147	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6839_redo.7_faster1		109000	INDI 567 PL	Cáncer colorectal	IB	11976877	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
7756.4_faster1	Si	10541	CRC 486 PL	Cáncer colorectal	I	12013803	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7307.7_faster1	Si	108957	INDI 487 PL	Mama	IB	12026717	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7303.9_faster1	Si	10806	INDI 317 PL	Mama	IB	12074956	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7543.5_faster1		110649	PANCA 103	Páncreas	IB	12078995	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7549.7_faster1		108965	INDI 497 PL	Pulmón	IB	12080651	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7012.11_faster1		108940	INDI 461 PL	Cáncer colorectal	IIB	12087006	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7760.6_faster1	Si	10677	INDI 137 PL	Estómago	IB	12102716	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
7304.7_faster1	Si	108997	INDI 559 PL	Mama	IIB	12106034	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7758.10_faster1	Si	10639	INDI 092 PL	Estómago	IB	12202185	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7673.4_faster1		111011	INDI 785 PL	Cáncer colorectal	I	12202785	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7756.10_faster1	Si	10575	INDI 025 PL	Pulmón	I	12225917	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7758.12_faster1	Si	10651	INDI 107 PI	Cáncer colorectal	IB	12270627	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7760.4_faster1	Si	10674	INDI 134 PL	Estómago	IIB	12288756	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7758.3_faster1	Si	10615	INDI 066 PL	Mama	IIB	12290640	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6850.4_faster1		109059	INDI 711 PL	Mama	IIB	12330713	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7607.5_faster1	Si	10812	INDI 326 PL	Pulmón	I	12357550	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7759.11_faster1	Si	10670	INDI 130 PI	Estómago	IB	12357763	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
6836.9_faster1		10565	INDI 012 PL	Pulmón	I	12388482	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7307.5_faster1	Si	10838	INDI 361 PL	Mama	IIB	12406295	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7011.4_faster1		109127	INDI 859 PL	Esophagus	IB	12414216	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7042.11_faster1		10534	CRC 465 PL	Cáncer colorectal	IB	12423748	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7536.7_faster1		110691	PAPA 1343	Ovario	IIB	12457913	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7758.11_faster1	Si	10647	INDI 101 PL	Cáncer colorectal	IIB	12471222	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7043.8_faster1		10542	CRC 489 PL	Cáncer colorectal	IB	12501319	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>2132 1)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (kU/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >15777 2	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7305.12_faster1		109139	INDI 887 Pl	Mama	III	12506601	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
7649.10_faster1		110916	INDI 704 Pl	Mama	II	12508209	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7596.8_faster1		10609	INDI 060 Pl	Mama	II	12527347	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7742.4_faster1		111080	CRC 501 Pl	Cáncer colorectal	I	12534877	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo.
7591.9_faster1		109101	INDI 798 Pl	Ovario	II	12542225	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7304.9_faster1	Si	108999	INDI 565 Pl	Mama	III	12568286	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7760.9_faster1	Si	10690	INDI 153 Pl	Estómago	II	12571286	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
6839_redo.4_faster1		109103	INDI 800 Pl	Hígado	II	12571619	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7305.4_faster1	Si	109032	INDI 668 Pl	Mama	III	12597944	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7760.7_faster1	Si	10680	INDI 141 Pl	Estómago	III	12602463	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7596.9_faster1		10610	INDI 061 Pl	Mama	II	12603504	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7043.12_faster1		10552	CRC 524 Pl	Cáncer colorectal	II	12612680	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7644.7_faster1		110868	INDI 633 Pl	Cáncer colorectal	II	12637868	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7757.9_faster1	Si	10598	INDI 050 Pl	Mama	II	12708371	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7042.5_faster1		109105	INDI 802 Pl	Páncreas	II	12736111	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7543.12_faster1		110656	PANCA 105	Páncreas	II	12750761	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6839_redo.3_faster1		109094	INDI 786 Pl	Hígado	I	12774784	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7547.9_faster1		10768	INDI 247 Pl	Pulmón	I	12774797	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7606.5_faster1	Si	10587	INDI 038 Pl	Cáncer colorectal	II	12779723	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7665.4_faster1		110950	INDI 677 Pl	Cáncer colorectal	II	12822270	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7663.4_faster1		110930	INDI 378 Pl	Cáncer colorectal	I	12844324	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7306.5_faster1		10600	INDI 052 Pl	Mama	II	12876008	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7742.3_faster1		111079	CRC 500 Pl	Cáncer colorectal	I	12878766	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7307.3_faster1	Si	10829	INDI 348 Pl	Mama	II	12894091	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7011.8_faster1		10666	INDI 126 Pl	Estómago	III	12932905	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7757.5_faster1	Si	10582	INDI 032 Pl	Cáncer colorectal	III	12935821	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7739.5_faster1		111051	CRC 457 Pl	Cáncer colorectal	II	12949574	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7307.8_faster1		108958	INDI 489 Pl	Mama	II	13000860	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7308.6_faster1		109064	INDI 721 Pl	Mama	II	13019464	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7563.7_faster1		109080	INDI 755 Pl	Esofago	III	13023659	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6839_redo.10_faster1		109012	INDI 614 Pl	Cáncer colorectal	II	13025861	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7649.8_faster1		110914	INDI 673 Pl	Mama	II	13086229	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7638.8_faster1		110814	INDI 421 Pl	Cáncer colorectal	II	13095095	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
