



**Universitat**  
de les Illes Balears

Departamento de Biología y Ciencias de la Salud

**TESIS DOCTORAL**  
**2015**

**BASES GENÉTICAS DE LA ENFERMEDAD  
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

**Volumen III**

**David Blanquer Escribano (*doctorando*)**

Licenciado en Medicina.  
Médico Especialista en Neumología

Programa de Doctorado: MEDICINA Y CIENCIAS BÁSICAS





**Universitat**  
de les Illes Balears

Departamento de Biología y Ciencias de la Salud

**TESIS DOCTORAL**

**BASES GENÉTICAS DE LA ENFERMEDAD  
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.**

Presentada por:

**DAVID BLANQUER ESCRIBANO**

Licenciado en Medicina

Médico Especialista en Neumología

Dirigida por:

Prof. Dr. D. DANIEL BACHILLER PÉREZ

Ponente:

Prof. Dr. D. JOSEP TUR MARÍ

Para Dr. por la Universitat de les Illes Balears





## **Universitat de les Illes Balears**

Yo,

Dr. Daniel Bachiller Pérez, del Programa de Desarrollo y Regeneración de la Fundación Caubet-CIMERA (Centro Internacional de Medicina Respiratoria Avanzada) de las Islas Baleares, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

DECLARO:

Que la tesis doctoral que lleva por título “Bases genéticas de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica”, presentada por David Blanquer Escribano para la obtención del título de doctor, ha sido dirigida bajo mi supervisión y que cumple con los requisitos necesarios para optar al título de Doctor Internacional.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Palma de Mallorca, 11 de octubre de 2015



## ÍNDICE VOLUMEN III

<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	9
<b>ANEXOS</b> .....	45
Anexo 1. Consentimiento informado.....	47
Anexo 2. Relación de los grupos de genes de las vías moleculares expresadas diferencialmente en las muestras de tejido pulmonar de los pacientes EPOC del biobanco con lista de genes de las mismas.....	55
Anexo 3. Protocolos del Biobanco de Tejido Pulmonar del Hospital de Son Dureta.....	104
Anexo 4. Evolución, ampliación y perfeccionamiento de los actuales protocolos de la Plataforma Red de Biobancos de Tejido Pulmonar (Meritxel Arqué).....	113
Anexo 5. Fase de trabajo de la plataforma de la Red de Biobancos de Tejido Pulmonar...	120





# **BIBLIOGRAFÍA**



1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349(9064):1498–1504.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532–555.
3. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523–532.
4. Bossé Y. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: a succinct review, future avenues and prospective clinical applications. *Pharmacogenomics*. 2009;10(4):655–667.
5. Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet*. 2010;19(3):526–534.
6. Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, et al. Replicating genotype- phenotype associations. *Nature*. 2007;447(7145):655–660.
7. Hu G, Yao W, Zhou Y, et al. Meta- and pooled analyses of the effect of glutathione S-transferase M1 and T1 deficiency on chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(12):1474–1481.
8. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(7):618–631.
9. Zhan P, Wang J, Wei SZ, et al. TNF-308 gene polymorphism is associated with COPD risk among Asians: meta-analysis of data for 6,118 subjects. *Mol Biol Rep*. 2011;38(1):219–227.
10. Zhang S, Wang C, Xi B, Li X. Association between the tumour necrosis factor-alpha-308G/A polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease: an update. *Respirology*. 2011;16(1):107–115.
11. Gingo MR, Silveira LJ, Miller YE, et al. Tumour necrosis factor gene polymorphisms are associated with COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(5): 1005–1012.
12. Obeidat M, Wain LV, Shrine N, et al. A comprehensive evaluation of potential lung function associated genes in the SpiroMeta general population sample. *PLoS One*. 2011;6(5):e19382.
13. Hong X, Zhou H, Tsai HJ, et al. Cysteinyl leukotriene receptor 1 gene variation and risk of asthma. *Eur Respir J*. 2009;33(1):42–48.
14. Hosgood HD 3rd, Menashe I, He X, Chanock S, Lan Q. PTEN identified as important risk factor of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2009;103(12):1866–1870.
15. Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet*. 2009;5(3):e1000421.
16. Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet*. 2008;40(5):616–622.
17. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung

cancer and peripheral arterial disease. *Nature*. 2008;452(7187):638–642.

18. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 2008;452(7187):633–637.
19. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet*. 2010;42(3):200–202.
20. Cho MH, Castaldi PJ, Wan ES, et al. A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13. *Hum Mol Genet*. 2012;21(4):947–957.
21. Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Surakka I, et al. Sequence variants at CHRN3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nat Genet*. 2010;42(5):448–453.
22. Timofeeva MN, McKay JD, Smith GD, et al. Genetic polymorphisms in 15q25 and 19q13 loci, cotinine levels, and risk of lung cancer in EPIC. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(10):2250–2261.
23. Keskitalo K, Broms U, Heliövaara M, et al. Association of serum cotinine level with a cluster of three nicotinic acetylcholine receptor genes (CHRNA3/CHRNA5/CHRN4) on chromosome 15. *Hum Mol Genet*. 2009;18(20):4007–4012.  
*International Journal of COPD* 2012:7
24. Liu JZ, Tozzi F, Waterworth DM, et al. Meta-analysis and imputation refines the association of 15q25 with smoking quantity. *Nat Genet*. 2010;42(5):436–440.
25. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet*. 2010;42(5):441–447.
26. Pillai SG, Kong X, Edwards LD, et al. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(12):1498–1505.
27. Wang Y, Broderick P, Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Role of 5p15.33 (TERT-CLPTM1L), 6p21.33 and 15q25.1 (CHRNA5-CHRNA3) variation and lung cancer risk in never-smokers. *Carcinogenesis*. 2010;31(2):234–238.
28. Spitz MR, Amos CI, Dong Q, Lin J, Wu X. The CHRNA5-A3 region on chromosome 15q24-25.1 is a risk factor both for nicotine dependence and for lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(21):1552–1556.
29. Landi MT, Chatterjee N, Yu K, et al. A genome-wide association study of lung cancer identifies a region of chromosome 5p15 associated with risk for adenocarcinoma. *Am J Hum Genet*. 2009;85(5):679–691.
30. Chappell SL, Daly L, Lotya J, et al. The role of IREB2 and transforming growth factor beta-1 genetic variants in COPD: a replication case-control study. *BMC Med Genet*. 2011;12:24.
31. Saccone NL, Culverhouse RC, Schwantes-An TH, et al. Multiple independent loci at chromosome 15q25.1 affect smoking quantity: a meta-analysis and comparison with lung cancer and COPD. *PLoS Genet*. Aug 2010;6(8):e1001053.
32. Broderick P, Wang Y, Vijaykrishnan J, et al. Deciphering the impact of common genetic variation on lung cancer risk: a genome-wide association study. *Cancer Res*. 2009;69(16):6633–

6641.

33. Wang JC, Cruchaga C, Saccone NL, et al. Risk for nicotine dependence and lung cancer is conferred by mRNA expression levels and amino acid change in *CHRNA5*. *Hum Mol Genet.* 2009;18(16): 3125–3135.
34. Wang JC, Gruzca R, Cruchaga C, et al. Genetic variation in the *CHRNA5* gene affects mRNA levels and is associated with risk for alcohol dependence. *Mol Psychiatry.* 2009;14(5):501–510.
35. Falvella FS, Galvan A, Frullanti E, et al. Transcription deregulation at the 15q25 locus in association with lung adenocarcinoma risk. *Clin Cancer Res.* 2009;15(5):1837–1842.
36. Qiu W, Cho MH, Riley JH, et al. Genetics of sputum gene expression in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2011;6(9): e24395.
37. Wilk JB, Walter RE, Laramie JM, Gottlieb DJ, O'Connor GT. Framingham Heart Study genome-wide association: results for pulmonary function measures. *BMC Med Genet.* 2007;8 Suppl 1:S8.
38. Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ, et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study. *PLoS Genet.* 2009;5(3):e1000429.
39. Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB, et al. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. *Nat Genet.* 2010;42(1):45–52.
40. Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet.* 2010; 42(1):36–44.
41. Soler Artigas M, Loth DW, Wain LV, et al. Genome-wide association and large-scale follow up identifies 16 new loci influencing lung function. *Nat Genet.* 2011;43(11):1082–1090.
42. Imboden M, Bouzigon E, Curjuric I, et al. Genome-wide association study of lung function decline in adults with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1218–1228.
43. Kong X, Cho MH, Anderson W, et al. Genome-wide association study identifies *BICD1* as a susceptibility gene for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(1):43–49.
44. Wan ES, Cho MH, Boutaoui N, et al. Genome-wide association analysis of body mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45(2):304–310.
45. Silverman EK, Vestbo J, Agusti A, et al. Opportunities and challenges in the genetics of COPD 2010: an International COPD Genetics Conference report. *COPD.* 2011;8(2):121–135.
46. Bossé Y, Sin D, Laviolette M, et al. Hypothesis-driven research on genomic data derived from a large scale lung eQTL mapping study. *Webmed Central Lung.* 2010;1(9):WMC00724.
47. DeMeo DL, Mariani T, Bhattacharya S, et al. Integration of genomic and genetic approaches implicates *IREB2* as a COPD susceptibility gene. *Am J Hum Genet.* 2009;85(4):493–502.
48. Brehm JM, Hagiwara K, Tesfaigzi Y, et al. Identification of *FGF7* as a novel susceptibility locus for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2011;66(12):1085–1090.
49. Bossé Y. Highlights from the latest articles in chronic obstructive pulmonary disease genetics. *Per Med.* 2012;9(2):181–184.

50. Rao DC. Genetic dissection of complex traits: an overview. *Adv Genet.* 2001;42:13–34.
51. Poller W, Barth J, Voss B. Detection of an alteration of the alpha 2-macroglobulin gene in a patient with chronic lung disease and serum alpha 2-macroglobulin deficiency. *Hum Genet.* 1989;83(1):93–96.
52. Siedlinski M, Boezen HM, Boer JM, Smit HA, Postma DS. ABCC1 polymorphisms contribute to level and decline of lung function in two population-based cohorts. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(9): 675–684.
53. Budulac SE, Postma DS, Hiemstra PS, et al. Multidrug resistance- associated protein-1 (MRP1) genetic variants, MRP1 protein levels and severity of COPD. *Respir Res.* 2010;11:60.
54. Dogan OT, Katrancioğlu N, Karahan O, Sanli GC, Zorlu A, Manduz S. Frequency of the mdr-1 C T gene polymorphism in patients with COPD. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(11):1115–1117.
55. Busquets X, MacFarlane NG, Heine-Suner D, et al. Angiotensin- converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007; 2(3):329–334.
56. Pabst S, Theis B, Gillissen A, et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Med Res.* 2009;14 Suppl 4:177–181.
57. Ahsan A, Ram R, Baig MA, Pasha MA. ACE I allele and eNOS G allele crosstalk may have a role in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Biochem.* 2004;37(11):1037–1040.
58. Hopkinson NS, Nickol AH, Payne J, et al. Angiotensin converting enzyme genotype and strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):395–399.
59. Tkacova R, Joppa P, Stancak B, Salagovic J, Misikova S, Kalina I. The link between angiotensin-converting enzyme genotype and pulmonary artery pressure in patients with COPD. *Wien Klin Wochenschr.* 2005; 117(5–6):210–214.
60. Zhang X, Wang C, Dai H, Lin Y, Zhang J. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and exercise performance in patients with COPD. *Respirology.* 2008;13(5): 683–688.
61. Lee J, Nordestgaard BG, Dahl M. Elevated ACE activity is not associated with asthma, COPD, and COPD co-morbidity. *Respir Med.* 2009;103(9):1286–1292.
62. Yildiz P, Oflaz H, Cine N, Erginel-Unaltuna N, Erzenin F, Yilmaz V. Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase enzyme associated with pulmonary hypertension in patients with COPD. *Respir Med.* 2003;97(12):1282–1288.
63. Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, et al. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(5):757–760.
64. Simpson A, Maniatis N, Jury F, et al. Polymorphisms in a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) predict impaired early-life lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(1):55–60.
65. van Diemen CC, Postma DS, Vonk JM, Bruinenberg M, Schouten JP, Boezen HM. A disintegrin and metalloprotease 33 polymorphisms and lung function decline in the general population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(3):329–333.

66. Sadeghnejad A, Ohar JA, Zheng SL, et al. Adam33 polymorphisms are associated with COPD and lung function in long-term tobacco smokers. *Respir Res.* 2009;10:21.
67. Wang X, Li L, Xiao J, et al. Association of ADAM33 gene polymorphisms with COPD in a northeastern Chinese population. *BMC Med Genet.* 2009;10:132.
68. Schedel M, Depner M, Schoen C, et al. The role of polymorphisms in ADAM33, a disintegrin and metalloprotease 33, in childhood asthma and lung function in two German populations. *Respir Res.* 2006;7:91.
69. van Diemen CC, Postma DS, Aulchenko YS, et al. Novel strategy to identify genetic risk factors for COPD severity: a genetic isolate. *Eur Respir J.* 2010;35(4):768–775.
70. Pabst S, Pizarro Touron C, Gillissen A, et al. ADAM33 gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Med Res.* 2009;14 Suppl 4:182–186.
71. Hegab AE, Sakamoto T, Saitoh W, et al. Polymorphisms of IL4, IL13, and ADRB2 genes in COPD. *Chest.* 2004;126(6):1832–1839.
72. Ho LI, Harn HJ, Chen CJ, Tsai NM. Polymorphism of the beta(2)-adrenoceptor in COPD in Chinese subjects. *Chest.* 2001;120(5):1493–1499.
73. Joos L, Weir TD, Connett JE, et al. Polymorphisms in the beta2 adrenergic receptor and bronchodilator response, bronchial hyperresponsiveness, and rate of decline in lung function in smokers. *Thorax.* 2003;58(8): 703–707.
74. Kim WJ, Oh YM, Sung J, et al. CT scanning-based phenotypes vary with ADRB2 polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2009;103(1):98–103.
75. Vacca G, Schwabe K, Duck R, et al. Polymorphisms of the beta2 adrenoreceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2009;3(1):3–10.
76. Papatheodorou A, Makrythanasis P, Kaliakatsos M, et al. Development of novel microarray methodology for the study of mutations in the SERPINA1 and ADRB2 genes – their association with obstructive pulmonary disease and disseminated bronchiectasis in Greek patients. *Clin Biochem.* 2010;43(1–2):43–50.
77. Kim WJ, Hoffman E, Reilly J, et al. Association of COPD candidate genes with computed tomography emphysema and airway phenotypes in severe COPD. *Eur Respir J.* 2011;37(1):39–43.
78. Matheson MC, Ellis JA, Raven J, Johns DP, Walters EH, Abramson MJ. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults. *J Hum Genet.* 2006;51(11):943–951.
79. Leung TF, Chan IH, Wong GW, et al. Association between candidate genes and lung function growth in Chinese asthmatic children. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(10):1480–1486.
80. Turner SW, Khoo SK, Laing IA, et al. Beta2 adrenoreceptor Arg16Gly polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(7):1043–1048.
81. Summerhill E, Leavitt SA, Gidley H, Parry R, Solway J, Ober C. Beta(2)-adrenergic receptor Arg16/Arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma, in the Hutterites. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):599–602.

82. Silverman EK, Kwiatkowski DJ, Sylvia JS, et al. Family-based association analysis of beta2-adrenergic receptor polymorphisms in the childhood asthma management program. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(5):870–876.
83. Brogger J, Steen VM, Eiken HG, Gulsvik A, Bakke P. Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and EPHX1. *Eur Respir J.* 2006;27(4):682–688.
84. Holloway JW, Barton SJ, Holgate ST, Rose-Zerilli MJ, Sayers I. The role of LTA4H and ALOX5AP polymorphism in asthma and allergy susceptibility. *Allergy.* 2008;63(8):1046–1053.
85. Ning Y, Ying B, Han S, Wang B, Wang X, Wen F. Polymorphisms of aquaporin5 gene in chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population. *Swiss Med Wkly.* 2008;138(39–40):573–578.
86. Hansel NN, Sidhaye V, Rafaels NM, et al. Aquaporin 5 polymorphisms and rate of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2010;5(12):e14226.
87. Sata M, Takabatake N, Inoue S, et al. Intronic single-nucleotide polymorphisms in Bcl-2 are associated with chronic obstructive pulmonary disease severity. *Respirology.* 2007;12(1):34–41.
88. Hopkinson NS, Eleftheriou KI, Payne J, et al.  $\rho/\rho$  Homozygosity of the bradykinin receptor gene polymorphism is associated with reduced fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):912–917.
89. Smith AK, Lange LA, Ampleford EJ, Meyers DA, Bleecker ER, Howard TD. Association of polymorphisms in CASP10 and CASP8 with FEV(1)/FVC and bronchial hyperresponsiveness in ethnically diverse asthmatics. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(11): 1738–1744.
90. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Tselousova OS, Zagidullin SZ, Viktorova TV. Polymorphism of the genes for antioxidant defense enzymes and their association with the development of chronic obstructive pulmonary disease in the population of Bashkortostan. *Genetika.* 2009;45(7):967–976. Russian.
91. Young RP, Hopkins R, Black PN, et al. Functional variants of anti-oxidant genes in smokers with COPD and in those with normal lung function. *Thorax.* 2006;61(5):394–399.
92. Mak JC, Ho SP, Yu WC, et al. Polymorphisms and functional activity in superoxide dismutase and catalase genes in smokers with COPD. *Eur Respir J.* 2007;30(4):684–690.
93. Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, et al. Functional single nucleotide polymorphisms of the CCL5 gene and nonemphysematous phenotype in COPD patients. *Eur Respir J.* 2008;32(2):372–378.
94. Al-Abdulhadi SA, Al-Rabia MW. Association and preferential transmission of the CCR2V64I polymorphism with absence of asthma in high-risk families. *Saudi Med J.* 2008;29(12):1711–1718.
95. Zhou H, Alexis NE, Almond M, et al. Influence of C-159T SNP of the CD14 gene promoter on lung function in smokers. *Respir Med.* 2009;103(9):1358–1365.
96. LeVan TD, Von Essen S, Romberger DJ, et al. Polymorphisms in the CD14 gene associated with pulmonary function in farmers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(7):773–779.
97. Liu Y, Liang WB, Gao LB, Wang YY, Zhang L. Association of CD40-1C/T polymorphism in the 5'-untranslated region and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chim Acta.* 2009;408(1–



2):56–59.

98. Zhang XZ, Pare PD, Sandford AJ. PMN degranulation in relation to CD63 expression and genetic polymorphisms in healthy individuals and COPD patients. *Int J Mol Med*. 2007;19(5):817–822.

99. Liu Y, Liang WB, Gao LB, et al. CTLA4 and CD86 gene polymorphisms and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Immunol*. 2010;71(11):1141–1146.

100. Takabatake N, Toriyama S, Igarashi A, et al. A novel polymorphism in CDC6 is associated with the decline in lung function of ex-smokers in COPD. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;381(4):554–559.

101. Lee YL, Chen W, Tsai WK, et al. Polymorphisms of p53 and p21 genes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Lab Clin Med*. 2006; 147(5):228–233.

102. Bombieri C, Benetazzo M, Saccomani A, et al. Complete mutational screening of the CFTR gene in 120 patients with pulmonary disease. *Hum Genet*. 1998;103(6):718–722.

103. Dumur V, Lafitte JJ, Gervais R, et al. Abnormal distribution of cystic fibrosis delta F508 allele in adults with chronic bronchial hypersecretion. *Lancet*. 1990;335(8701):1340.

104. Gervais R, Lafitte JJ, Dumur V, et al. Sweat chloride and delta F508 mutation in chronic bronchitis or bronchiectasis. *Lancet*. 1993; 342(8877):997.

105. Pignatti PF, Bombieri C, Benetazzo M, et al. CFTR gene variant IVS8-5T in disseminated bronchiectasis. *Am J Hum Genet*. 1996; 58(4):889–892.

106. Poller W, Faber JP, Scholz S, Olek K, Muller KM. Sequence analysis of the cystic fibrosis gene in patients with disseminated bronchiectatic lung disease. Application in the identification of a cystic fibrosis patient with atypical clinical course. *Klin Wochenschr*. 1991;69(14): 657–663. *International Journal of COPD* 2012:7

107. Tzetzis M, Efthymiadou A, Strofalis S, et al. CFTR gene mutations – including three novel nucleotide substitutions – and haplotype background in patients with asthma, disseminated bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Genet*. 2001;108(3): 216–221.

108. Stankovic M, Nikolic A, Divac A, et al. The CFTR M470V gene variant as a potential modifier of COPD severity: study of Serbian population. *Genet Test*. 2008;12(3):357–362.

109. Artlich A, Boysen A, Bunge S, Entzian P, Schlaak M, Schwinger E. Common CFTR mutations are not likely to predispose to chronic bronchitis in northern Germany. *Hum Genet*. 1995;95(2): 226–228.

110. Gasparini P, Savoia A, Luisetti M, Peona V, Pignatti PF. The cystic fibrosis gene is not likely to be involved in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1990;2(3):297–299.

111. Ober C, Tan Z, Sun Y, et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. *N Engl J Med*. 2008; 358(16):1682–1691.

112. Lambrechts D, Buyschaert I, Zanen P, et al. The 15q24/25 susceptibility variant for lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease is associated with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(5):486–493.

113. Young RP, Hopkins RJ, Hay BA, Epton MJ, Black PN, Gamble GD. Lung cancer gene associated with COPD: triple whammy or possible confounding effect? *Eur Respir J*. 2008;32(5):1158–1164.
114. Hegab AE, Sakamoto T, Uchida Y, et al. CLCA1 gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Genet*. 2004; 41(3):e27.
115. Kim KM, Park SH, Kim JS, et al. Polymorphisms in the type IV collagen alpha3 gene and the risk of COPD. *Eur Respir J*. 2008; 32(1):35–41.
116. Sunyer J, Pistelli R, Plana E, et al. Systemic inflammation, genetic susceptibility and lung function. *Eur Respir J*. 2008;32(1): 92–97.
117. van Durme YM, Verhamme KM, Aarnoudse AJ, et al. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(5): 375–382.
118. Yanbaeva DG, Dentener MA, Spruit MA, et al. IL6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2009;10:23.
119. Dahl M, Vestbo J, Zacho J, Lange P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C reactive protein and chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomisation approach. *Thorax*. 2011;66(3):197–204.
120. Shen M, Vermeulen R, Chapman RS, et al. A report of cytokine polymorphisms and COPD risk in Xuan Wei, China. *Int J Hyg Environ Health*. 2008;211(3–4):352–356.
121. He JQ, Shumansky K, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD, Sandford AJ. Association of genetic variations in the CSF2 and CSF3 genes with lung function in smoking-induced COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(1):25–34.
122. Zhu G, Agusti A, Gulsvik A, et al. CTLA4 gene polymorphisms are associated with chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 2009;34(3): 598–604.
123. Wood AM, Newby PR, Gough SC, Stockley RA. CTLA4 polymorphisms and COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(2):457–458. 124. Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, et al. Common functional polymorphisms in the cathepsin S promoter in Japanese subjects: possible contribution to pulmonary emphysema. *Respirology*. 2008; 13(4):498–504.
124. Minematsu N, Nakamura H, Furuuchi M, et al. Common functional polymorphisms in the cathepsin S promoter in Japanese subjects: possible contribution to pulmonary emphysema. *Respirology*. 2008; 13(4):498–504.
125. Vibhuti A, Arif E, Mishra A, et al. CYP1A1, CYP1A2 and CYBA gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD. *Clin Chim Acta*. 2010;411(7–8):474–480.
126. Cantlay AM, Lamb D, Gillooly M, et al. Association between the CYP1A1 gene polymorphism and susceptibility to emphysema and lung cancer. *Clin Mol Pathol*. 1995;48(4):M210–M214.
127. KorytinaGF, YanbaevaDG, BabenkovalI, EtkinaEI, VictorovaTV. Genetic polymorphisms in the cytochromes P-450 (1A1, 2E1), microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1, T1, and P1 genes, and their relationship with chronic bronchitis and relapsing pneumonia in children. *J Mol Med*. 2005;83(9): 700–710.
128. Cheng SL, Yu CJ, Yang PC. Genetic polymorphisms of cytochrome p450 and matrix

metalloproteinase in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Genet.* 2009;47(7-8):591-601.

129. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Kochetova OV, Zagidullin SZ, Viktorova TV. Association of cytochrome P450 genes polymorphisms (CYP1A1 and CYP1A2) with the development of chronic obstructive pulmonary disease in Bashkortostan. *Mol Biol (Mosk).* 2008; 42(1):32-41. Russian.

130. Budhi A, Hiyama K, Isobe T, et al. Genetic susceptibility for emphysematous changes of the lung in Japanese. *Int J Mol Med.* 2003; 11(3):321-329.

131. Uslu A, Ogus C, Ozdemir T, Bilgen T, Tosun O, Keser I. The effect of CYP1A2 gene polymorphisms on theophylline metabolism and chronic obstructive pulmonary disease in Turkish patients. *BMB Rep.* 2010;43(8):530-534.

132. Arif E, Vibhuti A, Alam P, et al. Association of CYP2E1 and NAT2 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chim Acta.* 2007;382(1-2):37-42.

133. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Viktorova TV. The CYP1B1 and CYP2F1 genes polymorphisms frequency in three ethnic groups of Bashkortostan and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Mol Biol (Mosk).* 2010;44(1):33-41. Russian.

134. Seo T, Pahwa P, McDuffie HH, et al. Association between cytochrome P450 3A5 polymorphism and the lung function in Saskatchewan grain workers. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(6):487-493.

135. Hu RC, Xu YJ, Zhang ZX, Ni W, Chen SX. Correlation of HDEFB1 polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Chinese Han population. *Chin Med J (Engl).* 2004;117(11): 1637-1641.

136. Matsushita I, Hasegawa K, Nakata K, Yasuda K, Tokunaga K, Keicho N. Genetic variants of human beta-defensin-1 and chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;291(1): 17-22.

137. Hersh CP, DeMeo DL, Raby BA, et al. Genetic linkage and association analysis of COPD-related traits on chromosome 8p. *COPD.* 2006; 3(4):189-194.

138. Janssens W, Nuytten H, Dupont LJ, et al. Genomic copy number determines functional expression of {beta}-defensin 2 in airway epithelial cells and associates with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(2):163-169.

139. Sampsonas F, Antonacopoulou A, Spathas D, et al. Positive association between two polymorphic sites ( $\_134$  insA/delA and G198T) of the endothelin-1 gene and chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study. *Respir Med.* 2010;104(1):114-120.

140. Kaparianos A, Argyropoulou E, Efremidis G, Flordellis C, Spiropoulos K. Decline in FEV1 related to genetic polymorphisms ( $\_138$  insA/delA and Lys198Asn) of the endothelin-1 gene in COPD. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010;14(8):705-719.

141. Kaparianos A, Sampsonas F, Lykouras D, et al. Association of ET-1 gene polymorphisms with COPD phenotypes in a Caucasian population. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2011;75(2):126-131.

142. Sampsonas E, Lykouras D, Drakatos P, Moschopoulou A, Spiropoulos K, Karkoulas K. Endothelin-1 polymorphisms involved in impaired exercise tolerance in COPD patients. A pilot

study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(2):123–128.

143. Taille C, Guenegou A, Almolki A, et al. ETB receptor polymorphism is associated with airway obstruction. *BMC Pulm Med*. 2007;7:5.

144. Kelleher CM, Silverman EK, Broekelmann T, et al. A functional mutation in the terminal exon of elastin in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;33(4): 355–362.

145. Cho MH, Ciulla DM, Klanderma BJ, et al. Analysis of exonic elastin variants in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;40(6):751–755.

146. DeMeo DL, Hersh CP, Hoffman EA, et al. Genetic determinants of emphysema distribution in the national emphysema treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(1):42–48.

147. Hersh CP, Demeo DL, Lazarus R, et al. Genetic association analysis of functional impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):977–984.

148. Cheng SL, Yu CJ, Chen CJ, Yang PC. Genetic polymorphism of epoxide hydrolase and glutathione S-transferase in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(6):818–824.

149. Demeo DL, Campbell EJ, Barker AF, et al. IL10 polymorphisms are associated with airflow obstruction in severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;38(1):114–120.

150. Hang J, Zhou W, Wang X, et al. Microsomal epoxide hydrolase, endotoxin, and lung function decline in cotton textile workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):165–170.

151. Hersh CP, Demeo DL, Lange C, et al. Attempted replication of reported chronic obstructive pulmonary disease candidate gene associations. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;33(1):71–78.

152. Hersh CP, DeMeo DL, Reilly JJ, Silverman EK. Xenobiotic metabolizing enzyme gene polymorphisms predict response to lung volume reduction surgery. *Respir Res*. 2007;8:59.

153. Koyama H, Geddes DM. Genes, oxidative stress, and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1998;53 Suppl 2: S10–S14.

154. Park JY, Chen L, Wadhwa N, Tockman MS. Polymorphisms for microsomal epoxide hydrolase and genetic susceptibility to COPD. *Int J Mol Med*. 2005;15(3):443–448.

155. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):469–473.

156. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet*. 1997;350(9078):630–633.

157. Vibhuti A, Arif E, Deepak D, Singh B, Qadar Pasha MA. Genetic polymorphisms of GSTP1 and mEPHX correlate with oxidative stress markers and lung function in COPD. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;359(1):136–142.

158. Xiao D, Wang C, Du MJ, et al. Association between polymorphisms in the microsomal epoxide hydrolase (mEH) gene and chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003;83(20): 1782–1786. Chinese.

159. Xiao D, Wang C, Du MJ, et al. Relationship between polymorphisms of genes encoding microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase P1 and chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117(5):661–667.
160. Yoshikawa M, Hiyama K, Ishioka S, Maeda H, Maeda A, Yamakido M. Microsomal epoxide hydrolase genotypes and chronic obstructive pulmonary disease in Japanese. *Int J Mol Med*. 2000;5(1):49–53.
161. Zidzik J, Slaba E, Joppa P, et al. Glutathione S-transferase and microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Slovak population. *Croat Med J*. 2008;49(2):182–191.
162. Lakhdar R, Denden S, Knani J, et al. Microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in the Tunisian population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(6):857–863.
163. Penyige A, Poliska S, Csanky E, et al. Analyses of association between PPAR gamma and EPHX1 polymorphisms and susceptibility to COPD in a Hungarian cohort, a case-control study. *BMC Med Genet*. 2010; 11:152.
164. Lakhdar R, Denden S, Mouhamed MH, et al. Correlation of EPHX1, GSTP1, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms with antioxidative stress markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Lung Res*. 2011;37(4):195–204.
165. Lakhdar R, Denden S, Knani J, et al. Combined analysis of EPHX1, GSTP1, GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms in relation to chronic obstructive pulmonary disease risk and lung function impairment. *Dis Markers*. 2011;30(5):253–263.
166. Fu WP, Sun C, Dai LM, Yang LF, Zhang YP. Relationship between COPD and polymorphisms of HOX-1 and mEPH in a Chinese population. *Oncol Rep*. 2007;17(2):483–488.
167. Rodriguez F, Jardi R, Costa X, et al. Detection of polymorphisms at exons 3 (Tyr113--\_His) and 4 (His139--\_Arg) of the microsomal epoxide hydrolase gene using fluorescence PCR method combined with melting curves analysis. *Anal Biochem*. 2002;308(1):120–126.
168. Matheson MC, Raven J, Walters EH, Abramson MJ, Ellis JA. Microsomal epoxide hydrolase is not associated with COPD in a community-based sample. *Hum Biol*. 2006;78(6):705–717.
169. Yim JJ, Park GY, Lee CT, et al. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genotypes for microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1 and T1. *Thorax*. 2000;55(2):121–125.
170. Zhang R, Zhang A, He Q, Lu B. Microsomal epoxide hydrolase gene polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Han nationality of North China. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2002;41(1):11–14. Chinese.
171. Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, et al. Polymorphic variation in surfactant protein B is associated with COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2008;32(4):938–944.
172. Chappell S, Daly L, Morgan K, et al. Genetic variants of microsomal epoxide hydrolase and glutamate-cysteine ligase in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4):931–937.
173. Siedlinski M, Postma DS, Smit HA, Boezen HM. No effects of EPHX1 polymorphisms on the level or change of FEV1 in the general population. *Eur Respir J*. 2009;33(2):446–449.

174. Takeyabu K, Yamaguchi E, Suzuki I, Nishimura M, Hizawa N, Kamakami Y. Gene polymorphism for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema in a Japanese population. *Eur Respir J*. 2000;15(5):891-894.
175. Hu G, Shi Z, Hu J, Zou G, Peng G, Ran P. Association between polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase and COPD: results from meta-analyses. *Respirology*. 2008;13(6):837-850.
176. Lee J, Nordestgaard BG, Dahl M. EPHX1 polymorphisms, COPD and asthma in 47,000 individuals and in meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(1):18-25.
177. Dijkstra A, Howard TD, Vonk JM, et al. Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in female subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):604-611.
178. Klar J, Blomstrand P, Brunmark C, et al. Fibroblast growth factor 10 haploinsufficiency causes chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Genet*. 2011;48(10):705-709.
179. Horne SL, Cockcroft DW, Dosman JA. Possible protective effect against chronic obstructive airways disease by the GC2 allele. *Hum Hered*. 1990;40(3):173-176.
180. Ishii T, Keicho N, Teramoto S, et al. Association of Gc-globulin variation with susceptibility to COPD and diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J*. 2001;18(5):753-757.
181. Ito I, Nagai S, Hoshino Y, et al. Risk and severity of COPD is associated with the group-specific component of serum globulin 1F allele. *Chest*. 2004;125(1):63-70.
182. Laufs J, Andrason H, Sigvaldason A, et al. Association of vitamin D binding protein variants with chronic mucus hypersecretion in Iceland. *Am J Pharmacogenomics*. 2004;4(1):63-68.
183. Lu M, Yang B, Cai YY. The relationship between vitamin D binding protein gene polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004;43(2):117-120. Chinese.
184. Schellenberg D, Pare PD, Weir TD, Spinelli JJ, Walker BA, Sandford AJ. Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(3 Pt 1):957-961. *International Journal of COPD* 2012:7
185. Bakke PS, Zhu G, Gulsvik A, et al. Candidate genes for COPD in two large data sets. *Eur Respir J*. 2011;37(2):255-263.
186. Shen LH, Zhang XM, Su DJ, et al. Association of vitamin D binding protein variants with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res*. 2010;38(3):1093-1098.
187. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Ianbaeva DG, Viktorova TV. Genotypes of vitamin-D-binding protein (DBP) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy population of Republic Bashkortostan. *Mol Biol (Mosk)*. 2006;40(2):231-238. Russian.
188. Siedlinski M, Postma DS, van Diemen CC, Blokstra A, Smit HA, Boezen HM. Lung function loss, smoking, vitamin C intake, and polymorphisms of the glutamate-cysteine ligase genes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(1):13-19.
189. Liu S, Li B, Zhou Y, Zhong N, Ran P. Genetic analysis of CC16, OGG1 and GCLC polymorphisms and susceptibility to COPD. *Respirology*. 2007;12(1):29-33.



190. Hersh CP, Hansel NN, Barnes KC, et al. Transforming growth factor- $\beta$  receptor-3 is associated with pulmonary emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;41(3):324–331.
191. Soler Artigas M, Wain LV, Repapi E, et al. Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive lung disease, and their joint effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(7):786–795.
192. Baranova H, Perriot J, Albuissou E, et al. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis. *Hum Genet*. 1997;99(6):822–826.
193. Calikoglu M, Tamer L, Ates Aras N, Karakas S, Ercan B. The association between polymorphic genotypes of glutathione S-transferases and COPD in the Turkish population. *Biochem Genet*. 2006;44(7–8):307–319.
194. Gilliland FD, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport E, Dubeau L. Effects of glutathione-S-transferase M1, T1, and P1 on childhood lung function growth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5): 710–716.
195. Harrison DJ, Cantlay AM, Rae F, Lamb D, Smith CA. Frequency of glutathione S-transferase M1 deletion in smokers with emphysema and lung cancer. *Hum Exp Toxicol*. 1997;16(7):356–360.
196. He JQ, Ruan J, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD, Sandford AJ. Antioxidant gene polymorphisms and susceptibility to a rapid decline in lung function in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3): 323–328.
197. Imboden M, Downs SH, Senn O, et al. Glutathione S-transferase genotypes modify lung function decline in the general population: SAPALDIA cohort study. *Respir Res*. 2007;8:2.
198. Faramawy MM, Mohammed TO, Hossaini AM, Kashem RA, Abu Rahma RM. Genetic polymorphism of GSTT1 and GSTM1 and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Crit Care*. 2009;24(3):e7–e10.
199. Lakhdar R, Denden S, Knani J, et al. Association of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in a Tunisian population. *Biochem Genet*. 2010;48(7–8): 647–657.
200. Shukla RK, Kant S, Bhattacharya S, Mittal B. Association of genetic polymorphism of GSTT1, GSTM1 and GSTM3 in COPD patients in a north Indian population. *COPD*. 2011;8(3):167–172.
201. Tkacova R, Salagovic J, Ceripkova M, Tkac I, Stubna J, Kalina I. Glutathione S-transferase M1 gene polymorphism is related to COPD in patients with non-small-cell lung cancer. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116(4):131–134.
202. Yanchina ED, Ivchik TV, Shvarts EI, Kokosov AN, Khodzhayantz NE. Gene-gene interactions between glutathione-s transferase M1 and matrix metalloproteinase 9 in the formation of hereditary predisposition to chronic obstructive pulmonary disease. *Bull Exp Biol Med*. 2004;137(1):64–66.
203. Chan-Yeung M, Ho SP, Cheung AH, et al. Polymorphisms of glutathione S-transferase genes and functional activity in smokers with or without COPD. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(5):508–514.
204. He JQ, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD, Sandford AJ. Glutathione S-transferase variants and their interaction with smoking on lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):388–394.