7306.7_faster1		10603	INDI 055 Pl	Mama	II	13118272	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidía	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
6835.10_faster1		110645	PANCA 103	Páncreas	II	13135905	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7549.4_faster1		108960	INDI 491 PL	Pulmón	I	13143161	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7756.8_faster1	Si	10571	INDI 018 PL	Pulmón	III	13162781	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7663.9_faster1		110935	INDI 398 PL	Cáncer colorectal	II	13172563	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7670.7_faster1		110983	INDI 651 PL	Cáncer colorectal	III	13201680	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7306.9_faster1		10605	INDI 057 PL	Mama	III	13242175	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7304.6_faster1	Si	109002	INDI 577 PL	Mama	I	13313274	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7042.8_faster1	Si	10832	INDI 353 PL	Pulmón	II	13337284	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7011.11_faster1		108943	INDI 465 PL	Esofago	II	13379186	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6836.6_faster1		10664	INDI 124 PL	Cáncer colorectal	II	13390707	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
7305.8_faster1		109135	INDI 876 PL	Mama	II	13403320	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7304.8_faster1	Si	108998	INDI 561 PL	Mama	III	13464530	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7666.6_faster1		110959	INDI 234 PL	Cáncer colorectal	I	13511305	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7308.9_faster1		109096	INDI 789 PL	Mama	II	13516563	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7666.10_faster1		110963	INDI 251 PL	Cáncer colorectal	II	13571140	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7666.7_faster1		110960	INDI 243 PL	Cáncer colorectal	I	13578246	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7043.4_faster1		10537	CRC 471 PL	Cáncer colorectal	III	13587546	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6839_redo.9_faster1		109008	INDI 591 PL	Cáncer colorectal	II	13660283	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
7670.11_faster1		110987	INDI 660 PL	Cáncer colorectal	II	13703592	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7607.6_faster1	Si	10844	INDI 367 PL	Hígado	I	13774303	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6850.5_faster1		10813	INDI 327 PL	Cáncer colorectal	II	13817537	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7594.11_faster1		109148	INDI 911 PL	Esofago	II	13867646	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
7305.9_faster1		109136	INDI 877 PL	Mama	I	13951918	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7667.8_faster1		110974	INDI 281 PL	Cáncer colorectal	I	13953579	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7303.6_faster1		10620	INDI 071 PL	Mama	II	13959147	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7610.8_faster1		10694	INDI 159 PL	Cáncer colorectal	II	13985715	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7740.12_faster1		111068	CRC 483 PL	Cáncer colorectal	I	14034018	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7757.4_faster1	Si	10581	INDI 031 PL	Cáncer colorectal	II	14048988	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7596.3_faster1		10597	INDI 049 PL	Mama	III	14117560	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7757.11_faster1	Si	10611	INDI 062 PL	Mama	II	14121104	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7760.5_faster1	Si	10676	INDI 136 PL	Cáncer colorectal	II	14149268	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7537.7_faster1		109153	LCR 814 PL	Páncreas	II	14181633	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7667.5_faster1		110971	INDI 268 PL	Cáncer colorectal	III	14199962	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7610.7_faster1		10693	INDI 158 PL	Cáncer colorectal	I	14204452	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7638.7_faster1		110813	INDI 419 PL	Cáncer colorectal	I	14241939	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
7757.6_faster1	Si	10590	INDI 042 PL	Cáncer colorectal	I	14247573	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7612.8_faster1		10742	INDI 213 PL	Cáncer colorectal	III	14302511	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7740.3_faster1		111059	CRC 469 PL	Cáncer colorectal	II	14346493	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7643.3_faster1		110849	INDI 600 PL	Cáncer colorectal	II	14392099	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7565.5_faster1		10659	INDI 119 PL	Esofago	I	14393602	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7305.7_faster1	Si	109134	INDI 875 PL	Mama	II	14409097	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7667.7_faster1		110973	INDI 279 PL	Cáncer colorectal	II	14426072	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7592_combined.4_faste	Si	10814	INDI 331 PL	Pulmón	III	14455257	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7307.6_faster1	Si	10860	INDI 390 PL	Mama	II	14465100	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7534.10_faster1		110666	PAP 941 PL	Ovario	III	14471184	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7606.4_faster1	Si	10569	INDI 016 PL	Pulmón	III	14478527	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7585.3_faster1		10710	INDI 177 PL	Hígado	III	14516564	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7543.10_faster1		110654	PANCA 105	Páncreas	II	14534837	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7303.5_faster1		10618	INDI 069 PL	Mama	II	14572791	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
6835.6_faster1		110682	PAPA 1330	Ovario	III	14623813	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7759.6_faster1	Si	10658	INDI 116 PL	Estómago	I	14651561	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7638.10_faster1		110816	INDI 423 PL	Cáncer colorectal	II	14681242	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