205. Mehrotra S, Sharma A, Kumar S, Kar P, Sardana S, Sharma JK. Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and T1 gene loci in COPD. *Int J Immunogenet.* 2010;37(4):263–267.
206. Thakur H, Gupta L, Sobti RC, Janmeja AK, Seth A, Singh SK. Association of GSTM1T1 genes with COPD and prostate cancer in north Indian population. *Mol Biol Rep.* 2011;38(3):1733–1739.
207. Yanbaeva DG, Wouters EF, Dentener MA, Spruit MA, Reynaert NL. Association of glutathione-S-transferase omega haplotypes with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Free Radic Res.* 2009;43(8):738–743.
208. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54(8):693–696.
209. Rodriguez F, de la Roza C, Jardi R, Schaper M, Vidal R, Miravittles M. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha1- antitrypsin deficiency and COPD. *Chest.* 2005;127(5):1537–1543.
210. Lakhdar R, Denden S, Knani J, et al. Relationship between glutathione S-transferase P1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease in a Tunisian population. *Genet Mol Res.* 2010;9(2): 897–907.
211. Lu B, He Q. Correlation between exon5 polymorphism of glutathione S-transferase P1 gene and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in northern Chinese population of Han nationality living in Beijing, China. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2002;41(10): 678–681. Chinese.
212. Yim JJ, Yoo CG, Lee CT, Kim YW, Han SK, Shim YS. Lack of association between glutathione S-transferase P1 polymorphism and COPD in Koreans. *Lung.* 2002;180(2):119–125.
213. Yan F, Chen C, Jing J, Li W, Shen H, Wang X. Association between polymorphism of glutathione S-transferase P1 and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respir Med.* 2010;104(4): 473–480.
214. Zhong L, Zhang YP, Fu WP, Dai LM, Sun C, Wang YQ. The relationship between GSTP1 I105V polymorphism and COPD: a reappraisal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(7):763–765.
215. Zhang X, Mahmudi-Azer S, Connett JE, et al. Association of Hck genetic polymorphisms with gene expression and COPD. *Hum Genet.* 2007;120(5):681–690.
216. Van Durme YM, Eijgelsheim M, Joos GF, et al. Hedgehog-interacting protein is a COPD susceptibility gene: the Rotterdam Study. *Eur Respir J.* 2010;36(1):89–95.
217. Keicho N, Tokunaga K, Nakata K, et al. Contribution of HLA genes to genetic predisposition in diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(3):846–850.
218. Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H, Suzuki H, Takaku F. Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(6):1459–1462.
219. Kasuga I, Hogg JC, Pare PD, et al. Role of genetic susceptibility to latent adenoviral infection and decreased lung function. *Respir Med.* 2009;103(11):1672–1680.
220. Kasuga I, Ruan J, Connett JE, Anthonisen NR, Sandford AJ. Lack of association of human leukocyte antigen-B7 with COPD and rate of decline in lung function. *Respir Med.* 2005;99(12):1528–1533.



221. Aubier M, Guenegou A, Benessiano J, Leynaert B, Boczkowski J, Neukirch F. Association of lung function decline with the microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter, in a general population sample. Results from the Longitudinal European Community Respiratory Health Survey (ECRHS-France). *Bull Acad Natl Med.* 2006;190(4-5):877-891. French.
222. Guenegou A, Boczkowski J, Aubier M, Neukirch F, Leynaert B. Interaction between a heme oxygenase-1 gene promoter polymorphism and serum beta-carotene levels on 8-year lung function decline in a general population: the European Community Respiratory Health Survey (France). *Am J Epidemiol.* 2008;167(2):139-144.
223. Guenegou A, Leynaert B, Benessiano J, et al. Association of lung function decline with the heme oxygenase-1 gene promoter microsatellite polymorphism in a general population sample. Results from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), France. *J Med Genet.* 2006;43(8):e43.
224. Yamada N, Yamaya M, Okinaga S, et al. Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to emphysema. *Am J Hum Genet.* 2000;66(1):187-195.
225. Tanaka G, Aminuddin F, Akhbar L, et al. Effect of heme oxygenase-1 polymorphisms on lung function and gene expression. *BMC Med Genet.* 2011;12:117.
226. He JQ, Burkett K, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD, Sandford AJ. Interferon gamma polymorphisms and their interaction with smoking are associated with lung function. *Hum Genet.* 2006;119(4): 365-375.
227. Trajkov D, Mirkovska-Stojkovikj J, Petlichkovski A, et al. Association of cytokine gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in Macedonians. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2009;8(1): 31-42.
228. Hackett TL, Stefanowicz D, Aminuddin F, et al. Effect of gene environment interactions on lung function and cardiovascular disease in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:277-287.
229. Asada M, Yamaya M, Ebihara S, et al. Interleukin-1beta gene polymorphisms associated with COPD. *Chest.* 2005;128(2): 1072-1073; author reply 1073.
230. Hegab AE, Sakamoto T, Saitoh W, et al. Polymorphisms of TNFalpha, IL1beta, and IL1RN genes in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329(4):1246-1252.
231. Joos L, McIntyre L, Ruan J, et al. Association of IL-1beta and IL-1 receptor antagonist haplotypes with rate of decline in lung function in smokers. *Thorax.* 2001;56(11):863-866.
232. Lee JM, Kang YR, Park SH, et al. Polymorphisms in interleukin-1B and its receptor antagonist genes and the risk of chronic obstructive pulmonary disease in a Korean population: a case-control study. *Respir Med.* 2008;102(9):1311-1320.
233. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1beta-511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5): 1059-1064.
234. Danilko KV, Korytina GF, Akhmidishina LZ, Ianbaeva DG, Zagidullin SZ, Victorova TV. Association of cytokines genes (IL1, IL1RN, TNF, LTA, IL6, IL8, IL0) polymorphic markers with chronic obstructive pulmonary disease. *Mol Biol (Mosk).* 2007;41(1):26-36. Russian.

235. Josyula AB, Kurzius-Spencer M, Littau SR, Yucesoy B, Fleming J, Burgess JL. Cytokine genotype and phenotype effects on lung function decline in firefighters. *J Occup Environ Med.* 2007;49(3):282–288.
236. Hsieh MH, Chong IW, Hwang JJ, et al. Lack of associations between several polymorphisms in cytokine genes and the risk of chronic obstructive pulmonary diseases in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci.* 2008;24(3):126–137.
237. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Neither IL-1beta, IL-1 receptor antagonist, nor TNF-alpha polymorphisms are associated with susceptibility to COPD. *Respir Med.* 2000;94(9):847–851.
238. Yucesoy B, Kurzius-Spencer M, Johnson VJ, et al. Association of cytokine gene polymorphisms with rate of decline in lung function. *J Occup Environ Med.* 2008;50(6):642–648.
239. Huang N, Liu L, Wang XZ, Liu D, Yin SY, Yang XD. Association of interleukin (IL)-12 and IL-27 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population. *DNA Cell Biol.* 2008;27(9):527–531.
240. Burchard EG, Silverman EK, Rosenwasser LJ, et al. Association between a sequence variant in the IL-4 gene promoter and FEV(1) in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(3):919–922.
241. Beghe B, Hall IP, Parker SG, et al. Polymorphisms in IL13 pathway genes in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy.* 2010;65(4):474–481.
242. van der Pouw Kraan TC, Kucukaycan M, Bakker AM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with the -1055 IL-13 promoter polymorphism. *Genes Immun.* 2002;3(7):436–439.
243. He JQ, Connett JE, Anthonisen NR, Sandford AJ. Polymorphisms in the IL13, IL13RA1, and IL4RA genes and rate of decline in lung function in smokers. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;28(3):379–385.
244. Hong SJ, Lee SY, Kim HB, et al. IL-5 and thromboxane A2 receptor gene polymorphisms are associated with decreased pulmonary function in Korean children with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(4):758–763.
245. Cordoba-Lanus E, de-Torres JP, Lopez-Aguilar C, et al. Association of IL-6 gene polymorphisms and COPD in a Spanish population. *Respir Med.* 2008;102(12):1805–1811.
246. He JQ, Foreman MG, Shumansky K, et al. Associations of IL6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax.* 2009; 64(8):698–704.
247. van den Borst B, Souren NY, Gielen M, et al. Association between the IL6-174G/C SNP and maximally attained lung function. *Thorax.* 2011;66(2):179; author reply 179–180.
248. Seifart C, Dempfle A, Plagens A, et al. TNF-alpha-, TNF-beta-, IL-6-, and IL-10-promoter polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tissue Antigens.* 2005;65(1):93–100.
249. Arinir U, Klein W, Rohde G, Stemmler S, Epplen JT, Schultze-Werninghaus G. Polymorphisms in the interleukin-8 gene in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Electrophoresis.* 2005; 26(15):2888–2891.

250. Matheson MC, Ellis JA, Raven J, Walters EH, Abramson MJ. Association of IL8, CXCR2 and TNF-alpha polymorphisms and airway disease. *J Hum Genet.* 2006;51(3):196–203.
251. Stemmler S, Arinir U, Klein W, et al. Association of interleukin-8 receptor alpha polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Genes Immun.* 2005;6(3):225–230.
252. Burgess JL, Fierro MA, Lantz RC, et al. Longitudinal decline in lung function: evaluation of interleukin-10 genetic polymorphisms in firefighters. *J Occup Environ Med.* 2004;46(10):1013–1022.
253. Hu RC, Xu YJ, Zhang ZX, Xie JG. Polymorphism of interleukin-10 gene promoter and its association with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Chinese Han people. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2003;20(6):504–507. Chinese.
254. Lyon H, Lange C, Lake S, et al. IL10 gene polymorphisms are associated with asthma phenotypes in children. *Genet Epidemiol.* 2004;26(2):155–165.
255. He JQ, Shumansky K, Zhang X, Connett JE, Anthonisen NR, Sandford AJ. Polymorphisms of interleukin-10 and its receptor and lung function in COPD. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1120–1126.
256. He B, Zhao MW, Ning LD, Jiang L, Yao WZ. The study of interleukin-13 gene promoter polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2004;27(8):529–532. Chinese.
257. Hu RC, Xu YJ, Zhang ZX. Study on the correlation of interleukin-13 polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Chinese Han population. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2004;25(7):607–611. Chinese.
258. Sadeghnejad A, Meyers DA, Bottai M, Sterling DA, Bleecker ER, Ohar JA. IL13 promoter polymorphism 1112C/T modulates the adverse effect of tobacco smoking on lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(8):748–752.
259. Liu SF, Chen YC, Wang CC, et al. IL13 promoter (-1055) polymorphisms associated with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwanese. *Exp Lung Res.* 2009;35(10):807–816.
260. Kang MJ, Lee SY, Kim HB, et al. Association of IL-13 polymorphisms with leukotriene receptor antagonist drug responsiveness in Korean children with exercise-induced bronchoconstriction. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(7):551–558.
261. Park HW, Lee JE, Kim SH, et al. Genetic variation of IL13 as a risk factor of reduced lung function in children and adolescents: a cross-sectional population-based study in Korea. *Respir Med.* 2009;103(2):284–288.  
*International Journal of COPD* 2012;7
262. Jiang L, He B, Zhao MW, Ning LD, Li XY, Yao WZ. Association of gene polymorphisms of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-13 with chronic obstructive pulmonary disease in Han nationality in Beijing. *Chin Med J (Engl).* 2005;118(7):541–547.
263. Hizawa N, Kawaguchi M, Huang SK, Nishimura M. Role of interleukin-17F in chronic inflammatory and allergic lung disease. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(9):1109–1114.
264. Seibold MA, Wang B, Eng C, et al. An African-specific functional polymorphism in KCNB1 shows sex-specific association with asthma severity. *Hum Mol Genet.* 2008;17(17):2681–2690.

265. Siedlinski M, Postma DS, Boer JM, et al. Level and course of FEV1 in relation to polymorphisms in NFE2L2 and KEAP1 in the general population. *Respir Res.* 2009;10:73.
266. Ye XW, Xiao M, Ye J, et al. The polymorphism -2548G/A in leptin and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Immunogenet.* 2011;38(1):45–50.
267. Hansel NN, Gao L, Rafaels NM, et al. Leptin receptor polymorphisms and lung function decline in COPD. *Eur Respir J.* 2009;34(1):103–110.
268. Ianbaeva DG, Korytina GF, Viktorova TV. Allelic variants of the tumor necrosis factor superfamily as markers of the severity of the course of chronic obstructive lung disease and bronchiectatic disease. *Genetika.* 2004;40(4):545–551. Russian.
269. Ruse CE, Hill MC, Tobin M, et al. Tumour necrosis factor gene complex polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2007;101(2):340–344.
270. Zhang H, Hang J, Wang X, et al. TNF polymorphisms modify endotoxin exposure-associated longitudinal lung function decline. *Occup Environ Med.* 2007;64(6):409–413.
271. Yang IA, Holz O, Jorres RA, et al. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphisms and ozone-induced change in lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):171–176.
272. Randolph AG, Lange C, Silverman EK, Lazarus R, Weiss ST. Extended haplotype in the tumor necrosis factor gene cluster is associated with asthma and asthma-related phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(6):687–692.
273. Ferrarotti I, Zorzetto M, Beccaria M, et al. Tumour necrosis factor family genes in a phenotype of COPD associated with emphysema. *Eur Respir J.* 2003;21(3):444–449.
274. Patuzzo C, Gile LS, Zorzetto M, et al. Tumor necrosis factor gene complex in COPD and disseminated bronchiectasis. *Chest.* 2000; 117(5):1353–1358.
275. Tanaka G, Sandford AJ, Burkett K, et al. Tumour necrosis factor and lymphotoxin A polymorphisms and lung function in smokers. *Eur Respir J.* 2007;29(1):34–41.
276. Lin CL, Siu LK, Lin JC, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism contributes to recurrence of infective exacerbation in patients with COPD. *Chest.* 2011;139(1):43–51.
277. Yang IA, Seeney SL, Wolter JM, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism predicts hospital admissions for COPD infections. *Genes Immun.* 2003;4(4):269–274.
278. Hui J, Palmer LJ, James AL, Musk AW, Beilby JP. AluYMICB dimorphism within the class I region of the major histocompatibility complex is associated with asthma and airflow obstruction in the Busselton population. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(6):728–734.
279. Li LJ, Gao LB, Lv ML, et al. Association between SNPs in pre-miRNA and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Biochem.* 2011; 44(10–11):813–816.
280. Joos L, He JQ, Shepherdson MB, et al. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function. *Hum Mol Genet.* 2002;11(5):569–576.
281. Tesfaigzi Y, Myers OB, Stidley CA, et al. Genotypes in matrix metalloproteinase 9 are a risk factor for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(3):267–278.

282. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Ianbaeva DG, Viktorova TV. Polymorphism in promoter regions of matrix metalloproteinases (MMP1, MMP9, and MMP12) in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Genetika*. 2008;44(2):242–249.
283. Haq I, Chappell S, Johnson SR, et al. Association of MMP-2 polymorphisms with severe and very severe COPD: a case control study of MMPs-1, 9 and 12 in a European population. *BMC Med Genet*. 2010;11:7.
284. Lee SY, Kim MJ, Kang HG, et al. Polymorphisms in matrix metalloproteinase-1, -9 and -12 genes and the risk of chronic obstructive pulmonary disease in a Korean population. *Respiration*. 2010; 80(2):133–138.
285. van Diemen CC, Postma DS, Siedlinski M, Blokstra A, Smit HA, Boezen HM. Genetic variation in TIMP1 but not MMPs predict excess FEV1 decline in two general population-based cohorts. *Respir Res*. 2011;12:57.
286. Santus P, Casanova F, Biondi ML, Blasi F, Di Marco F, Centanni S. Stromelysin-1 polymorphism as a new potential risk factor in progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2009;71(1):15–20.
287. Schirmer H, Basso da Silva L, Teixeira PJ, Moreira JS, Moreira AL, Simon D. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms: lack of association with chronic obstructive pulmonary disease in a Brazilian population. *Genet Mol Res*. 2009;8(3):1028–1034.
288. Ito I, Nagai S, Handa T, et al. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1378–1382.
289. Minematsu N, Nakamura H, Tateno H, Nakajima T, Yamaguchi K. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;289(1): 116–119.
290. Zhou M, Huang SG, Wan HY, Li B, Deng WW, Li M. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and the susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Han population of south China. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117(10):1481–1484.
291. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaygi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med*. 2009;361(27): 2599–2608.
292. Haq I, Lowrey GE, Kalsheker N, Johnson SR. Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) SNP affects MMP activity, lung macrophage infiltration and protects against emphysema in COPD. *Thorax*. 2011; 66(11):970–976.
293. Saitoh W, Sakamoto T, Hegab AE, et al. MMP14 gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Mol Med*. 2006;17(4): 621–626.
294. Ohar JA, Hamilton RF Jr, Zheng S, et al. COPD is associated with a macrophage scavenger receptor-1 gene sequence variation. *Chest*. 2010;137(5):1098–1107.
295. Hua CC, Chang LC, Tseng JC, Chu CM, Liu YC, Shieh WB. Functional haplotypes in the promoter region of transcription factor Nrf2 in chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Markers*. 2010; 28(3):185–193.
296. Arif E, Ahsan A, Vibhuti A, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene variants contribute to oxidative stress in COPD. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;361(1):182–188.

297. Novoradovsky A, Brantly ML, Waclawiw MA, et al. Endothelial nitric oxide synthase as a potential susceptibility gene in the pathogenesis of emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999;20(3):441–447.
298. Corvol H, Nathan N, Charlier C, et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms associated with progression of lung disease in young patients with cystic fibrosis. *Respir Res.* 2007;8:88.
299. Schwabe K, Vacca G, Duck R, Gillissen A. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and potential association to chronic obstructive pulmonary disease susceptibility and severity. *Eur J Med Res.* 2009; 14 Suppl 4:210–215.
300. Yang SF, Xu YJ, Xie JG, Zhang ZX. hOGG1 Ser326Cys and XRCC1 Arg399Gln polymorphisms associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(8): 960–966.
301. Takabatake N, Toriyama S, Takeishi Y, et al. A nonfunctioning single nucleotide polymorphism in olfactory receptor gene family is associated with the forced expiratory volume in the first second/ the forced vital capacity values of pulmonary function test in a Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;364(3): 662–667.
302. Homma S, Sakamoto T, Hegab AE, et al. Association of phosphodiesterase 4D gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease: relationship to interleukin 13 gene polymorphism. *Int J Mol Med.* 2006;18(5):933–939.
303. Stewart CE, Hall IP, Parker SG, et al. PLAUR polymorphisms and lung function in UK smokers. *BMC Med Genet.* 2009;10:112. 304. Barton SJ, Koppelman GH, Vonk JM, et al. PLAUR polymorphisms are associated with asthma, PLAUR levels, and lung function decline. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1391–1400.
305. Tsai YJ, Choudhry S, Kho J, et al. The PTGDR gene is not associated with asthma in 3 ethnically diverse populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(6):1242–1248.
306. Wu L, Merrilees M, Young RP, Black PN. The cyclooxygenase-2-765C promoter polymorphism protects against the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2011;105(3): 506–510.
307. Arif E, Vibhuti A, Deepak D, Singh B, Siddiqui MS, Pasha MA. COX2 and p53 risk-alleles coexist in COPD. *Clin Chim Acta.* 2008;397(1–2): 48–50.
308. Kwok JS, Lawton JW, Yew WW, Chau CH, Lee J, Wong PC. Protease inhibitor phenotypes and serum alpha-1-antitrypsin levels in patients with COPD: a study from Hong Kong. *Respirology.* 2004;9(2): 265–270.
309. Hodgson I, Kalsheker N. DNA polymorphisms of the human alpha 1 antitrypsin gene in normal subjects and in patients with pulmonary emphysema. *J Med Genet.* 1987;24(1):47–51.
310. Chappell S, Daly L, Morgan K, et al. Cryptic haplotypes of SERPINA1 confer susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mutat.* 2006;27(1):103–109.
311. Abboud RT, Rushton JM, Grzybowski S. Interrelationships between neutrophil elastase, serum alpha, -antitrypsin, lung function and chest radiography in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120(1):31–40.
312. Barnett TB, Gottovi D, Johnson AM. Protease inhibitors in chronic obstructive pulmonary



disease. *Am Rev Respir Dis.* 1975;111(5): 587–593.

313. Bartmann K, Fooke-Achterrath M, Koch G, et al. Heterozygosity in the Pi-system as a pathogenetic cofactor in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur J Respir Dis.* 1985;66(4):284–296.

314. Cox DW, Hoepfner VH, Levison H. Protease inhibitors in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the alpha-antitrypsin heterozygote controversy. *Am Rev Respir Dis.* 1976;113(5):601–606.

315. Dahl M, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J, Tybjaerg-Hansen A. Molecular diagnosis of intermediate and severe alpha(1)-antitrypsin deficiency: MZ individuals with chronic obstructive pulmonary disease may have lower lung function than MM individuals. *Clin Chem.* 2001; 47(1):56–62.

316. Denden S, Haj Khelil A, Perrin P, et al. Alpha 1 antitrypsin polymorphism in the Tunisian population with special reference to pulmonary disease. *Pathol Biol (Paris).* 2008;56(3):106–110.

317. Gupta J, Bhadoria DP, Lal MK, et al. Association of the PIM3 allele of the alpha-1-antitrypsin gene with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Biochem.* 2005;38(5):489–491.

318. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest.* 1986;89(3):370–373.

319. Matzen RN, Bader PI, Block WD. alpha1-Antitrypsin deficiency in clinic patients. *Ann Clin Res.* 1977;9(2):88–92.

320. Poller W, Meisen C, Olek K. DNA polymorphisms of the alpha 1- antitrypsin gene region in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest.* 1990;20(1):1–7.

321. Sandford AJ, Weir TD, Spinelli JJ, Pare PD. Z and S mutations of the alpha1-antitrypsin gene and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999;20(2):287–291.

322. Kalsheker NA, Hodgson IJ, Watkins GL, White JP, Morrison HM, Stockley RA. Deoxyribonucleic acid (DNA) polymorphism of the alpha 1-antitrypsin gene in chronic lung disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6586):1511–1514.

323. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med.* 2002; 136(4):270–279.

324. Klayton R, Fallat R, Cohen AB. Determinants of chronic obstructive pulmonary disease in patients with intermediate levels of alpha- antitrypsin. *Am Rev Respir Dis.* 1975;112(1):71–75.

325. Shigeoka JW, Hall WJ, Hyde RW, et al. The prevalence of alpha- antitrypsin heterozygotes (Pi MZ) in patients with obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1976;114(6):1077–1084.

326. Fujimoto K, Ikeda S, Arai T, et al. Polymorphism of SERPINE2 gene is associated with pulmonary emphysema in consecutive autopsy cases. *BMC Med Genet.* 2010;11:159.

327. Quint JK, Donaldson GC, Kumari M, Talmud PJ, Hurst JR. SERPINA1 11478G\_A variant, serum alpha1-antitrypsin, exacerbation frequency and FEV1 decline in COPD. *Thorax.* 2011;66(5):418–424.

328. Gulsvik A, Fagerhol MK. Alpha 1-antitrypsin phenotypes and obstructive lung disease in the city of Oslo. *Scand J Respir Dis.* 1979; 60(5):267–274.
329. Roberts A, Kagan A, Rhoads GG, Pierce JA, Bruce RM. Antitrypsin and chronic obstructive pulmonary disease among Japanese-American men. *Chest.* 1977;72(4):489–491.
330. Lochon B, Vercaigne D, Lochon C, et al. Pan-lobular emphysema: relationship with serum alpha-1-antitrypsin levels, Pi phenotype and the HLA system (author's transl). *Nouv Presse Med.* 1978; 7(14):1167–1170. French.
331. Ostrow DN, Manfreda J, Dorman T, Cherniack RM. Alpha1-antitrypsin phenotypes and lung function in a moderately polluted northern Ontario community. *Can Med Assoc J.* 1978;118(6):669–672.
332. Benetazzo MG, Gile LS, Bombieri C, et al. Alpha 1-antitrypsin TAQ I polymorphism and alpha 1-antichymotrypsin mutations in patients with obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 1999;93(9):648–654.
333. Kim CH, Yim JJ, Yoo CG, et al. Alpha-antitrypsin genotypes in Korean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2005;10(2):223–228.
334. Sandford AJ, Spinelli JJ, Weir TD, Pare PD. Mutation in the 3' region of the alpha-1-antitrypsin gene and chronic obstructive pulmonary disease. *J Med Genet.* 1997;34(10):874–875.
335. Zhu YJ. Epidemiological survey of chronic obstructive pulmonary disease and alpha-1-deficiency in China. *Respirology.* 2001;Suppl 6:S13–S15.
336. Shim YS. Epidemiological survey of chronic obstructive pulmonary disease and alpha-1 antitrypsin deficiency in Korea. *Respirology* 2001;6 Suppl:S9–S11.
337. Eriksson S, Lindmark B, Lilja H. Familial alpha 1-antichymotrypsin deficiency. *Acta Med Scand.* 1986;220(5):447–453.
338. Faber JP, Poller W, Olek K, et al. The molecular basis of alpha 1- antichymotrypsin deficiency in a heterozygote with liver and lung disease. *J Hepatol.* 1993;18(3):313–321.
339. Lindmark BE, Arborelius M Jr, Eriksson SG. Pulmonary function in middle-aged women with heterozygous deficiency of the serine protease inhibitor alpha 1-antichymotrypsin. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141(4 Pt 1):884–888.
340. Poller W, Faber JP, Scholz S, et al. Mis-sense mutation of alpha 1-antichymotrypsin gene associated with chronic lung disease. *Lancet.* 1992;339(8808):1538.
341. Poller W, Faber JP, Weidinger S, et al. A leucine-to-proline substitution causes a defective alpha 1-antichymotrypsin allele associated with familial obstructive lung disease. *Genomics.* 1993;17(3):740–743.
342. Samilchuk EI, Chuchalin AG. Mis-sense mutation of alpha 1- antichymotrypsin gene and chronic lung disease. *Lancet.* 1993; 342(8871):624.
343. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Association between alpha- 1-antichymotrypsin polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest.*



2000;30(6): 543–548.

344. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, Pare PD. Alpha 1-antichymotrypsin mutations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Markers*. 1998;13(4):257–260.

345. Demeo DL, Mariani TJ, Lange C, et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet*. 2006;78(2):253–264.

346. Zhu G, Warren L, Aponte J, et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease in two large populations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):167–173.

347. Sorheim IC, Gulsvik A. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study in Bergen, Norway. *Clin Respir J*. 2008; 2 Suppl 1:129–131.

348. Cha SI, Kang HG, Choi JE, et al. SERPINE2 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci*. 2009;24(6): 1119–1125

349. Chappell S, Daly L, Morgan K, et al. The SERPINE2 gene and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet*. Jul 2006;79(1): 184–186; author reply 186–187.

350. ZhongL, FuWP, SunC, DaiLM, ZhangYP. Absence of association between SERPINE2 genetic polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease in Han Chinese: a case-control cohort study. *BMC Med Genet*. 2009;10:66.

351. Guo X, Lin HM, Lin Z, et al. Surfactant protein gene A, B, and D marker alleles in chronic obstructive pulmonary disease of a Mexican population. *Eur Respir J*. 2001;18(3):482–490.

352. Hu R, Xu Y, Zhang Z. Surfactant protein B 1580 polymorphism is associated with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Chinese Han population. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2004;24(3):216–218, 238.

353. Seifart C, Plagens A, Brodje D, Muller B, von Wichert P, Floros J. Surfactant protein B intron 4 variation in German patients with COPD and acute respiratory failure. *Dis Markers*. 2002;18(3): 129–136.

354. Baekvad-Hansen M, Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Surfactant protein-B 121ins2 heterozygosity, reduced pulmonary function, and chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(1):17–20.

355. Baekvad-Hansen M, Nordestgaard BG, Dahl M. Surfactant protein B polymorphisms, pulmonary function and COPD in 10,231 individuals. *Eur Respir J*. 2011;37(4):791–799.

356. Tsvetkova OA, Veselovskaia MV. Polymorphic variants of a surfactant protein C gene in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ter Arkh*. 2007;79(9):65–69. Russian.

357. Baekvad-Hansen M, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Dahl M. Two novel mutations in surfactant protein-C, lung function and obstructive lung disease. *Respir Med*. 2010;104(3):418–425.

358. Ishii T, Hagiwara K, Kamio K, et al. Involvement of surfactant protein D in emphysema revealed by genetic association study. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(2):230–235.

359. Foreman MG, Kong X, DeMeo DL, et al. Polymorphisms in surfactant protein-D are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(3):316–322.

360. Ishii T, Wakabayashi R, Kurosaki H, Gemma A, Kida K. Association of serotonin transporter gene variation with smoking, chronic obstructive pulmonary disease, and its depressive symptoms. *J Hum Genet.* 2011;56(1):41–46.
361. Kim EJ, Kim KM, Park SH, et al. SLC11A1 polymorphisms are associated with the risk of chronic obstructive pulmonary disease in a Korean population. *Biochem Genet.* 2008;46(7–8):506–519.
362. Yang T, Ying B, Song X, et al. Single-nucleotide polymorphisms in SMAD3 are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;235(5):599–605.
363. Wilk JB, Herbert A, Shoemaker CM, Gottlieb DJ, Karamohamed S. Secreted modular calcium-binding protein 2 haplotypes are associated with pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(6): 554–560.
364. Siedlinski M, van Diemen CC, Postma DS, Vonk JM, Boezen HM. Superoxide dismutases, lung function and bronchial responsiveness in a general population. *Eur Respir J.* 2009;33(5):986–992.
365. Pietras T, Szemraj J, Witusik A, et al. The sequence polymorphism of MnSOD gene in subjects with respiratory insufficiency in COPD. *Med Sci Monit.* 2010;16(9):CR427–CR432.
366. Pietras T, Witusik A, Panek M, Galecki P, Szemraj J, Gorski P. Anxiety, depression and polymorphism of the gene encoding superoxide dismutase in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Merkur Lekarski.* 2010;29(171):165–168. Polish.
367. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Marklund S, Lange P, Nordestgaard BG. Genetically increased antioxidative protection and decreased chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(8):858–864.
368. Dahl M, Bowler RP, Juul K, Crapo JD, Levy S, Nordestgaard BG. Superoxide dismutase 3 polymorphism associated with reduced lung function in two large populations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(9):906–912.
369. Ganguly K, Depner M, Fattman C, et al. Superoxide dismutase 3, extracellular (SOD3) variants and lung function. *Physiol Genomics.* 2009;37(3):260–267.
370. Sorheim IC, DeMeo DL, Washko G, et al. Polymorphisms in the superoxide dismutase-3 gene are associated with emphysema in COPD. *COPD.* 2010;7(4):262–268.
371. Hersh CP, Silverman EK, Gascon J, et al. SOX5 is a candidate gene for chronic obstructive pulmonary disease susceptibility and is necessary for lung development. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(11): 1482–1489.
372. Litonjua AA, Tantisira KG, Lake S, et al. Polymorphisms in signal transducer and activator of transcription 3 and lung function in asthma. *Respir Res.* 2005;6:52.
373. Hawkins GA, Lazarus R, Smith RS, et al. The glucocorticoid receptor heterocomplex gene STIP1 is associated with improved lung function in asthmatic subjects treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1376–1383.
374. Leung TF, Tang NL, Lam CW, Li AM, Chan IH, Ha G. Thromboxane A2 receptor gene polymorphism is associated with the serum concentration of cat-specific immunoglobulin E as well as the development and severity of asthma in Chinese children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(1):10–17.

375. Celedon JC, Lange C, Raby BA, et al. The transforming growth factor- beta1 (TGFB1) gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Hum Mol Genet.* 2004;13(15):1649–1656.
376. Ogawa E, Ruan J, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD, Sandford AJ. Transforming growth factor-beta1 polymorphisms, airway responsiveness and lung function decline in smokers. *Respir Med.* 2007;101(5):938–943.
377. Su ZG, Wen FQ, Feng YL, Xiao M, Wu XL. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms associated with chronic obstructive pulmonary disease in Chinese population. *Acta Pharmacol Sin.* 2005; 26(6):714–720.
378. van Diemen CC, Postma DS, Vonk JM, Bruinenberg M, Nolte IM, Boezen HM. Decorin and TGF-beta1 polymorphisms and development of COPD in a general population. *Respir Res.* 2006;7:89.
379. Wu L, Chau J, Young RP, et al. Transforming growth factor- beta1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2004;59(2):126–129.
380. Ito M, Hanaoka M, Droma Y, et al. The association of transforming growth factor beta 1 gene polymorphisms with the emphysema phenotype of COPD in Japanese. *Intern Med.* 2008;47(15):1387–1394.
381. Liu DS, Li XO, Ying BW, et al. Effects of single nucleotide polymorphisms 869 T/C and 915 G/C in the exon 1 locus of transforming growth factor-beta1 gene on chronic obstructive pulmonary disease susceptibility in Chinese. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(4):390–394.
382. Arkwright PD, Laurie S, Super M, et al. TGF-beta(1) genotype and accelerated decline in lung function of patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2000;55(6):459–462.
383. Yoon HI, Silverman EK, Lee HW, et al. Lack of association between COPD and transforming growth factor-beta1 (TGFB1) genetic poly- morphisms in Koreans. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(5):504–509.
384. Gong Y, Fan L, Wan H, et al. Lack of association between the TGF- beta(1) gene and development of COPD in Asians: a case-control study and meta-analysis. *Lung.* 2011;189(3):213–223.
385. Hirano K, Sakamoto T, Uchida Y, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2001;18(5):748–752.
386. Hegab AE, Sakamoto T, Uchida Y, et al. Promoter activity of human tissue inhibitor of metalloproteinase 2 gene with novel single nucleotide polymorphisms. *Respirology.* 2005;10(1):27–30.
387. Hegab AE, Sakamoto T, Uchida Y, et al. Association analysis of tissue inhibitor of metalloproteinase2 gene polymorphisms with COPD in Egyptians. *Respir Med.* 2005;99(1):107–110.
388. Speletas M, Merentiti V, Kostikas K, et al. Association of TLR4-T399I polymorphism with chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *Clin Dev Immunol.* 2009;2009:260286.
389. Rohde G, Klein W, Arinir U, et al. Association of the ASP299GLY TLR4 polymorphism with COPD. *Respir Med.* 2006;100(5):892–896. 390. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-

alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(5):1436–1439.

391. Kucukaycan M, Van Krugten M, Pennings HJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha  $\_489G/A$  gene polymorphism is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2002;3:29.

392. Papatheodorou A, Latsi P, Vrettou C, et al. Development of a novel microarray methodology for the study of SNPs in the promoter region of the TNF-alpha gene: their association with obstructive pulmonary disease in Greek patients. *Clin Biochem.* 2007;40(12):843–850.

393. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Shino Y, Shirasawa H, Kuriyama T. Association of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):420–422.

394. Stankovic MM, Nestorovic AR, Tomovic AM, et al. TNF-alpha-308 promotor polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. *Neoplasma.* 2009;56(4):348–352.

395. Sapey E, Wood AM, Ahmad A, Stockley RA. Tumor necrosis factor- $\{\alpha\}$  rs361525 polymorphism is associated with increased local production and downstream inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(2):192–199.

396. Chen YC, Liu SF, Chin CH, et al. Association of tumor necrosis factor-alpha-863C/A gene polymorphism with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2010;188(4):339–347.

397. Cordoba-Lanus E, Baz-Davila R, de-Torres JP, et al. TNFA-863 polymorphism is associated with a reduced risk of chronic obstructive pulmonary disease: a replication study. *BMC Med Genet.* 2011;12:132.

398. Keatings VM, Cave SJ, Henry MJ, et al. A polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may predispose to a poor prognosis in COPD. *Chest.* 2000;118(4):971–975.

399. Chappell S, Daly L, Morgan K, et al. Variation in the tumour necrosis factor gene is not associated with susceptibility to COPD. *Eur Respir J.* 2007;30(4):810–812.

400. Chierakul N, Wongwisutikul P, Vejbaesya S, Chotvilaiwan K. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism is not associated with smoking-related COPD in Thailand. *Respirology.* 2005;10(1): 36–39.

401. Higham MA, Pride NB, Alikhan A, Morrell NW. Tumour necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2000;15(2):281–284.

402. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, et al. Association of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism with low attenuation areas on high-resolution CT in patients with COPD. *Chest.* 2002;122(2): 416–420.

403. Teramoto S, Ishii T, Ishii M, et al. Variation in the tumour necrosis factor-alpha gene is not associated with susceptibility to Asian COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(3):682–683.