7610.5_faster1		10691	INDI 155 PL	Cáncer colorectal	II	14715914	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6851.11_faster1		109086	INDI 770 PL	Cáncer colorectal	II	14739471	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7549.5_faster1		108961	INDI 492 PL	Pulmón	I	14747011	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6839_redo.6_faster1		10883	INDI 439 PL	Cáncer colorectal	III	14782970	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
7602.4_faster1		10588	INDI 039 PL	Cáncer colorectal	III	14879768	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7608.12_faster1	Si	109133	INDI 872 PL	Mama	III	14923030	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7678.5_faster1		111041	INDI 920 PL	Ovario	III	14942044	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7305.5_faster1	Si	109081	INDI 756 PL	Mama	II	14975145	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7535.9_faster1		110683	PAPA 1331	Ovario	III	15069331	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7742.5_faster1		111081	CRC 503 PL	Cáncer colorectal	I	15091681	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7639.3_faster1		110819	INDI 429 PL	Cáncer colorectal	II	15107456	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7606.12_faster1	Si	10791	INDI 287 PL	Mama	III	15110509	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7606.3_faster1	Si	109150	INDI 928 PL	Estómago	II	15199986	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
7565.3_faster1		10656	INDI 112 PL	Esofago	II	15242109	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
7645.4_faster1		110870	INDI 588 PL	Mama	III	15244435	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7043.5_faster1		10538	CRC 479 PL	Cáncer colorectal	II	15245644	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7014.9_faster1		108977	INDI 518 PL	Cáncer colorectal	III	15270476	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7041.7_faster1		109023	INDI 643 PL	Cáncer colorectal	II	15328844	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7560.6_faster1		108988	INDI 538 PL	Pulmón	III	15413435	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7308.12_faster1		109114	INDI 828 PL	Mama	II	15523762	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo.
7586.10_faster1		109083	INDI 760 PL	Hígado	III	15527805	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
7307.10_faster1		108976	INDI 517 PL	Mama	III	15624023	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7607.9_faster1	Si	108956	INDI 485 PL	Esofago	III	15637371	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7664.5_faster1		110941	INDI 515 PL	Cáncer colorectal	III	15688198	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7534.5_faster1		110680	PAP 962 PL	Ovario	III	15695598	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7611.8_faster1		10713	INDI 180 PL	Cáncer colorectal	III	15784294	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6858.3_faster1		10533	CRC 460 PL	Cáncer colorectal	II	15786364	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7566.10_faster1		10735	INDI 206 PL	Estómago	III	15861333	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7642.7_faster1		110843	INDI 583 PL	Cáncer colorectal	II	15884110	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7665.6_faster1		110952	INDI 682 PL	Cáncer colorectal	III	15898942	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7544.4_faster1		110658	PANCA 105	Páncreas	II	15938986	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6858.7_faster1		10545	CRC 499 PL	Cáncer colorectal	I	15947500	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7601.5_faster1		108952	INDI 478 PL	Mama	II	15952190	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7603.4_faster1		10640	INDI 093 PL	Cáncer colorectal	I	15978437	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7677.9_faster1		111035	INDI 840 PL	Mama	II	16140068	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7562.3_faster1		109099	INDI 792 PL	Estómago	I	16179994	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7639.7_faster1		110823	INDI 436 PL	Cáncer colorectal	III	16208714	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7544.11_faster1		10559	INDI 004 PL	Pulmón	I	16262105	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
6838_redo.3_faster1		109005	INDI 585 PL	Esofago	III	16300134	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7561.12_faster1		109117	INDI 843 PL	Esofago	I	16335896	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7670.8_faster1		110984	INDI 654 PL	Cáncer colorectal	II	16345406	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7664.3_faster1		110939	INDI 506 PL	Cáncer colorectal	I	16419133	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7009.11_faster1		10578	INDI 028 PL	Cáncer colorectal	II	16523538	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7638.4_faster1		110810	INDI 311 PL	Cáncer colorectal	III	16541062	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7304.4_faster1	Si	108948	INDI 473 PL	Mama	III	16558913	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7305.6_faster1	Si	109082	INDI 757 PL	Mama	II	16672564	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7548.7_faster1		10794	INDI 291 PL	Pulmón	I	16675122	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7549.9_faster1		108969	INDI 503 PL	Pulmón	I	16752817	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7544.6_faster1		110660	PANCA 106	Páncreas	II	16838030	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7535.3_faster1		110676	PAP 956 PL	Ovario	III	16844133	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7643.4_faster1		110850	INDI 605 PL	Cáncer colorectal	II	16865887	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7672.9_faster1		111000	INDI 724 PL	Cáncer colorectal	III	17102657	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7756.7_faster1	Si	10570	INDI 017 PL	Pulmón	I	17102879	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7642.11_faster1		110847	INDI 598 PL	Cáncer colorectal	II	17127403	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo.
7307.4_faster1	Si	10831	INDI 352 PL	Mama	IIB	17185278	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7758.7_faster1	Si	10635	INDI 086 PL	Estómago	I	17283778	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