404. Zhu G, Gulsvik A, Bakke P, et al. Association of TRPV4 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mol Genet.* 2009;18(11):2053–2062.
405. Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, et al. Lower FEV1 in non-COPD, nonasthmatic subjects: association with smoking, annual decline in FEV1, total IgE levels, and TSLP genotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:181–189.
406. Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax.* 2010;65(3):215–220.
407. Hopkinson NS, Li KW, Kehoe A, et al. Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):385–390.
408. Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(10):1057–1065.
409. Shaheen SO, Jameson KA, Robinson SM, et al. Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax.* 2011; 66(8):692–698.
410. Sharma S, Murphy AJ, Soto-Quiros ME, et al. Association of VEGF polymorphisms with childhood asthma, lung function and airway responsiveness. *Eur Respir J.* 2009;33(6):1287–1294.
411. Sakao S, Tatsumi K, Hashimoto T, et al. Vascular endothelial growth factor and the risk of smoking-related COPD. *Chest.* 2003;124(1): 323–327.
412. Hersh CP, Pillai SG, Zhu G, et al. Multistudy fine mapping of chromosome 2q identifies XRCC5 as a chronic obstructive pulmonary disease susceptibility gene. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5): 605–613.
413. <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
414. Manino DM and Buist AS. Global Burden of COPD: risk factors, prevalence and future trends. *Lancet* 2007; 370(9589):765-73.
415. Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high-and low-income countries. APrT I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Dis* 2008; 12 (7): 703-8.
416. International Human Genome Sequencing Consortium (Feb 2001). "Initial sequencing and analysis of the human genome". *Nature* **409** (6822): 860–921. doi:10.1038/35057062. PMID 11237011.
417. [https://wikipedia.org/wiki/Chip\\_de\\_ADN](https://wikipedia.org/wiki/Chip_de_ADN).
418. Mattei, J.-F. (2001/2002). *El genoma humano* (Ethical eye: the human genome). Sáez García, M. A.; Chao Crecente, M.; Vázquez, D. A., y Rodríguez-Roda Stuart, J., trad. Colección La Mirada de la Ciencia. Madrid: Council of Europe/Editorial Complutense. Glosario (p. 201). ISBN 84-7491-665-8
419. Bar-Yam Y. *Studies in nonlinearity: Dynamics of Complex Systems*. ABP 1997. ISBN-13: 978-0201557480.
420. Bossé Y. Updates on the COPD gene list. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7: 607–631. Published online 2012 Sep 18. doi: [10.2147/COPD.S35294](https://doi.org/10.2147/COPD.S35294) PMID: PMC3459654

421. Hardin M, Silverman EK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genetics: A Review of the Past and a Look Into the Future. *J COPD* 2014; 1(1): 33-46
422. Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet*. 2009 Mar;5(3). doi:10.1371/journal.pgen.1000421.
423. Wilk JB, Shrine NR, Loehr LR, et al. Genome-wide association studies identify CHRNA5/3 and HTR4 in the development of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(7):622-632.
424. Hardin M, Zielinski J, Wan ES, et al. CHRNA3/5, IREB2, and ADCY2 are associated with severe chronic obstructive pulmonary disease in Poland. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47(2):203-208.
425. Cho MH, McDonald MN, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(3): 214-225.
426. Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ, et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study. *PLoS Genet*. 2009;5(3). doi: 10.1371/journal.pgen.1000429
427. Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB, et al. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. *Nat Genet*. 2010;42(1):45-52.
428. Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet*. 2010;42(1):36-44.
429. Van Durme YM, Eijgelsheim M, Joos GF, et al. Hedgehog-interacting protein is a COPD susceptibility gene: the Rotterdam Study. *Eur Respir J*. 2010;36(1):89-95.
430. Zhou X, Baron RM, Hardin M, et al. Identification of a chronic obstructive pulmonary disease genetic determinant that regulates HHIP. *Hum Mol Genet*. 2012; 21(6):1325-1335.
431. Cho MH, McDonald MN, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(3): 214-225.
432. Cho MH, Boutaoui, Klanderma BJ, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet*. 2010;42(3):200-202.
433. Young RP, Hopkins RJ, Hay BA, Whittington CF, Epton MJ, Gamble GD. FAM13A locus in COPD is independently associated with lung cancer-evidence of a molecular genetic link between COPD and lung cancer. *Appl Clin Genet*. 2011;4: 1-10.
434. Guo Y, Lin H, Gao K, et al. Genetic analysis of IREB2, FAM13A and XRCC5 variants in Chinese Han patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;415(2): 284-287.
435. Cho MH, Castaldi PJ, Wan ES, et al. A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13. *Hum Mol Genet*. 2012;21(4):947-957.
436. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med*. 2009;361(27):2599-2608.



437. Soler Artigas M, Wain LV, Repapi E, et al. Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive lung disease, and their joint effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(7):786-795.
438. Berndt A, Leme AS, Shapiro SD. Emerging genetics of COPD. *EMBO Mol Med* 2012; 4: 1144–1155. DOI 10.1002/emmm.201100627
439. Barnes PJ. New treatments for COPD. *Nature Reviews Drug Discovery* 1, 437-446 (June 2002) | doi:10.1038/nrd820
440. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: New treatments for COPD. *Thorax* 2003;58:803-808.
441. Barnes PJ. New approaches to COPD. *Eur Resp Rev* 2005;14(94):2-11.
442. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *ERJ* 2013; 41(6). DOI: 10.1183/09031936.00118912
443. Coxon HO. Quantitative Tomography assessment of airway wall dimensions. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2008; 5(9):940-945.
444. Coxon HO, Quiney B, Sin DD, Xing Li, Mc Williams AM, Mayo JR and Lam S. Airway wall thickness assessed using Computed Tomography and Optical Coherence Tomography. *AJRCCM* 2008; 177(11):1201-1206.
445. Haswegawa et al. *AJRCCM* 2006;173:1326-1334.
446. Schroeder JD, Mc Kenzie AS, Zach JA, Wilson CG, Curran-Everett D, Stinson DS, Newell JD Jr, Lynch DA. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(3).
447. Burgel P-R, Paillasseur J-L, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, Court-Fortune I, Pérez T, Carré P, Roche N. Clinical CPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *ERJ* 2010; 36(3):531-9.
448. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, Fabbri LM, Goldin JG, Jones PWW, MacNee BJ, Rabe KF, Rennard SI, Scirba FC, Silverman EK, Vestbo J, Washko GR, Wouters EF, Martínez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *AJRCCM* 2010; 182(5):598-604.
449. Orie NGM, Sluiter HJ, De Vreis K, et al. The host factor in bronchitis. In Orie NGM, Sluiter HJ, eds. *Bronchitis, an International symposium*. Assen, Netherlands: Royal Vangorcum, 1961.
450. Pride N. Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the “Dutch hypothesis”, *Clin Allergy* 1986; 16: 3-6.
451. Vestbo J, Prescott E. Update on the “Dutch hypothesis” for chronic respiratory disease. *Thorax* 1998; 53: 15-19.
452. Soler-Cataluña et al. Documento consenso EMEA. *Arch Bronconeumol* 2012.

453. Fletcher CM. Chronic bronchitis, its prevalence, nature and patogénesis. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80: 483-494.
454. Fletcher CM, Peto R, Tinker C, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. New York, Toronto, Oxford University Press, 1976.
455. Barker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: 237-240.
456. Strachan DP, Segroatt V, Cook DG. Chest illness in infancy and chronic respiratory disease in later life: an análisis by month of Barth. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 1060-1068.
457. Barker DJ, Osmond C. Childhood respiratory infection and adult chronic bronchitis in England and Wales. *BMJ* 1986; 293; 1271-1275.
458. Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, et al. Latent adenoviral infection in the patogénesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 177-184.
459. Meshi B, Vitalis TZ, Ionescu D, et al. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 52-57.
460. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 469-473.
461. Díaz PT, Clanton TL, Patch ER. Emphysema-like pulmonary disease associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1992; 116: 124-128.
462. Díaz PT, King MA, Patch ER, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Am Intern Med* 2000; 132: 369-372.
463. Díaz PT, King MA, Patch ER, et al. The pathophysiology of pulmonary difusión impairment in human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 272.277.
464. Díaz PT, King MA, Patch ER, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000; 132: 369-372.
465. Beck JM, Rosen MJ, Peavy HH. Pulmonary complications of HIV infection. Report of the Fourth NHLBI Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2120-2126.
466. Kanner RE, Anthoninsen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not exsmokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung Elath study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 358-364.
467. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
468. Miravittles M, Ferrer M, Pont, R Zalacaín A, Álvarez-Sala J L, Masa F, Vereá H, Murio C, Ros F, Vidal R, for the IMPAC Study Group. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004;59:387-395 doi:10.1136/thx.2003.008730
469. Cantón R, Olmos AF, Gómez G de la Pedrosa E, del Campo R, Meseguer M. Infección bronquial crónica: el problema de *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Bronconeumol* 2011;47(Supl 6):8-13.



470. Pasparakis M and Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation. *Nature* 2015; 517: 311–320. doi:10.1038/nature14191
471. Barnes PJ. COPD a neglected disease. *Lancet* 2004.
472. Barnes PJ. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. *JCOPD* 2004; 1: 59-70.
473. Agustí A, MacNee W, Donaldson K, Cosío M. Does COPD have an autoimmune component? *Thorax* 2003; 58(10): 83-834.
474. Taraseviciene-Stewart L, Scerbavicius R, Choe KH, Moore M, Sullivan A, Nicolls MR, Fontenot AP, Tuder MR, Voelkel NF. An animal model of autoimmune emphysema. *ARJCCM* 2005;171:734-742.
475. Markwick LJ, Clements D, Roberts ME, Ceresa CC, Knox AJ, Johnson SR. CCR3 induced-p42/44 MAPK activation protects against staurosporine induced-DNA fragmentation but not apoptosis in airway smooth muscle cells. *Clin Exp Allergy*. 2012 Jul;42(7):1040-50. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04019.x.
476. Wright DB1, Trian T, Siddiqui S, Pascoe CD, Johnson JR, Dekkers BG, Dakshinamurti S, Bagchi R, Burgess JK, Kanabar V, Ojo OO. Phenotype modulation of airway smooth muscle in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Feb;26(1):42-9. doi: 10.1016/j.pupt.2012.08.005. Epub 2012 Aug 23.
477. Ammit AJ1, Panettieri RA Jr. Airway smooth muscle cell hyperplasia: a therapeutic target in airway remodeling in asthma? *Prog Cell Cycle Res*. 2003;5:49-57
478. Halwani R1, Al-Abri J, Beland M, Al-Jahdali H, Halayko AJ, Lee TH, Al-Muhsen S, Hamid Q. CC and CXC chemokines induce airway smooth muscle proliferation and survival. *J Immunol*. 2011 Apr 1;186(7):4156-63. doi: 10.4049/jimmunol.1001210. Epub 2011 Mar 2.
479. Bocchino V1, Bertorelli G, Bertrand CP, Ponath PD, Newman W, Franco C, Marruchella A, Merlini S, Del Donno M, Zhuo X, Olivieri D. Eotaxin and CCR3 are up-regulated in exacerbations of chronic bronchitis. *Allergy* 2002 Jan;57(1):17-22.
480. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ* 2001;18(suppl 34).
481. Agustí A. Systemic effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. What we know and what we don't know (but should). *PATS* 2007;4(7):22-25.
482. Snider GL. et al. The definition of emphysema: report of National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases, Workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:182-5
483. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. *J Comput Assist Tomogr*. 1982 Jun;6(3):437-44.
484. Piras B and Miravittles M. The overlap phenotype: the (missing) link between asthma and COPD. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012, 7:8  
<http://www.mrmjournal.com/content/7/1/8>
485. Wu D, Lim, Vaillant F, Asselin-Labat ML, Visvader JE, Smyth GK. Rotation gene sets for complex microarray experiments. *Bioinformatics* 2010;26(27):2176-2182.
486. <http://www.broadinstitute.org/gsea/msigdb/index.jsp>.

487. Marsh SE, Travers J, Wetheral M, Aldington S, Shirtcliffe PM, Hansell AL, Nowitz MR, McNaughton AA, Soriano JB, Beasley RW. Proportional classification of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008 September ; 63(9): 761–767. doi:10.1136/thx.2007.089193
488. Miravittles M, Calle M and Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(3):86–98
489. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Trigueros JA, Piñera P, Simón A, Riesco JA, Ancochea J, Soriano JB. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J* 2013; 22(1): 117-121
490. Sobradillo P, García-Aymerich J and Agustí AGN. Fenotipos clínicos de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(Supl 11):8-11
491. Yuanlin S and Chen W. Editorial: Phenotype and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Chinese Medical Journal* 2014; 127(17): 3041-2
492. Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, Dusser D, Roche N, Coolen J, Troosters Th, Decramer M, Janssens W. Two Distinct Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Phenotypes Are Associated with High Risk of Mortality. *PLoS ONE* 7(12): e51048. doi:10.1371/journal.pone.0051048.
493. Burgel. Letters: Clinical COPD phenotypes identified by cluster analysis: validation with mortality. *Eur Respir J* 2012; 40: 495–512  
DOI: 10.1183/09031936.00228511 Copyright ERS 2012
494. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. Agustí AGN and McNee W. *Thorax* 2012;00:1–4. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202772
495. Daub, H., Weiss, F. U., Wallasch, C. & Ullrich, A. Role of transactivation of the EGF receptor in signalling by G-protein-coupled receptors. *Nature* 1996; 379: 557–564 (1996).
496. Wan, Y., Kurosaki, T. & Huang, X. Y. *Nature* 1996; **380**: 541–544.
497. Adcock IM, Chung KF, Caramori G, Ito K. Kinase inhibitors and airway inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2006 Mar 8;533(1-3):118-32. Epub 2006 Feb 8.
498. Adcock IM, Caramori G. Kinase targets and inhibitors for the treatment of airway inflammatory diseases: the next generation of drugs for severe asthma and COPD? *BioDrugs*. 2004;18(3):167-80.
499. Dikik I, Tokiwa G, Lev S, Courtneidge SA and Schlessinger J. A role for Pyk2 and Src in linking G-protein-coupled receptors with MAP kinase activation. *Nature* 1996; 383: 547 - 550; doi:10.1038/383547a0
500. Sand JM, Knox AJ, Lange P, Sun S, Kristensen JH, Leeming DJ, Karsdal MA, Bolton CE, Johnson SR. Accelerated extracellular matrix turnover during exacerbations of COPD. *Respir Res*. 2015 Jun 11;16(1):69. doi: 10.1186/s12931-015-0225-3.
501. Hou G, Yin Y, Han D, Wang QY, Kang J. Rosiglitazone attenuates the metalloprotease/anti-metalloprotease imbalance in emphysema induced by cigarette smoke: involvement of extracellular signal-regulated kinase and NFκB signaling. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Apr 7;10:715-24. doi: 10.2147/COPD.S77514. eCollection 2015.

502. Gao W, Li L, Wang Y, Zhang S, Adcock IM, Barnes PJ, Huang M, Yao X. Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Respirology*. 2015 Jul;20(5):722-9. doi: 10.1111/resp.12542. Epub 2015 Apr 13.
503. Magno F1, Di Stefano A. Contribution of bronchial biopsies in the evaluation of pathogenesis and progression of COPD. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2007 Dec;67(4):229-33.
504. Cosio MG1, Majo J, Cosio MG. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells. *Chest*. 2002 May;121(5 Suppl):160S-165S.
505. Mercer PA, D'Armiento JM. Emerging role of MAP kinases pathways as therapeutic targets in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(2):137-50.
506. Annoni R, Lanças T, Tanigawa RY, Matsushita MM, Fernezlian SM, Bruno A, Ferraz da Silva LF, Roughley PJ, Battaglia S, Dolhnikoff M, Hiemstra PS, Sterk PJ, Rabe KF, Mauad T. Extracellular matrix composition in COPD. *Eur Respir J* 2012;40:1362-1373.
507. Westergren-Thorsson G, Bjermer L, Hallgren O. Extracellular matrix remodelling in COPD. *Eur Med J (EMJ)* 2014 (Nov):1-6.
508. Nagai S, Hoshino Y, Hayashi M, Ito I. Smoking-related interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6(5): 415-419.
509. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martínez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics* 2008; 28(5):1383-1393.
510. Rutgers SR, Timens W, Kaufmann HF, van der Mark TW, Koeter GH, Postma DS. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsias in COPD. *Eur Respir J* 2000: 109-115.
511. Petrescu F, Petrescu OI, Silosi I, Taisescu C, Petrescu AM, Fortofoiu AE, Enescu A, Enescu AS, Ciobanu D, Biciusca V. Cytopathological aspects of the bronchoalveolar lavage fluid in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Current Elath Sciences Journal* 201; 41(1): 35-41.
512. Wen Y, Reid DW, Zhang D, Ward Ch, Wood-Baker R, Walters EH. Assessment of airway inflammation using sputum, BAL and endobronchial biopsies in current and exsmokers with stablished COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:327-334.
513. Di Stefano A, Caramori G, Oates T, Capelli A, Lusuardi M, Gnemmi I, Ioli F, Chung KF, Donner CF, Barnes PJ, Adcock IM. Increased expression of nuclear factor-kappa B in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J* 2002;20:556-563.
514. Sánchez-Pla A, Ruíz de Vila MC. Análisis de datos de microarrays. FUOC. PID-00191032. Módulo XXX.



# **ANEXOS**



## H SON DURETA

HOSPITAL UNIVERSITARIO

Apellidos

Nombre

Num. Historia Clínica

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS DE TEJIDO PULMONAR EN EL BIOBANCO DE TEJIDO PULMONAR

Yo, D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_, como paciente  
O D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_, como su representante legal

Habiendo sido informado/a por el Dr./a \_\_\_\_\_, el día \_\_\_\_\_ sobre el motivo, la importancia y la utilidad del almacenamiento del tejido pulmonar extirpado de la intervención quirúrgica, sobrante del utilizado para el diagnóstico y estadiaje correctos anatomopatológicos, sin conllevarle ningún riesgo quirúrgico añadido, para poder ser utilizados con fines de investigación científica.

El Biobanco de Tejido Pulmonar del Hospital de Son Dureta pretende proporcionar a los investigadores muestras de tejido pulmonar para la correlación de las características morfológicas del mismo (histología) con su expresión génica, para mejorar el entendimiento de las enfermedades pulmonares, los mecanismos de reparación de los tejidos y posibles dianas de tratamiento que puedan beneficiar en el futuro a los pacientes.

Y habiendo sido confirmada la confidencialidad del uso de mis datos personales:

El almacenamiento de muestras de tejido pulmonar en el Biobanco de Tejido Pulmonar del Hospital de Son Dureta se realizará salvaguardando estrictamente la confidencialidad de los datos personales de los pacientes de acuerdo con la Ley de Protección de Datos. Su historia clínica es confidencial: ni su nombre, ni sus datos personales serán en ningún momento proporcionados a personas no autorizadas.

Habiendo entendido las explicaciones y aclaraciones recibidas al respecto, y mi derecho de revocar la firma del presente consentimiento en cualquier momento sin aclaración ninguna.

**OTORGO MI CONSENTIMIENTO** para que sea almacenado el excedente de tejido pulmonar en el Banco de Tejido Pulmonar del Hospital Son Dureta para su utilización en investigación en ciencias de la salud.

Y, para que así conste, firmo el presente documento

Palma, a           , de           de

Firma del paciente y N<sup>º</sup> D.N.I.  
(o su representante legal  
en caso de incapacidad)

Firma del médico informante  
n<sup>º</sup> de colegiado



# 1 H SON DURETA

HOSPITAL UNIVERSITARIO

Apellidos

Nombre

Num. Historia Clínica

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS (BANCO DE TEJIDO PULMONAR)

---

Para satisfacción de los derechos del paciente y en cumplimiento de la ley general de Sanidad.