6858.9_faster1		10550	CRC 520 PL	Cáncer colorectal	IIIB	17374052	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7607.3_faster1		10793	INDI 289 PL	Mama	II	17378202	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7663.5_faster1		110931	INDI 379 PL	Cáncer colorectal	IIIB	17447719	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7584.4_faster1		10627	INDI 078 PL	Hígado	III	17497723	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6858.4_faster1		10539	CRC 480 PL	Cáncer colorectal	IIIB	17512125	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7306.3_faster1		10596	INDI 048 PL	Mama	II	17518393	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7041.5_faster1		109019	INDI 635 PL	Cáncer colorectal	II	17523673	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7608.5_faster1	Si	109049	INDI 696 PL	Pulmón	III	17541286	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7740.9_faster1		111065	CRC 477 PL	Cáncer colorectal	III	17644267	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7043.6_faster1		10540	CRC 481 PL	Cáncer colorectal	II	17728894	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7608.3_faster1	Si	108972	INDI 511 PL	Cáncer colorectal	IIIB	17764622	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7602.5_faster1		10589	INDI 040 PL	Cáncer colorectal	I	17912621	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7560.4_faster1		108983	INDI 532 PL	Pulmón	I	17926546	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7637.12_faster1		110808	INDI 307 PL	Cáncer colorectal	IIIB	18031641	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
6850.9_faster1		108989	INDI 539 PL	Cáncer colorectal	II	18211342	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6858.11_faster1		10553	CRC 526 PL	Cáncer colorectal	IIIB	18336045	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7613.12_faster1		109126	INDI 855 PL	Cáncer colorectal	III	18343702	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
7542.3_faster1		110635	PANCA 101	Páncreas	II	18351665	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7011.6_faster1		109031	INDI 665 PL	Esofago	IIB	18412737	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7536.11_faster1		110695	PAPA 1348	Ovario	IIB	18417631	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7543.6_faster1		110650	PANCA 104	Páncreas	II	18443523	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7303.7_faster1	Si	109130	INDI 865 PL	Mama	IIB	18466940	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7610.11_faster1		10699	INDI 164 PL	Cáncer colorectal	I	18473786	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7590.7_faster1		109048	INDI 695 PL	Páncreas	III	18525122	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7742.6_faster1		111082	CRC 505 PL	Cáncer colorectal	IIIB	18541814	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7594.8_faster1		109145	INDI 907 PL	Esofago	II	18542868	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7586.9_faster1		109033	INDI 669 PL	Hígado	IIB	18602855	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7585.7_faster1		10737	INDI 208 PL	Hígado	III	18613650	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>2132 1)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >15777 2	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7010.4_faster1		10644	INDI 097 PL	Cáncer colorectal	III	18645760	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7563.3_faster1		109124	INDI 853 PL	Esófago	II	18770983	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7591.7_faster1		109076	INDI 745 PL	Páncreas	II	18782675	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7739.12_faster1		111058	CRC 467 PL	Cáncer colorectal	III	18793851	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo.
7639.8_faster1		110824	INDI 437 PL	Cáncer colorectal	I	18869016	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7564.5_faster1		10719	INDI 187 PL	Estómago	I	18873266	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7308.5_faster1		109062	INDI 717 PL	Mama	I	18970952	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7664.7_faster1		110943	INDI 523 PL	Cáncer colorectal	I	18978926	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6850.6_faster1		108966	INDI 498 PL	Cáncer colorectal	II	18997615	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7534.4_faster1		110672	PAP 950 PL	Ovario	III	19030714	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
7637.6_faster1		110802	INDI 299 PL	Cáncer colorectal	I	19165467	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7591.6_faster1		109056	INDI 706 PL	Pulmón	I	19176306	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7613.3_faster1		10751	INDI 223 PL	Cáncer colorectal	I	19229885	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7742.11_faster1		111087	CRC 511 PL	Cáncer colorectal	III	19303564	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7611.4_faster1		10704	INDI 170 PL	Cáncer colorectal	I	19410722	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7306.4_faster1		10599	INDI 051 PL	Mama	III	19496002	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7561.11_faster1		10778	INDI 267 PL	Esófago	II	19771902	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7536.5_faster1		110689	PAPA 1339	Ovario	I	19787879	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7640.9_faster1		110835	INDI 558 PL	Cáncer colorectal	I	19824684	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7739.7_faster1		111053	CRC 461 PL	Cáncer colorectal	I	19956732	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7665.11_faster1		110958	INDI 899 PL	Mama	I	19981298	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6851.8_faster1		109058	INDI 710 PL	Cáncer colorectal	III	20001862	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7592_combined.9_fast	Si	10824	INDI 342 PL	Pulmón	III	20199922	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6850.11_faster1		109037	INDI 675 PL	Cáncer colorectal	III	20230333	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7646.7_faster1		110883	INDI 630 PL	Mama	I	20320861	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7596.5_faster1		10601	INDI 053 PL	Mama	II	20810618	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7611.11_faster1		10726	INDI 195 PL	Cáncer colorectal	III	20853590	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