Yo, D./Dña \_\_\_\_\_, como paciente  
[o D./Dña \_\_\_\_\_, como su representante], en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente,

### EXPONGO:

Que he sido debidamente **INFORMADO/A** por el Dr./a. \_\_\_\_\_, en entrevista personal realizada el \_\_\_\_\_ día \_\_\_\_\_, de la conveniencia de almacenar, del tejido extraído del procedimiento quirúrgico, el excedente del usado para el correcto diagnóstico histopatológico para que pueda ser utilizado en proyectos de investigación, salvaguardando el principio de confidencialidad. También de la necesidad de almacenar una muestra de 50cc de sangre con el mismo fin y que será obtenida en el mismo acto quirúrgico.

Que he recibido explicaciones:

VERBALES  ESCRITAS(Anexo)  **(tachese lo que proceda)**

Sobre la naturaleza y el propósito del almacenamiento de tejidos para investigación biomédica.

### MOTIVO DEL ALMACENAMIENTO DE TEJIDO PULMONAR:

El objetivo del almacenamiento de tejido pulmonar en el Banco de Tejido Pulmonar del Hospital Son Dureta responde a fines de investigación de los mecanismos y bases de las enfermedades pulmonares para un mejor conocimiento de las mismas y de los mecanismos de reparación del tejido dañado, así como posibles mejorías en su tratamiento en beneficio de futuros enfermos.

El tejido obtenido para fines de investigación provendrá del excedente extraído tras el procedimiento quirúrgico, sin interferir en el diagnóstico y correcto estadiaje, ni suponer ningún riesgo añadido al propio de la intervención en sí misma.

**PRIVACIDAD:**

Su historia clínica es confidencial. Su nombre no será proporcionado a personas no autorizadas.

**MANIFIESTO:**

Que he entendido y estoy satisfecho de todas las explicaciones y aclaraciones recibidas sobre el proceso citado.

**Y OTORGO MI CONSENTIMIENTO** para que sea almacenado el excedente tisular y la muestra de sangre en el Banco de Tejido Pulmonar del Hospital Son Dureta para su utilización en investigación en ciencias de la salud.

Y, para que así conste, firmo el presente documento

Palma, a \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firma del paciente y N<sup>º</sup> D.N.I.      Firma del médico informante  
(o su representante legal                      n<sup>º</sup> de colegiado  
en caso de incapacidad)

En caso de negativa o revocación del procedimiento diagnóstico terapéutico.

Firma del paciente y N° D.N.I.      Firma del testigo  
(O su representante legal)      N° D.N.I

## 2 H SON DURETA

HOSPITAL UNIVERSITARIO

Apellidos

Nombre

Num. Historia Clínica

### HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS (BANCO DE TEJIDO PULMONAR)

---

Para satisfacción de los derechos del paciente y en cumplimiento de la ley general de Sanidad.

Yo, D./Dña \_\_\_\_\_, como paciente  
[o D./Dña \_\_\_\_\_, como su representante], en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente,

#### EXPONGO:

Que he sido debidamente **INFORMADO/A** por el Dr./a. \_\_\_\_\_, en entrevista personal realizada el \_\_\_\_\_ día \_\_\_\_\_, de la conveniencia de almacenar, del tejido extraído del procedimiento quirúrgico, el excedente del usado para el correcto diagnóstico histopatológico para que pueda ser utilizado en proyectos de investigación, salvaguardando el principio de confidencialidad. También de la necesidad de almacenar una muestra de 50cc de sangre con el mismo fin y que será obtenida en el mismo acto quirúrgico.

Que he recibido explicaciones:

VERBALES  ESCRITAS(Anexo)  **(tachese lo que proceda)**

Sobre la naturaleza y el propósito del almacenamiento de tejidos para investigación biomédica.

#### MOTIVO DEL ALMACENAMIENTO DE TEJIDO PULMONAR:

El objetivo del almacenamiento de tejido pulmonar en el Banco de Tejido Pulmonar del Hospital Son Dureta responde a fines de investigación de los mecanismos y bases de las enfermedades pulmonares para un mejor conocimiento de las mismas y de los mecanismos de reparación del tejido dañado, así como posibles mejorías en su tratamiento en beneficio de futuros enfermos.

El tejido obtenido para fines de investigación provendrá del excedente extraído tras el procedimiento quirúrgico, sin interferir en el diagnóstico y correcto estadiaje, ni suponer ningún riesgo añadido al propio de la intervención en sí misma.

**PRIVACIDAD:**

Su historia clínica es confidencial. Su nombre no será proporcionado a personas no autorizadas.

**MANIFIESTO:**

Que he entendido y estoy satisfecho de todas las explicaciones y aclaraciones recibidas sobre el proceso citado.

**Y OTORGO MI CONSENTIMIENTO** para que sea almacenado el excedente tisular y la muestra de sangre en el Banco de Tejido Pulmonar del Hospital Son Dureta para su utilización en investigación en ciencias de la salud.

Y, para que así conste, firmo el presente documento

Palma, a                   , de                   de

Firma del paciente y N<sup>º</sup> D.N.I.      Firma del médico informante  
(o su representante legal                   n<sup>º</sup> de colegiado  
en caso de incapacidad)

En caso de negativa o revocación del procedimiento diagnóstico terapéutico.

Firma del paciente y N<sup>º</sup> D.N.I.      Firma del testigo  
(O su representante legal)                      N<sup>º</sup> D.N.I.

**ANEXO 2: VÍAS MOLECULARES CON EXPRESIÓN DIFERENCIAL EN LOS PACIENTES EPOC DE LAS MUESTRAS DEL BIOBANCO DE TEJIDO PULMONAR DEL HOSPITAL DE SON DURETA y LISTA DE LOS GENES IMPLICADOS EN ELLAS**

1er pathway: \$CCR3PATHWAY (38 genes de expresión diferencial)

p=0.047

\$CCR3PATHWAY\$Proportion.active

[1] 0.4318182

\$CCR3PATHWAY\$GeneNames

- [1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"
- [2] "A\_24\_P418809.UNIQUE.2832"
- [3] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"
- [4] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"
- [5] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"
- [6] "A\_24\_P328333.UNIQUE.7113"
- [7] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"
- [8] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"
- [9] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"
- [10] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"
- [11] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"
- [12] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"
- [13] "A\_32\_P148710.UNIQUE.10492"
- [14] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"
- [15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"
- [16] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"
- [17] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"
- [18] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"
- [19] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"
- [20] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"
- [21] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"
- [22] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"
- [23] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"
- [24] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"
- [25] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"
- [26] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"
- [27] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"
- [28] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"
- [29] "A\_24\_P367473.UNIQUE.23927"
- [30] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"
- [31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"
- [32] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"
- [33] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"
- [34] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"
- [35] "A\_32\_P228124.UNIQUE.27372"
- [36] "A\_23\_P69491.UNIQUE.27998"
- [37] "A\_24\_P303852.UNIQUE.31900"

[38] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

2º pathway: \$ECMPATHWAY (43 genes expresados diferencialmente)

p=0.048

\$ECMPATHWAY\$Proportion.active

[1] 0.3333333

\$ECMPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[2] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[3] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[4] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[5] "A\_23\_P104199.UNIQUE.6976"  
[6] "A\_24\_P196851.UNIQUE.7595"  
[7] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[8] "A\_24\_P184555.UNIQUE.8982"  
[9] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[10] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[11] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[12] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
[13] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[14] "A\_23\_P9166.UNIQUE.12250"  
[15] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[16] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[17] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[18] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[19] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[20] "A\_23\_P104199.UNIQUE.14704"  
[21] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[22] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[23] "A\_23\_P409355.UNIQUE.16022"  
[24] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[25] "A\_23\_P104199.UNIQUE.18262"  
[26] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[27] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[28] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[29] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[30] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[31] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[32] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[33] "A\_23\_P104199.UNIQUE.25643"  
[34] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[35] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[36] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[37] "A\_24\_P323104.UNIQUE.26916"  
[38] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[39] "A\_23\_P69491.UNIQUE.27998"  
[40] "A\_23\_P213344.UNIQUE.29790"  
[41] "A\_32\_P95397.UNIQUE.29900"  
[42] "A\_23\_P48535.UNIQUE.32234"



[43] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

3er pathway: \$RASPATHWAY (68 genes con expresión diferencial)

p=0.047

\$RASPATHWAY\$Proportion.active

[1] 0.5483871

\$RASPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[2] "A\_23\_P2960.UNIQUE.966"  
[3] "A\_23\_P210886.UNIQUE.1948"  
[4] "A\_23\_P2960.UNIQUE.2757"  
[5] "A\_23\_P2960.UNIQUE.3162"  
[6] "A\_32\_P217709.UNIQUE.3625"  
[7] "A\_23\_P171054.UNIQUE.4032"  
[8] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[9] "A\_23\_P2960.UNIQUE.5819"  
[10] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[11] "A\_23\_P2960.UNIQUE.6277"  
[12] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[13] "A\_24\_P100130.UNIQUE.6729"  
[14] "A\_23\_P210886.UNIQUE.8142"  
[15] "A\_24\_P192262.UNIQUE.8174"  
[16] "A\_23\_P210886.UNIQUE.8333"  
[17] "A\_23\_P210886.UNIQUE.8597"  
[18] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[19] "A\_23\_P215406.UNIQUE.9026"  
[20] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[21] "A\_23\_P30024.UNIQUE.9552"  
[22] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[23] "A\_23\_P200560.UNIQUE.9791"  
[24] "A\_23\_P210886.UNIQUE.9859"  
[25] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[26] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[27] "A\_24\_P219686.UNIQUE.11111"  
[28] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[29] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[30] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[31] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[32] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[33] "A\_23\_P2960.UNIQUE.14953"  
[34] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[35] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[36] "A\_23\_P210886.UNIQUE.15378"  
[37] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[38] "A\_23\_P215406.UNIQUE.17710"  
[39] "A\_23\_P210886.UNIQUE.18431"  
[40] "A\_23\_P210886.UNIQUE.18686"  
[41] "A\_23\_P215406.UNIQUE.18710"  
[42] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[43] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[44] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"

[45] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[46] "A\_23\_P215406.UNIQUE.21923"  
[47] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[48] "A\_23\_P2960.UNIQUE.23584"  
[49] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[50] "A\_23\_P210886.UNIQUE.24386"  
[51] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[52] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[53] "A\_23\_P2960.UNIQUE.26159"  
[54] "A\_23\_P215406.UNIQUE.26297"  
[55] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[56] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[57] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[58] "A\_23\_P215406.UNIQUE.27580"  
[59] "A\_23\_P69491.UNIQUE.27998"  
[60] "A\_23\_P215406.UNIQUE.30364"  
[61] "A\_23\_P46748.UNIQUE.30382"  
[62] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31105"  
[63] "A\_23\_P210886.UNIQUE.31300"  
[64] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31379"  
[65] "A\_24\_P379165.UNIQUE.31702"  
[64] "A\_23\_P215406.UNIQUE.32556"  
[67] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"  
[68] "A\_23\_P215406.UNIQUE.32"

4º pathway: \$GLEEVECPATHWAY (45 genes con expresión diferencial)

p=0.047

\$GLEEVECPATHWAY\$Proportion.active

[1] 0.3308824

\$GLEEVECPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
[3] "A\_23\_P2960.UNIQUE.966"  
[4] "A\_23\_P2960.UNIQUE.2757"  
[5] "A\_23\_P2960.UNIQUE.3162"  
[6] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[7] "A\_23\_P2960.UNIQUE.5819"  
[8] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[9] "A\_23\_P2960.UNIQUE.6277"  
[10] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[11] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[12] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[13] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[14] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[15] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[16] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[17] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[18] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[19] "A\_24\_P15270.UNIQUE.13695"  
[20] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[21] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"

[22] "A\_23\_P2960.UNIQUE.14953"  
 [23] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
 [24] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
 [25] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
 [26] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
 [27] "A\_23\_P503115.UNIQUE.19635"  
 [28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
 [29] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
 [30] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
 [31] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
 [32] "A\_23\_P2960.UNIQUE.23584"  
 [33] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
 [34] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
 [35] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
 [36] "A\_23\_P2960.UNIQUE.26159"  
 [37] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
 [38] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
 [39] "A\_32\_P232865.UNIQUE.27017"  
 [40] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
 [41] "A\_32\_P56713.UNIQUE.30499"  
 [42] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31105"  
 [43] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31379"  
 [44] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"  
 [45] "A\_24\_P162073.UNIQUE.46"

5º pathway: \$GPCRPATHWAY (45 genes con expresión diferencial)

p=0.047

\$GPCRPATHWAY\$Proportion.active

[1] 0.4787234

\$GPCRPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
 [2] "A\_24\_P418809.UNIQUE.2832"  
 [3] "A\_23\_P171054.UNIQUE.4032"  
 [4] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
 [5] "A\_23\_P254801.UNIQUE.4865"  
 [6] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
 [7] "A\_24\_P245322.UNIQUE.6562"  
 [8] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
 [9] "A\_32\_P517749.UNIQUE.7025"  
 [10] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
 [11] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
 [12] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
 [13] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
 [14] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
 [15] "A\_23\_P254801.UNIQUE.10632"  
 [16] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
 [17] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
 [18] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
 [19] "A\_24\_P414371.UNIQUE.13538"  
 [20] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"

[21] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[22] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[23] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[24] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[25] "A\_23\_P77440.UNIQUE.17071"  
[26] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[27] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[28] "A\_23\_P433753.UNIQUE.20021"  
[29] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
[30] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[32] "A\_23\_P326170.UNIQUE.21763"  
[33] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[34] "A\_23\_P4944.UNIQUE.23435"  
[35] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[36] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[37] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[38] "A\_24\_P356592.UNIQUE.26432"  
[39] "A\_23\_P254801.UNIQUE.26565"  
[40] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[41] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[42] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[43] "A\_32\_P228124.UNIQUE.27372"  
[44] "A\_24\_P303852.UNIQUE.31900"  
[45] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

6º pathway: \$CDK5PATHWAY (30 genes con expresión diferencial)

p=0.047

\$CDK5PATHWAY\$Proportion.active

[1] 0.6382979

\$CDK5PATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[2] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[3] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[4] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[5] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[6] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[7] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[8] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[9] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
[10] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[11] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[12] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[13] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[14] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[16] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[17] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[18] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[19] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"

[20] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[21] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[22] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[23] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[24] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[25] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[26] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[27] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[29] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[30] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

7º pathway: \$PDGFPATHWAY (46 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3262411

\$PDGFPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
[3] "A\_24\_P76666.UNIQUE.1934"  
[4] "A\_23\_P171054.UNIQUE.4032"  
[5] "A\_24\_P76666.UNIQUE.4552"  
[6] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[7] "A\_23\_P254801.UNIQUE.4865"  
[8] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[9] "A\_24\_P76666.UNIQUE.6177"  
[10] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[11] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8305"  
[12] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8495"  
[13] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[14] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[16] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[17] "A\_24\_P337657.UNIQUE.10222"  
[18] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[19] "A\_23\_P254801.UNIQUE.10632"  
[20] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[21] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[22] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[23] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[24] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[25] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[26] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[27] "A\_23\_P97005.UNIQUE.15904"  
[28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[29] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[30] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[31] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
[32] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[33] "A\_24\_P76666.UNIQUE.20445"  
[34] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[35] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"

[36] "A\_24\_P76666.UNIQUE.22166"  
[37] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[38] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[39] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[40] "A\_23\_P254801.UNIQUE.26565"  
[41] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[42] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[43] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[44] "A\_23\_P502575.UNIQUE.27081"  
[45] "A\_24\_P76666.UNIQUE.32203"  
[46] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

8º pathways: \$IL3PATHWAY (38 genes con expresión diferencial)

p=0.047 Proportion.active [1] 0.4691358

\$IL3PATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
[3] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[4] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[5] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[6] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[7] "A\_23\_P162486.UNIQUE.9370"  
[8] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[9] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[10] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[11] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[12] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[13] "A\_23\_P162486.UNIQUE.12520"  
[14] "A\_23\_P162486.UNIQUE.12707"  
[15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[16] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[17] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[18] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[19] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[20] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[21] "A\_23\_P162486.UNIQUE.15796"  
[22] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[23] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[24] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[25] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[26] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[27] "A\_23\_P162486.UNIQUE.21674"  
[28] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[29] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[30] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[32] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[33] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[34] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[35] "A\_23\_P162486.UNIQUE.27689"  
[36] "A\_23\_P253081.UNIQUE.28658"

[37] "A\_23\_P162486.UNIQUE.29475"  
[38] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

9º pathway: \$EGFPATHWAY (47 genes con expresión diferencial) p=0.048

Proportion.active [1] 0.3154362

\$EGFPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
[3] "A\_24\_P76666.UNIQUE.1934"  
[4] "A\_23\_P171054.UNIQUE.4032"  
[5] "A\_24\_P76666.UNIQUE.4552"  
[6] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[7] "A\_23\_P254801.UNIQUE.4865"  
[8] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[9] "A\_24\_P76666.UNIQUE.6177"  
[10] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[11] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8305"  
[12] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8495"  
[13] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[14] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[16] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[17] "A\_24\_P337657.UNIQUE.10222"  
[18] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[19] "A\_23\_P254801.UNIQUE.10632"  
[20] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[21] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[22] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[23] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[24] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[25] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[26] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[27] "A\_23\_P97005.UNIQUE.15904"  
[28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[29] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[30] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[31] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
[32] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[33] "A\_24\_P76666.UNIQUE.20445"  
[34] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[35] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[36] "A\_24\_P76666.UNIQUE.22166"  
[37] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[38] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[39] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[40] "A\_23\_P254801.UNIQUE.26565"  
[41] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[42] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[43] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[44] "A\_23\_P502575.UNIQUE.27081"  
[45] "A\_23\_P215790.UNIQUE.30548"

[46] "A\_24\_P76666.UNIQUE.32203"  
[47] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

10º pathway: \$MPRPATHWAY (32 genes expresados diferencialmente) p=0.048

Proportion.active [1] 0.4507042

\$MPRPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_24\_P418809.UNIQUE.2832"  
[2] "A\_23\_P138507.UNIQUE.3043"  
[3] "A\_23\_P138507.UNIQUE.4600"  
[4] "A\_24\_P245322.UNIQUE.6562"  
[5] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[6] "A\_24\_P396650.UNIQUE.8571"  
[7] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[8] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[9] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[10] "A\_24\_P62615.UNIQUE.9654"  
[11] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[12] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
[13] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[14] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[16] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[17] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[18] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[19] "A\_23\_P433753.UNIQUE.20021"  
[20] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[21] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[22] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[23] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[24] "A\_23\_P138507.UNIQUE.24460"  
[25] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[26] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[27] "A\_24\_P356592.UNIQUE.26432"  
[28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[29] "A\_23\_P67162.UNIQUE.29861"  
[30] "A\_23\_P138507.UNIQUE.30360"  
[31] "A\_23\_P138507.UNIQUE.32161"  
[32] "A\_23\_P138507.UNIQUE.32205"

11º pathway: \$SPPAPATHWAY (36 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3272727

\$SPPAPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[2] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[3] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[4] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[5] "A\_23\_P104199.UNIQUE.6976"