6850.7_faster1		108968	INDI 502 PL	Cáncer colorectal	III	20932649	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7013.4_faster1		109004	INDI 581 PL	Cáncer colorectal	II	20977458	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7639.5_faster1		110821	INDI 433 PL	Cáncer colorectal	II	21461355	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7586.3_faster1		108955	INDI 482 PL	Hígado	II	21477232	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6839_redo.5_faster1		109109	INDI 817 PL	Hígado	III	21545705	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
7602.9_faster1		10593	INDI 045 PL	Cáncer colorectal	III	21580012	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
7676.9_faster1		111020	INDI 794 PL	Mama	II	21787265	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidía	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7671.7_faster1		110993	INDI 761	PL Cáncer colorectal	II	21899955	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
7649.9_faster1		110915	INDI 697	PL Mama	II	21937982	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7662.9_faster1		110924	INDI 338	PL Cáncer colorectal	II	21995745	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7012.12_faster1		108944	INDI 466	PL Cáncer colorectal	II	22048167	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7549.3_faster1		10879	INDI 417	PL Pulmón	I	22199612	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7561.10_faster1		109111	INDI 824	PL Esofago	II	22217017	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7671.4_faster1		110989	INDI 746	PL Cáncer colorectal	III	22277590	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7549.8_faster1		108967	INDI 499	PL Pulmón	I	22290340	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7043.9_faster1		10547	CRC 504	PL Cáncer colorectal	III	22408133	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7670.4_faster1		110980	INDI 648	PL Cáncer colorectal	III	22510880	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7043.11_faster1		10549	CRC 512	PL Cáncer colorectal	II	22667843	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6835.5_faster1		110679	PAP 961	PL Ovario	III	22576074	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
7649.12_faster1		110918	INDI 714	PL Mama	III	22684049	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7662.5_faster1		110920	INDI 322	PL Cáncer colorectal	III	22726250	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6858.6_faster1		10544	CRC 497	PL Cáncer colorectal	III	22727295	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7014.6_faster1		10852	INDI 380	PL Cáncer colorectal	II	23010226	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
7010.7_faster1		10740	INDI 211	PL Cáncer colorectal	II	23031581	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7009.3_faster1		110627	PANC 762	F Páncreas	II	23155883	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7012.5_faster1		108942	INDI 464	PL Hígado	III	23250231	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
7013.11_faster1		10822	INDI 340	PL Cáncer colorectal	III	23297382	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7637.9_faster1		110805	INDI 304	PL Cáncer colorectal	I	23389735	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
7594.12_faster1		109149	INDI 913	PL Esofago	III	23543415	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7612.7_faster1		10741	INDI 212	PL Cáncer colorectal	III	23614346	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7010.10_faster1		108970	INDI 505	PL Pulmón	II	23634307	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7606.7_faster1	Si	10628	INDI 079	PL Hígado	II	23851041	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
7013.7_faster1		109017	INDI 625	PL Cáncer colorectal	II	23884864	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6837.5_faster1		108963	INDI 494	PL Pulmón	III	23965761	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7544.12_faster1		10560	INDI 005	PL Pulmón	I	23999311	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7542.6_faster1		110638	PANCA 101	Páncreas	II	24010534	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7594.7_faster1		109144	INDI 905	PL Esofago	II	24032028	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7562.8_faster1		109104	INDI 801	PL Estómago	I	24096871	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7645.9_faster1		110875	INDI 601	PL Mama	III	24221059	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7009.12_faster1		10583	INDI 034	PL Cáncer colorectal	III	24367937	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7014.7_faster1		10866	INDI 397	PL Cáncer colorectal	III	24491709	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidia	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7639.10_faster1		110826	INDI 444 PL	Cáncer colorectal	II	24690075	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7589.4_faster1		109046	INDI 693 PL	Pulmón	III	24743114	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7602.8_faster1		10592	INDI 044 PI	Cáncer colorectal	II	25416842	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7662.8_faster1		110923	INDI 329 PI	Cáncer colorectal	III	25554567	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7637.10_faster1		110806	INDI 305 PI	Cáncer colorectal	II	25620843	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7013.10_faster1		10809	INDI 320 PI	Cáncer colorectal	II	25848426	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6835.4_faster1		110671	PAP 949 PL	Ovario	III	26009990	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7610.3_faster1		10687	INDI 150 PL	Cáncer colorectal	II	26190880	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7663.10_faster1		110936	INDI 400 PI	Cáncer colorectal	II	26205126	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7013.3_faster1		108946	INDI 470 PL	Cáncer colorectal	III	26290647	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7678.3_faster1		111039	INDI 917 PL	Hígado	III	26418631	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7740.8_faster1		111064	CRC 476 PL	Cáncer colorectal	II	26527000	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7665.3_faster1		110949	INDI 670 PL	Cáncer colorectal	III	26759855	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6857.11_faster1		110662	PANCA 115	Páncreas	II	26760223	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
6839_redo.11_faster1		109018	INDI 626 PI	Cáncer colorectal	II	26767307	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7673.5_faster1		111012	INDI 788 PI	Cáncer colorectal	II	27075277	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6837.10_faster1		10665	INDI 125 PL	Esofago	II	27099980	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7535.10_faster1		110684	PAPA 1332	Ovario	I	27521236	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7011.10_faster1		108936	INDI 457 PL	Esofago	II	27665822	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
7677.5_faster1		111031	INDI 831 PL	Mama	I	27831412	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7537.4_faster1		110699	PAPA 1355	Ovario	III	27865616	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7638.3_faster1		110809	INDI 309 PI	Cáncer colorectal	II	27979944	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6838_redo.9_faster1		10747	INDI 219 PL	Hígado	III	28101753	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7566.3_faster1		10675	INDI 135 PL	Estómago	III	28195882	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
7640.4_faster1		110830	INDI 467 PI	Cáncer colorectal	II	28285870	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7561.8_faster1		109093	INDI 784 PL	Estómago	I	28355787	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7602.10_faster1		10594	INDI 046 PL	Cáncer colorectal	II	28577142	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
7041.6_faster1		109022	INDI 640 PI	Cáncer colorectal	II	28800336	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7567.5_faster1		10884	INDI 440 PL	Esofago	II	29087757	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
6851.9_faster1		109025	INDI 647 PL	Cáncer colorectal	III	29099826	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7644.5_faster1		110866	INDI 631 PI	Cáncer colorectal	II	29183100	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7042.10_faster1		10532	CRC 458 PL	Cáncer colorectal	II	29493266	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7609.6_faster1		10663	INDI 123 PL	Cáncer colorectal	II	29592186	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7593.5_faster1		10837	INDI 360 PL	Pulmón	II	29802114	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidía	AFP +(>21321)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >157772	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7011.5_faster1		109029	INDI 663 PL	Esofago	II	30466055	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
7677.6_faster1		111032	INDI 832 PL	Mama	II	31310565	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7041.9_faster1		109026	INDI 657 PL	Cáncer colorectal	II	31653547	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
6857.3_faster1		109063	INDI 720 PL	Cáncer colorectal	III	31915897	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7010.6_faster1		10723	INDI 191 PL	Cáncer colorectal	I	32107486	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
7542.5_faster1		110637	PANCA 101	Páncreas	III	32393583	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
7592_combined.8_faste	Si	10819	INDI 336 PL	Pulmón	III	32529369	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7586.8_faster1		109028	INDI 661 PL	Hígado	III	32614452	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7560.3_faster1		108979	INDI 522 PL	Pulmón	I	32694027	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7667.12_faster1		110977	INDI 716 PL	Cáncer colorectal	III	32862529	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6851.7_faster1		109054	INDI 702 PL	Pulmón	II	33124065	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7673.9_faster1		111015	INDI 808 PL	Cáncer colorectal	III	33215174	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7640.11_faster1		110837	INDI 562 PL	Cáncer colorectal	I	33273561	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
7566.12_faster1		10642	INDI 095 PL	Estómago	II	33345327	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6838_redo.7_faster1		10714	INDI 182 PL	Hígado	III	33731393	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
7563.9_faster1		109131	INDI 867 PL	Esofago	II	33771332	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
7664.8_faster1		110944	INDI 525 PL	Cáncer colorectal	I	33945588	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7589.11_faster1		10843	INDI 366 PL	Páncreas	II	33972894	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7759.10_faster1	Si	10669	INDI 129 PL	Hígado	II	34138426	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7564.3_faster1		10716	INDI 184 PL	Esofago	II	34571164	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
7560.5_faster1		108986	INDI 535 PL	Pulmón	I	35034507	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7646.4_faster1		110879	INDI 607 PL	Mama	II	35885421	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7592_combined.3_faste	Si	10868	INDI 403 PL	Pulmón	III	35927206	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7742.12_faster1		111088	CRC 513 PL	Cáncer colorectal	II	36090588	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7594.9_faster1		109146	INDI 908 PL	Esofago	II	36616898	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
7548.3_faster1		10779	INDI 269 PL	Pulmón	III	36802049	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7649.11_faster1		110917	INDI 712 PL	Mama	I	37318457	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7585.6_faster1		10734	INDI 205 PL	Hígado	III	37490440	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
7042.12_faster1		10535	CRC 468 PL	Cáncer colorectal	III	38370073	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7014.5_faster1		10851	INDI 377 PL	Cáncer colorectal	II	38574612	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7566.5_faster1		10678	INDI 139 PL	Estómago	III	38605637	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
7567.3_faster1		10649	INDI 103 PL	Estómago	II	39168812	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7562.12_faster1		109123	INDI 850 PL	Esofago	II	39489197	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7740.4_faster1		111060	CRC 472 PL	Cáncer colorectal	II	39783916	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 3.