[6] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
 [7] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
 [8] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
 [9] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
 [10] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
 [11] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
 [12] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
 [13] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
 [14] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
 [15] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
 [16] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
 [17] "A\_23\_P104199.UNIQUE.14704"  
 [18] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
 [19] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
 [20] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
 [21] "A\_23\_P104199.UNIQUE.18262"  
 [22] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
 [23] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
 [24] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
 [25] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
 [26] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
 [27] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
 [28] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
 [29] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
 [30] "A\_23\_P104199.UNIQUE.25643"  
 [31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
 [32] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
 [33] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
 [34] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
 [35] "A\_32\_P95397.UNIQUE.29900"  
 [36] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

12<sup>o</sup> pathway: \$PYK2PATHWAY (60 genes con expresión diferencial) p=0.049

Proportion.active [1] 0.3726708

\$PYK2PATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
 [2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
 [3] "A\_23\_P168836.UNIQUE.831"  
 [4] "A\_32\_P217709.UNIQUE.3625"  
 [5] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
 [6] "A\_23\_P254801.UNIQUE.4865"  
 [7] "A\_23\_P168836.UNIQUE.6122"  
 [8] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
 [9] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
 [10] "A\_23\_P66319.UNIQUE.7468"  
 [11] "A\_23\_P168836.UNIQUE.8335"  
 [12] "A\_23\_P168836.UNIQUE.8386"  
 [13] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
 [14] "A\_23\_P215406.UNIQUE.9026"  
 [15] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
 [16] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"

[17] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
 [18] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
 [19] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
 [20] "A\_23\_P254801.UNIQUE.10632"  
 [21] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
 [22] "A\_23\_P168836.UNIQUE.12808"  
 [23] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
 [24] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
 [25] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
 [26] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
 [27] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
 [28] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
 [29] "A\_23\_P168836.UNIQUE.15445"  
 [30] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
 [31] "A\_23\_P168836.UNIQUE.16818"  
 [32] "A\_23\_P215406.UNIQUE.17710"  
 [33] "A\_23\_P215406.UNIQUE.18710"  
 [34] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
 [35] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
 [36] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
 [37] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
 [38] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
 [39] "A\_23\_P326170.UNIQUE.21763"  
 [40] "A\_23\_P215406.UNIQUE.21923"  
 [41] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
 [42] "A\_23\_P4944.UNIQUE.23435"  
 [43] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
 [44] "A\_23\_P168836.UNIQUE.24832"  
 [45] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
 [46] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
 [47] "A\_23\_P215406.UNIQUE.26297"  
 [48] "A\_23\_P254801.UNIQUE.26565"  
 [49] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
 [50] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
 [51] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
 [52] "A\_32\_P228124.UNIQUE.27372"  
 [53] "A\_23\_P215406.UNIQUE.27580"  
 [54] "A\_23\_P168836.UNIQUE.29303"  
 [55] "A\_23\_P215406.UNIQUE.30364"  
 [56] "A\_24\_P303852.UNIQUE.31900"  
 [57] "A\_23\_P215406.UNIQUE.32556"  
 [58] "A\_23\_P168836.UNIQUE.32807"  
 [59] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"  
 [60] "A\_23\_P215406.UNIQUE.32"

13º pathway: \$IGF1PATHWAY (51 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3923077

\$IGF1PATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
 [2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
 [3] "A\_24\_P76666.UNIQUE.1934"

[4] "A\_23\_P205986.UNIQUE.3471"  
[5] "A\_23\_P205986.UNIQUE.3760"  
[6] "A\_23\_P171054.UNIQUE.4032"  
[7] "A\_24\_P76666.UNIQUE.4552"  
[8] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[9] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[10] "A\_24\_P76666.UNIQUE.6177"  
[11] "A\_23\_P205986.UNIQUE.6352"  
[12] "A\_23\_P205986.UNIQUE.6512"  
[13] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[14] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8305"  
[15] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8495"  
[16] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[17] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[18] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[19] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[20] "A\_24\_P337657.UNIQUE.10222"  
[21] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[22] "A\_23\_P205986.UNIQUE.11242"  
[23] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[24] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[25] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[26] "A\_23\_P205986.UNIQUE.13855"  
[27] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[29] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[30] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[32] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[33] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[34] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[35] "A\_23\_P205986.UNIQUE.20353"  
[36] "A\_24\_P76666.UNIQUE.20445"  
[37] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[38] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[39] "A\_24\_P76666.UNIQUE.22166"  
[40] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[41] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[42] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[43] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[44] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[45] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[46] "A\_23\_P502575.UNIQUE.27081"  
[47] "A\_23\_P205986.UNIQUE.29774"  
[48] "A\_23\_P205986.UNIQUE.31061"  
[49] "A\_24\_P76666.UNIQUE.32203"  
[50] "A\_23\_P205986.UNIQUE.32306"  
[51] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

14<sup>o</sup> pathway: \$BYSTROM\_IL5\_UP (42 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.4772727

\$BYSTROM\_IL5\_UP\$GeneNames

[1] "A\_23\_P217015.UNIQUE.45"  
[2] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[3] "A\_23\_P122545.UNIQUE.2690"  
[4] "A\_24\_P165998.UNIQUE.3261"  
[5] "A\_24\_P252895.UNIQUE.3347"  
[6] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[7] "A\_23\_P501722.UNIQUE.4930"  
[8] "A\_23\_P80032.UNIQUE.5961"  
[9] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[10] "A\_23\_P152344.UNIQUE.6302"  
[11] "A\_23\_P66487.UNIQUE.6589"  
[12] "A\_24\_P917866.UNIQUE.6738"  
[13] "A\_23\_P80032.UNIQUE.6746"  
[14] "A\_23\_P209011.UNIQUE.8022"  
[15] "A\_23\_P110022.UNIQUE.8282"  
[16] "A\_23\_P30024.UNIQUE.9552"  
[17] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[18] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[19] "A\_24\_P229164.UNIQUE.12686"  
[20] "A\_23\_P80032.UNIQUE.13685"  
[21] "A\_24\_P376707.UNIQUE.14258"  
[22] "A\_23\_P80032.UNIQUE.15268"  
[23] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[24] "A\_23\_P80032.UNIQUE.15841"  
[25] "A\_23\_P80032.UNIQUE.17743"  
[26] "A\_23\_P139143.UNIQUE.18060"  
[27] "A\_23\_P80032.UNIQUE.18241"  
[28] "A\_23\_P149529.UNIQUE.18566"  
[29] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[30] "A\_23\_P80032.UNIQUE.21669"  
[31] "A\_23\_P398294.UNIQUE.25443"  
[32] "A\_23\_P80032.UNIQUE.25513"  
[33] "A\_23\_P326691.UNIQUE.25707"  
[34] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[35] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[36] "A\_23\_P78771.UNIQUE.28099"  
[37] "A\_23\_P253081.UNIQUE.28658"  
[38] "A\_23\_P80032.UNIQUE.30141"  
[39] "A\_23\_P214950.UNIQUE.30363"  
[40] "A\_24\_P849628.UNIQUE.31227"  
[41] "A\_23\_P14774.UNIQUE.31528"  
[42] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

15º pathway: \$INSULINPATHWAY (41 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3660714

\$INSULINPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
[3] "A\_24\_P76666.UNIQUE.1934"

[4] "A\_23\_P171054.UNIQUE.4032"  
 [5] "A\_24\_P76666.UNIQUE.4552"  
 [6] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
 [7] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
 [8] "A\_24\_P76666.UNIQUE.6177"  
 [9] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
 [10] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8305"  
 [11] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8495"  
 [12] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
 [13] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
 [14] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
 [15] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
 [16] "A\_24\_P337657.UNIQUE.10222"  
 [17] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
 [18] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
 [19] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
 [20] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
 [21] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
 [22] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
 [23] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
 [24] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
 [25] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
 [26] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
 [27] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
 [28] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
 [29] "A\_24\_P76666.UNIQUE.20445"  
 [30] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
 [31] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
 [32] "A\_24\_P76666.UNIQUE.22166"  
 [33] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
 [34] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
 [35] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
 [36] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
 [37] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
 [38] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
 [39] "A\_23\_P502575.UNIQUE.27081"  
 [40] "A\_24\_P76666.UNIQUE.32203"  
 [41] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

16º pathway: \$TPOPATHWAY (43 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3233083

\$TPOPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
 [2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
 [3] "A\_24\_P76666.UNIQUE.1934"  
 [4] "A\_24\_P76666.UNIQUE.4552"  
 [5] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
 [6] "A\_23\_P254801.UNIQUE.4865"  
 [7] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
 [8] "A\_24\_P76666.UNIQUE.6177"  
 [9] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"

[10] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8305"  
 [11] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8495"  
 [12] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
 [13] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
 [14] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
 [15] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
 [16] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
 [17] "A\_23\_P254801.UNIQUE.10632"  
 [18] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
 [19] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
 [20] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
 [21] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
 [22] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
 [23] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
 [24] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
 [25] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
 [26] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
 [27] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
 [28] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
 [29] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
 [30] "A\_24\_P76666.UNIQUE.20445"  
 [31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
 [32] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
 [33] "A\_24\_P76666.UNIQUE.22166"  
 [34] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
 [35] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
 [36] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
 [37] "A\_23\_P254801.UNIQUE.26565"  
 [38] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
 [39] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
 [40] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
 [41] "A\_23\_P502575.UNIQUE.27081"  
 [42] "A\_24\_P76666.UNIQUE.32203"  
 [43] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

17º pathway: \$SPRYPATHWAY (34 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3655914

\$SPRYPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
 [2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
 [3] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
 [4] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
 [5] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
 [6] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
 [7] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
 [8] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
 [9] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
 [10] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
 [11] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
 [12] "A\_23\_P53390.UNIQUE.10740"  
 [13] "A\_24\_P269062.UNIQUE.10860"

[14] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
 [15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
 [16] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
 [17] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
 [18] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
 [19] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
 [20] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
 [21] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
 [22] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
 [23] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
 [24] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
 [25] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
 [26] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
 [27] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
 [28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
 [29] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
 [30] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
 [31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
 [32] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
 [33] "A\_23\_P215790.UNIQUE.30548"  
 [34] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

18º pathway: \$AT1RPATHWAY (59 genes con expresión diferencial) p=0.048

Proportion.active [1] 0.3259669

\$AT1RPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
 [2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
 [3] "A\_23\_P168836.UNIQUE.831"  
 [4] "A\_32\_P217709.UNIQUE.3625"  
 [5] "A\_23\_P171054.UNIQUE.4032"  
 [6] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
 [7] "A\_23\_P168836.UNIQUE.6122"  
 [8] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
 [9] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
 [10] "A\_23\_P168836.UNIQUE.8335"  
 [11] "A\_23\_P168836.UNIQUE.8386"  
 [12] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
 [13] "A\_23\_P215406.UNIQUE.9026"  
 [14] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
 [15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
 [16] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
 [17] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
 [18] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
 [19] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
 [20] "A\_23\_P168836.UNIQUE.12808"  
 [21] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
 [22] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
 [23] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
 [24] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
 [25] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
 [26] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"

[27] "A\_23\_P168836.UNIQUE.15445"  
[28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[29] "A\_23\_P168836.UNIQUE.16818"  
[30] "A\_23\_P215406.UNIQUE.17710"  
[31] "A\_23\_P215406.UNIQUE.18710"  
[32] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[33] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[34] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
[35] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[36] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[37] "A\_23\_P326170.UNIQUE.21763"  
[38] "A\_23\_P215406.UNIQUE.21923"  
[39] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[40] "A\_24\_P914940.UNIQUE.22925"  
[41] "A\_23\_P4944.UNIQUE.23435"  
[42] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[43] "A\_23\_P168836.UNIQUE.24832"  
[44] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[45] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[46] "A\_23\_P215406.UNIQUE.26297"  
[47] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[48] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[49] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[50] "A\_32\_P228124.UNIQUE.27372"  
[51] "A\_23\_P215406.UNIQUE.27580"  
[52] "A\_23\_P168836.UNIQUE.29303"  
[53] "A\_23\_P215406.UNIQUE.30364"  
[54] "A\_23\_P215790.UNIQUE.30548"  
[55] "A\_24\_P303852.UNIQUE.31900"  
[56] "A\_23\_P215406.UNIQUE.32556"  
[57] "A\_23\_P168836.UNIQUE.32807"  
[58] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"  
[59] "A\_23\_P215406.UNIQUE.32"

19º pathway: \$NO1PATHWAY (42 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.4565217

\$NO1PATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P134454.UNIQUE.211"  
[2] "A\_23\_P2960.UNIQUE.966"  
[3] "A\_23\_P2960.UNIQUE.2757"  
[4] "A\_23\_P2960.UNIQUE.3162"  
[5] "A\_24\_P71973.UNIQUE.3451"  
[6] "A\_24\_P12626.UNIQUE.4010"  
[7] "A\_23\_P81805.UNIQUE.4942"  
[8] "A\_23\_P2960.UNIQUE.5819"  
[9] "A\_23\_P134454.UNIQUE.5879"  
[10] "A\_23\_P2960.UNIQUE.6277"  
[11] "A\_24\_P245322.UNIQUE.6562"  
[12] "A\_23\_P81805.UNIQUE.6750"  
[13] "A\_23\_P70398.UNIQUE.7444"  
[14] "A\_23\_P81805.UNIQUE.8935"



[15] "A\_23\_P81805.UNIQUE.10951"  
 [16] "A\_23\_P134454.UNIQUE.11124"  
 [17] "A\_23\_P81805.UNIQUE.12380"  
 [18] "A\_23\_P2960.UNIQUE.14953"  
 [19] "A\_23\_P81805.UNIQUE.17000"  
 [20] "A\_23\_P356070.UNIQUE.17662"  
 [21] "A\_23\_P134454.UNIQUE.18166"  
 [22] "A\_24\_P12401.UNIQUE.19003"  
 [23] "A\_24\_P179400.UNIQUE.19994"  
 [24] "A\_23\_P433753.UNIQUE.20021"  
 [25] "A\_23\_P326170.UNIQUE.21763"  
 [26] "A\_23\_P81805.UNIQUE.23158"  
 [27] "A\_23\_P4944.UNIQUE.23435"  
 [28] "A\_23\_P2960.UNIQUE.23584"  
 [29] "A\_23\_P134454.UNIQUE.24461"  
 [30] "A\_23\_P134454.UNIQUE.24651"  
 [31] "A\_23\_P134454.UNIQUE.24995"  
 [32] "A\_23\_P2960.UNIQUE.26159"  
 [33] "A\_24\_P356592.UNIQUE.26432"  
 [34] "A\_23\_P134454.UNIQUE.26499"  
 [35] "A\_23\_P81805.UNIQUE.26625"  
 [36] "A\_23\_P81805.UNIQUE.26854"  
 [37] "A\_23\_P81805.UNIQUE.28718"  
 [38] "A\_23\_P134454.UNIQUE.30375"  
 [39] "A\_23\_P58419.UNIQUE.30685"  
 [40] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31105"  
 [41] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31379"  
 [42] "A\_23\_P134454.UNIQUE.88"

20º pathway: **\$EPOPATHWAY** (51 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.408

**\$EPOPATHWAY\$GeneNames**

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
 [2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
 [3] "A\_24\_P76666.UNIQUE.1934"  
 [4] "A\_23\_P171054.UNIQUE.4032"  
 [5] "A\_24\_P76666.UNIQUE.4552"  
 [6] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
 [7] "A\_23\_P254801.UNIQUE.4865"  
 [8] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
 [9] "A\_24\_P76666.UNIQUE.6177"  
 [10] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
 [11] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8305"  
 [12] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8495"  
 [13] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
 [14] "A\_23\_P162486.UNIQUE.9370"  
 [15] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
 [16] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
 [17] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
 [18] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
 [19] "A\_23\_P254801.UNIQUE.10632"

[20] "A\_23\_P367899.UNIQUE.11814"  
[21] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[22] "A\_23\_P162486.UNIQUE.12520"  
[23] "A\_23\_P162486.UNIQUE.12707"  
[24] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[25] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[26] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[27] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[28] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[29] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[30] "A\_23\_P162486.UNIQUE.15796"  
[31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[32] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[33] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[34] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[35] "A\_24\_P76666.UNIQUE.20445"  
[36] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[37] "A\_23\_P162486.UNIQUE.21674"  
[38] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[39] "A\_24\_P76666.UNIQUE.22166"  
[40] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[41] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[42] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[43] "A\_23\_P254801.UNIQUE.26565"  
[44] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[45] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[46] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[47] "A\_23\_P502575.UNIQUE.27081"  
[48] "A\_23\_P162486.UNIQUE.27689"  
[49] "A\_23\_P162486.UNIQUE.29475"  
[50] "A\_24\_P76666.UNIQUE.32203"  
[51] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

21º pathway: \$CXCR4PATHWAY (52 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3939394

\$CXCR4PATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[2] "A\_23\_P168836.UNIQUE.831"  
[3] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[4] "A\_23\_P254801.UNIQUE.4865"  
[5] "A\_23\_P168836.UNIQUE.6122"  
[6] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[7] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[8] "A\_23\_P66319.UNIQUE.7468"  
[9] "A\_23\_P168836.UNIQUE.8335"  
[10] "A\_23\_P168836.UNIQUE.8386"  
[11] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[12] "A\_24\_P184555.UNIQUE.8982"  
[13] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[14] "A\_23\_P30024.UNIQUE.9552"  
[15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"

[16] "A\_23\_P83556.UNIQUE.9929"  
 [17] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
 [18] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
 [19] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
 [20] "A\_23\_P254801.UNIQUE.10632"  
 [21] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
 [22] "A\_23\_P168836.UNIQUE.12808"  
 [23] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
 [24] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
 [25] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
 [26] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
 [27] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
 [28] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
 [29] "A\_23\_P168836.UNIQUE.15445"  
 [30] "A\_23\_P409355.UNIQUE.16022"  
 [31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
 [32] "A\_23\_P168836.UNIQUE.16818"  
 [33] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
 [34] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
 [35] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
 [36] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
 [37] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
 [38] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
 [39] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
 [40] "A\_23\_P168836.UNIQUE.24832"  
 [41] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
 [42] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
 [43] "A\_23\_P254801.UNIQUE.26565"  
 [44] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
 [45] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
 [46] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
 [47] "A\_32\_P228124.UNIQUE.27372"  
 [48] "A\_23\_P168836.UNIQUE.29303"  
 [49] "A\_24\_P270814.UNIQUE.30316"  
 [50] "A\_24\_P303852.UNIQUE.31900"  
 [51] "A\_23\_P168836.UNIQUE.32807"  
 [52] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

22º pathway: \$NFATPATHWAY (60 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3141361

\$NFATPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_24\_P342279.UNIQUE.321"  
 [2] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
 [3] "A\_23\_P214821.UNIQUE.468"  
 [4] "A\_23\_P2960.UNIQUE.966"  
 [5] "A\_23\_P214821.UNIQUE.2283"  
 [6] "A\_23\_P2960.UNIQUE.2757"  
 [7] "A\_23\_P2960.UNIQUE.3162"  
 [8] "A\_23\_P214821.UNIQUE.3561"  
 [9] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
 [10] "A\_23\_P2960.UNIQUE.5819"