Nombre Único	Repeticiones	ID del Sujeto	Muestra Na	Tipo de Cáncer	Etapa	Cobertura	Aneuploidía	AFP +(>2132 1)	CA-125 (577 U/ml)	CA 15-3 +(>98 U/ml)	CA19-9 (U/ml) + >92	CEA (pg/ml) >7507	HGF (pg/ml) +>899	OPN (pg/ml) + >15777 2	TIMP-1 (pg/ml) + > 176989	Mut+
7676.7_faster1		111028	INDI 837 PL	Cáncer colorectal	II	41486671	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7563.5_faster1		10697	INDI 162 PL	Estómago	III	41846036	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
6837.3_faster1		10769	INDI 252 PL	Pulmón	II	41868738	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7589.9_faster1		109142	INDI 893 PL	Páncreas	II	42034627	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
7596.6_faster1		10602	INDI 054 PL	Mama	II	43241792	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7584.3_faster1		10626	INDI 077 PL	Hígado	II	43439264	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
7612.12_faster1		10750	INDI 222 PL	Cáncer colorectal	II	44049554	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7541.3_faster1		110623	PANC 677 F	Páncreas	II	44382768	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7672.6_faster1		111006	INDI 777 PL	Cáncer colorectal	II	44818555	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7671.9_faster1		110995	INDI 765 PL	Cáncer colorectal	I	45084409	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
7012.10_faster1		10801	INDI 310 PL	Cáncer colorectal	II	45238888	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
7642.6_faster1		110842	INDI 582 PL	Cáncer colorectal	II	45318338	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7739.4_faster1		111050	CRC 456 PL	Cáncer colorectal	I	45555883	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7645.3_faster1		110869	INDI 578 PL	Mama	I	46297286	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7643.11_faster1		110857	INDI 618 PL	Cáncer colorectal	III	46621165	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7593.9_faster1		10848	INDI 372 PL	Pulmón	II	47063234	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7678.8_faster1		111044	INDI 923 PL	Esofago	I	48092734	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7609.3_faster1		10653	INDI 109 PL	Cáncer colorectal	III	48226837	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7537.6_faster1	Si	109152	LCR 812 PL	Páncreas	II	51896117	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
7547.4_faster1		10752	INDI 224 PL	Pulmón	III	51931089	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
7603.3_faster1	Si	10638	INDI 090 PL	Cáncer colorectal	II	52478584	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7567.4_faster1		108951	INDI 476 PL	Esofago	II	52566550	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
7590.12_faster1		109073	INDI 740 PL	Páncreas	II	53237733	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7644.6_faster1		110867	INDI 632 PL	Cáncer colorectal	II	55764474	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7009.4_faster1		110628	PANC 765 F	Páncreas	II	56998190	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
7591.3_faster1		109074	INDI 741 PL	Páncreas	III	57886079	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
7666.3_faster1		110967	INDI 902 PL	Mama	III	59817502	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
7613.4_faster1		10753	INDI 225 PL	Cáncer colorectal	I	68078206	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo

REIVINDICACIONES

1. Un método *in vitro* de prueba para la presencia de aneuploidía en un genoma de un mamífero que comprende:

    a) amplificar secuencias cromosómicas en una muestra de ADN con un par individual de cebadores complementarios a las secuencias cromosómicas para formar amplicones, en donde el par de cebadores comprende un cebador directo que comprende una secuencia de cebador universal (UPS) y una secuencia de amplificación y un cebador inverso que comprende una secuencia de cebador universal (UPS) y una secuencia de amplificación,
    en donde el par de cebadores amplifica de 50.000 a 1.000.000 de amplicones únicos que comprenden elementos de nucleótidos intercalados cortos (SINE), en donde dichos amplicones tienen un tamaño promedio de 10-110 pares de bases, y
    en donde los amplicones comprenden secuencias de cromosomas diferentes;
    b) determinar la secuencia de ácido nucleico de los amplicones para generar secuencias de amplicón;
    c) mapear las secuencias de amplicón a un genoma de referencia;
    d) dividir las secuencias de amplicón en intervalos genómicos que comprenden 100.000 a 125.000.000 nucleótidos;
    e) cuantificar conteos de lectura para las secuencias de amplicón mapeadas a los intervalos genómicos;
    f) agrupar los intervalos genómicos en agrupamientos; y
    g) comparar los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en los intervalos genómicos en un agrupamiento con los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en intervalos genómicos en uno o más agrupamientos diferentes;
    probando de esa manera la presencia de aneuploidía en el genoma del mamífero,

    en donde la presencia de aneuploidía en el genoma de un mamífero se

identifica cuando los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en los intervalos genómicos en una pluralidad de agrupamientos en un brazo de cromosoma están fuera de un límite esperado para los conteos de lectura de las secuencias de amplicón en los intervalos genómicos en uno o más agrupamientos diferentes,

en donde el método detecta aneuploidía en una muestra que comprende de 3 picogramos a 500 picogramos de ADN.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el par de cebadores amplifica de 200.000 a 1.000.000 de amplicones únicos.

3. El método de la reivindicación 1, en donde el par de cebadores amplifica de 300.000 a 1.000.000 de amplicones únicos.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la muestra de ADN es una muestra biológica de un sujeto.

5. El método de la reivindicación 4, en donde la muestra de ADN comprende una muestra líquida.

6. El método de la reivindicación 4, en donde la muestra de ADN comprende una muestra de sangre, una muestra de plasma, una muestra de suero, o una muestra de tejido.

7. El método de la reivindicación 4, en donde la muestra de ADN comprende ADN sin células.

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el mamífero es un humano.

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el par de cebadores comprende un primer cebador con 90% o más, 95% o más, 96% o más, 97% o más, 98% o más, o 99% o más de identidad a SEQ ID NO: 1 y un segundo cebador con 90% o más, 95% o más, 96% o más, 97% o más, 98% o más, o 99% o más de identidad a SEQ ID NO: 10.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde cada

agrupamiento comprende doscientos intervalos genómicos.

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde probar la presencia de aneuploidía comprende aprendizaje de máquina supervisado.

12. El método de la reivindicación 11, en donde el aprendizaje de máquina supervisado emplea un modelo de máquina de vector de soporte.

13. Un par de cebadores para la amplificación de amplicones de una muestra de ADN que comprende un primer cebador que comprende una secuencia que es 90% o más idéntica a la SEQ ID NO: 1 y un segundo cebador que comprende una secuencia que es 90% o más idéntica a la SEQ ID NO: 10.

14. El par de cebadores de la reivindicación 13, en donde la secuencia del primer cebador es 95% o más idéntica a la SEQ ID NO: 1.

15. El par de cebadores de la reivindicación 13, en donde la secuencia del primer cebador es o comprende una secuencia que es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 1.

16. El par de cebadores de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 en donde la secuencia del segundo cebador es 95% o más idéntica a la SEQ ID NO: 10.

17. El par de cebadores de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde la secuencia del segundo cebador es o comprende una secuencia que es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 10.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0017009
Recibo: 25-173309
Fecha: 11/08/2025

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 1146526
CUS: 1693580644

Patente PCT
MÉTODO IN VITRO PARA LA DETECCIÓN DE ANEUPLOIDÍA EN UN GENOMA DE MAMÍFERO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	$ 225,000	$ 225,000
		TOTAL			$ 225,000

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia
Web: www.sic.gov.co e-mail:contactenos@sic.gov.co Conmutador:(571)5870000 Contact Center: (571)5920400