[11] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[12] "A\_23\_P2960.UNIQUE.6277"  
[13] "A\_24\_P245322.UNIQUE.6562"  
[14] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[15] "A\_24\_P183292.UNIQUE.7000"  
[16] "A\_23\_P214821.UNIQUE.8432"  
[17] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[18] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[19] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[20] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[21] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
[22] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[23] "A\_23\_P214821.UNIQUE.11785"  
[24] "A\_23\_P214821.UNIQUE.11797"  
[25] "A\_23\_P214821.UNIQUE.11920"  
[26] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[27] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[29] "A\_24\_P414371.UNIQUE.13538"  
[30] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[31] "A\_23\_P214821.UNIQUE.13976"  
[32] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[33] "A\_23\_P2960.UNIQUE.14953"  
[34] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[35] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[36] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[37] "A\_23\_P77440.UNIQUE.17071"  
[38] "A\_23\_P214821.UNIQUE.17465"  
[39] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[40] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[41] "A\_23\_P433753.UNIQUE.20021"  
[42] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[43] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[44] "A\_23\_P326170.UNIQUE.21763"  
[45] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[46] "A\_23\_P4944.UNIQUE.23435"  
[47] "A\_23\_P2960.UNIQUE.23584"  
[48] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[49] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[50] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[51] "A\_23\_P2960.UNIQUE.26159"  
[52] "A\_24\_P356592.UNIQUE.26432"  
[53] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[54] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[55] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[56] "A\_23\_P154667.UNIQUE.28770"  
[57] "A\_23\_P214821.UNIQUE.30641"  
[58] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31105"  
[59] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31379"  
[60] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

23º pathway: \$NGFPATHWAY (43 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.4134615

\$NGFPATHWAY\$GeneNames

- [1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"
- [2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"
- [3] "A\_24\_P76666.UNIQUE.1934"
- [4] "A\_23\_P171054.UNIQUE.4032"
- [5] "A\_24\_P76666.UNIQUE.4552"
- [6] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"
- [7] "A\_23\_P254801.UNIQUE.4865"
- [8] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"
- [9] "A\_24\_P76666.UNIQUE.6177"
- [10] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"
- [11] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8305"
- [12] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8495"
- [13] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"
- [14] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"
- [15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"
- [16] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"
- [17] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"
- [18] "A\_23\_P254801.UNIQUE.10632"
- [19] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"
- [20] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"
- [21] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"
- [22] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"
- [23] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"
- [24] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"
- [25] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"
- [26] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"
- [27] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"
- [28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"
- [29] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"
- [30] "A\_24\_P76666.UNIQUE.20445"
- [31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"
- [32] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"
- [33] "A\_24\_P76666.UNIQUE.22166"
- [34] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"
- [35] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"
- [36] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"
- [37] "A\_23\_P254801.UNIQUE.26565"
- [38] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"
- [39] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"
- [40] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"
- [41] "A\_23\_P502575.UNIQUE.27081"
- [42] "A\_24\_P76666.UNIQUE.32203"
- [43] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

24º pathway: \$IL2PATHWAY (41 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3416667

\$IL2PATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
 [2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
 [3] "A\_24\_P76666.UNIQUE.1934"  
 [4] "A\_23\_P171054.UNIQUE.4032"  
 [5] "A\_24\_P76666.UNIQUE.4552"  
 [6] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
 [7] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
 [8] "A\_24\_P76666.UNIQUE.6177"  
 [9] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
 [10] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8305"  
 [11] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8495"  
 [12] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
 [13] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
 [14] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
 [15] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
 [16] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
 [17] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
 [18] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
 [19] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
 [20] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
 [21] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
 [22] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
 [23] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
 [24] "A\_23\_P97005.UNIQUE.15904"  
 [25] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
 [26] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
 [27] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
 [28] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
 [29] "A\_24\_P76666.UNIQUE.20445"  
 [30] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
 [31] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
 [32] "A\_24\_P76666.UNIQUE.22166"  
 [33] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
 [34] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
 [35] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
 [36] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
 [37] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
 [38] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
 [39] "A\_23\_P502575.UNIQUE.27081"  
 [40] "A\_24\_P76666.UNIQUE.32203"  
 [41] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

25º pathway: \$IGF1RPATHWAY (51 genes expresados diferencialmente) p=0.047

Proportion.active [1] 0.5604396

\$IGF1RPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
 [2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
 [3] "A\_23\_P2960.UNIQUE.966"  
 [4] "A\_23\_P2960.UNIQUE.2757"  
 [5] "A\_23\_P2960.UNIQUE.3162"  
 [6] "A\_23\_P205986.UNIQUE.3471"

[7] "A\_23\_P205986.UNIQUE.3760"  
 [8] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
 [9] "A\_23\_P2960.UNIQUE.5819"  
 [10] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
 [11] "A\_23\_P2960.UNIQUE.6277"  
 [12] "A\_23\_P205986.UNIQUE.6352"  
 [13] "A\_23\_P205986.UNIQUE.6512"  
 [14] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
 [15] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
 [16] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
 [17] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
 [18] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
 [19] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
 [20] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
 [21] "A\_23\_P205986.UNIQUE.11242"  
 [22] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
 [23] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
 [24] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
 [25] "A\_23\_P205986.UNIQUE.13855"  
 [26] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
 [27] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
 [28] "A\_23\_P2960.UNIQUE.14953"  
 [29] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
 [30] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
 [31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
 [32] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
 [33] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
 [34] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
 [35] "A\_23\_P205986.UNIQUE.20353"  
 [36] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
 [37] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
 [38] "A\_23\_P2960.UNIQUE.23584"  
 [39] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
 [40] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
 [41] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
 [42] "A\_23\_P2960.UNIQUE.26159"  
 [43] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
 [44] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
 [45] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
 [46] "A\_23\_P205986.UNIQUE.29774"  
 [47] "A\_23\_P205986.UNIQUE.31061"  
 [48] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31105"  
 [49] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31379"  
 [50] "A\_23\_P205986.UNIQUE.32306"  
 [51] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

26<sup>o</sup> pathway: \$INTEGRINPATHWAY (66 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3350254

\$INTEGRINPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P134454.UNIQUE.211"  
 [2] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"

[3] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
[4] "A\_23\_P51754.UNIQUE.2973"  
[5] "A\_23\_P152406.UNIQUE.3182"  
[6] "A\_24\_P12626.UNIQUE.4010"  
[7] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[8] "A\_23\_P134454.UNIQUE.5879"  
[9] "A\_23\_P67648.UNIQUE.6109"  
[10] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[11] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[12] "A\_23\_P104199.UNIQUE.6976"  
[13] "A\_23\_P66319.UNIQUE.7468"  
[14] "A\_24\_P196851.UNIQUE.7595"  
[15] "A\_23\_P202280.UNIQUE.8420"  
[16] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[17] "A\_24\_P184555.UNIQUE.8982"  
[18] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[19] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[20] "A\_24\_P47182.UNIQUE.9886"  
[21] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[22] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
[23] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[24] "A\_23\_P134454.UNIQUE.11124"  
[25] "A\_23\_P138835.UNIQUE.11265"  
[26] "A\_23\_P9166.UNIQUE.12250"  
[27] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[29] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[30] "A\_24\_P15270.UNIQUE.13695"  
[31] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[32] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[33] "A\_23\_P104199.UNIQUE.14704"  
[34] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[35] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[36] "A\_23\_P409355.UNIQUE.16022"  
[37] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[38] "A\_23\_P134454.UNIQUE.18166"  
[39] "A\_23\_P104199.UNIQUE.18262"  
[40] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[41] "A\_23\_P503115.UNIQUE.19635"  
[42] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[43] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[44] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[45] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[46] "A\_23\_P254888.UNIQUE.23235"  
[47] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[48] "A\_23\_P134454.UNIQUE.24461"  
[49] "A\_23\_P134454.UNIQUE.24651"  
[50] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[51] "A\_23\_P134454.UNIQUE.24995"  
[52] "A\_23\_P104199.UNIQUE.25643"  
[53] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[54] "A\_23\_P134454.UNIQUE.26499"  
[55] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[56] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"



[57] "A\_32\_P232865.UNIQUE.27017"  
[58] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[59] "A\_23\_P69491.UNIQUE.27998"  
[60] "A\_23\_P304237.UNIQUE.28652"  
[61] "A\_32\_P95397.UNIQUE.29900"  
[62] "A\_23\_P134454.UNIQUE.30375"  
[63] "A\_32\_P56713.UNIQUE.30499"  
[64] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"  
[65] "A\_24\_P162073.UNIQUE.46"  
[66] "A\_23\_P134454.UNIQUE.88"

27<sup>o</sup> pathway: \$MCALPAINPATHWAY (35 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3804348

\$MCALPAINPATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P152406.UNIQUE.3182"  
[2] "A\_23\_P67648.UNIQUE.6109"  
[3] "A\_24\_P245322.UNIQUE.6562"  
[4] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[5] "A\_23\_P104199.UNIQUE.6976"  
[6] "A\_24\_P196851.UNIQUE.7595"  
[7] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[8] "A\_24\_P184555.UNIQUE.8982"  
[9] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[10] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[11] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[12] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
[13] "A\_23\_P138835.UNIQUE.11265"  
[14] "A\_23\_P9166.UNIQUE.12250"  
[15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[16] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[17] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[18] "A\_23\_P104199.UNIQUE.14704"  
[19] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[20] "A\_23\_P409355.UNIQUE.16022"  
[21] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[22] "A\_23\_P104199.UNIQUE.18262"  
[23] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[24] "A\_23\_P433753.UNIQUE.20021"  
[25] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[26] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[27] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[28] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[29] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[30] "A\_23\_P104199.UNIQUE.25643"  
[31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[32] "A\_24\_P356592.UNIQUE.26432"  
[33] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[34] "A\_32\_P95397.UNIQUE.29900"  
[35] "A\_23\_P215790.UNIQUE.30548"

28º pathway: \$ETSPATHWAY (26 genes con expresión diferencial) p=0.048

Proportion.active [1] 0.5

\$ETSPATHWAY\$GeneNames

- [1] "A\_23\_P26916.UNIQUE.2649"
- [2] "A\_23\_P152218.UNIQUE.3589"
- [3] "A\_23\_P80032.UNIQUE.5961"
- [4] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"
- [5] "A\_23\_P80032.UNIQUE.6746"
- [6] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"
- [7] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"
- [8] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"
- [9] "A\_23\_P367676.UNIQUE.10600"
- [10] "A\_23\_P45133.UNIQUE.11173"
- [11] "A\_23\_P80032.UNIQUE.13685"
- [12] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"
- [13] "A\_23\_P80032.UNIQUE.15268"
- [14] "A\_23\_P80032.UNIQUE.15841"
- [15] "A\_23\_P80032.UNIQUE.17743"
- [16] "A\_23\_P80032.UNIQUE.18241"
- [17] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"
- [18] "A\_23\_P80032.UNIQUE.21669"
- [19] "A\_24\_P314179.UNIQUE.22047"
- [20] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"
- [21] "A\_23\_P329212.UNIQUE.22844"
- [22] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"
- [23] "A\_23\_P80032.UNIQUE.25513"
- [24] "A\_23\_P80032.UNIQUE.30141"
- [25] "A\_23\_P26413.UNIQUE.30423"
- [26] "A\_23\_P26922.UNIQUE.32397"

29º pathway: \$MAPK\_CASCADE (36 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3428571

\$MAPK\_CASCADE\$GeneNames

- [1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"
- [2] "A\_23\_P343719.UNIQUE.2107"
- [3] "A\_23\_P171054.UNIQUE.4032"
- [4] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"
- [5] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"
- [6] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"
- [7] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"
- [8] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"
- [9] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"
- [10] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"
- [11] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"
- [12] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"
- [13] "A\_23\_P39074.UNIQUE.11587"
- [14] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"
- [15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"
- [16] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"

[17] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
 [18] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
 [19] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
 [20] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
 [21] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
 [22] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
 [23] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
 [24] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
 [25] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
 [26] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
 [27] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
 [28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
 [29] "A\_23\_P39076.UNIQUE.25717"  
 [30] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
 [31] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
 [32] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
 [33] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
 [34] "A\_23\_P73511.UNIQUE.28312"  
 [35] "A\_23\_P127460.UNIQUE.32603"  
 [36] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

30<sup>o</sup> pathway: \$HBX\_HCC\_DN (34 genes con expresión diferencial) p=0.048

Proportion.active [1] 0.4722222

\$HBX\_HCC\_DN\$GeneNames

[1] "A\_24\_P169574.UNIQUE.1275"  
 [2] "A\_23\_P210886.UNIQUE.1948"  
 [3] "A\_23\_P144054.UNIQUE.4801"  
 [4] "A\_23\_P144054.UNIQUE.5067"  
 [5] "A\_23\_P144054.UNIQUE.6479"  
 [6] "A\_24\_P123011.UNIQUE.6616"  
 [7] "A\_24\_P100130.UNIQUE.6729"  
 [8] "A\_23\_P210886.UNIQUE.8142"  
 [9] "A\_23\_P210886.UNIQUE.8333"  
 [10] "A\_23\_P210886.UNIQUE.8597"  
 [11] "A\_24\_P114459.UNIQUE.8663"  
 [12] "A\_23\_P210886.UNIQUE.9859"  
 [13] "A\_24\_P276983.UNIQUE.10287"  
 [14] "A\_24\_P944299.UNIQUE.15098"  
 [15] "A\_23\_P210886.UNIQUE.15378"  
 [16] "A\_23\_P144054.UNIQUE.15850"  
 [17] "A\_23\_P153583.UNIQUE.17301"  
 [18] "A\_23\_P72285.UNIQUE.17307"  
 [19] "A\_23\_P144054.UNIQUE.17806"  
 [20] "A\_23\_P210886.UNIQUE.18431"  
 [21] "A\_23\_P210886.UNIQUE.18686"  
 [22] "A\_23\_P144054.UNIQUE.20830"  
 [23] "A\_24\_P148261.UNIQUE.23809"  
 [24] "A\_23\_P210886.UNIQUE.24386"  
 [25] "A\_23\_P144054.UNIQUE.26559"  
 [26] "A\_23\_P144054.UNIQUE.26819"  
 [27] "A\_32\_P39216.UNIQUE.28659"

[28] "A\_32\_P38003.UNIQUE.29118"  
[29] "A\_24\_P33444.UNIQUE.29912"  
[30] "A\_23\_P210886.UNIQUE.31300"  
[31] "A\_24\_P123012.UNIQUE.31815"  
[32] "A\_23\_P144054.UNIQUE.31895"  
[33] "A\_23\_P149111.UNIQUE.32921"  
[34] "A\_23\_P144054.UNIQUE.32946"

31º pathway: \$HDACI\_COLON\_SUL16HRS\_DN (28 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.2641509

\$HDACI\_COLON\_SUL16HRS\_DN\$GeneNames

[1] "A\_32\_P112881.UNIQUE.221"  
[2] "A\_23\_P27472.UNIQUE.544"  
[3] "A\_24\_P58579.UNIQUE.861"  
[4] "A\_23\_P10699.UNIQUE.1774"  
[5] "A\_23\_P83414.UNIQUE.2892"  
[6] "A\_23\_P44836.UNIQUE.3105"  
[7] "A\_23\_P148150.UNIQUE.3473"  
[8] "A\_23\_P89187.UNIQUE.4151"  
[9] "A\_23\_P92687.UNIQUE.5456"  
[10] "A\_24\_P904903.UNIQUE.6847"  
[11] "A\_23\_P375906.UNIQUE.7799"  
[12] "A\_23\_P145289.UNIQUE.12008"  
[13] "A\_24\_P36847.UNIQUE.12054"  
[14] "A\_23\_P204891.UNIQUE.13124"  
[15] "A\_23\_P310222.UNIQUE.13343"  
[16] "A\_23\_P406702.UNIQUE.14276"  
[17] "A\_24\_P393880.UNIQUE.18963"  
[18] "A\_24\_P135319.UNIQUE.19525"  
[19] "A\_23\_P163306.UNIQUE.19992"  
[20] "A\_24\_P808534.UNIQUE.23814"  
[21] "A\_23\_P159255.UNIQUE.25606"  
[22] "A\_24\_P396720.UNIQUE.25625"  
[23] "A\_24\_P161244.UNIQUE.27408"  
[24] "A\_23\_P365767.UNIQUE.27537"  
[25] "A\_23\_P170626.UNIQUE.27686"  
[26] "A\_23\_P99985.UNIQUE.28758"  
[27] "A\_32\_P186889.UNIQUE.29666"  
[28] "A\_23\_P163682.UNIQUE.30536"

32º pathway: \$HDACI\_COLON\_CLUSTER9 (41 genes con expresión diferencial) p=0.048

Proportion.active

[1] 0.3628319

\$HDACI\_COLON\_CLUSTER9\$GeneNames

[1] "A\_23\_P210886.UNIQUE.1948"  
[2] "A\_23\_P144054.UNIQUE.4801"  
[3] "A\_23\_P144054.UNIQUE.5067"

[4] "A\_23\_P144054.UNIQUE.6479"  
[5] "A\_24\_P256674.UNIQUE.6549"  
[6] "A\_24\_P100130.UNIQUE.6729"  
[7] "A\_23\_P392024.UNIQUE.6741"  
[8] "A\_23\_P210886.UNIQUE.8142"  
[9] "A\_23\_P210886.UNIQUE.8333"  
[10] "A\_23\_P210886.UNIQUE.8597"  
[11] "A\_23\_P23341.UNIQUE.9690"  
[12] "A\_23\_P74794.UNIQUE.9835"  
[13] "A\_23\_P210886.UNIQUE.9859"  
[14] "A\_23\_P47410.UNIQUE.11087"  
[15] "A\_32\_P86763.UNIQUE.11135"  
[16] "A\_24\_P13190.UNIQUE.12333"  
[17] "A\_23\_P502035.UNIQUE.13192"  
[18] "A\_23\_P98995.UNIQUE.13634"  
[19] "A\_23\_P210886.UNIQUE.15378"  
[20] "A\_23\_P144054.UNIQUE.15850"  
[21] "A\_23\_P140111.UNIQUE.16563"  
[22] "A\_23\_P144054.UNIQUE.17806"  
[23] "A\_23\_P210886.UNIQUE.18431"  
[24] "A\_23\_P210886.UNIQUE.18686"  
[25] "A\_23\_P859.UNIQUE.19044"  
[26] "A\_23\_P144054.UNIQUE.20830"  
[27] "A\_23\_P216282.UNIQUE.23344"  
[28] "A\_23\_P201432.UNIQUE.23560"  
[29] "A\_24\_P283535.UNIQUE.24378"  
[30] "A\_23\_P210886.UNIQUE.24386"  
[31] "A\_23\_P206697.UNIQUE.24951"  
[32] "A\_23\_P144054.UNIQUE.26559"  
[33] "A\_23\_P144054.UNIQUE.26819"  
[34] "A\_23\_P209944.UNIQUE.27167"  
[35] "A\_23\_P39602.UNIQUE.27865"  
[36] "A\_24\_P17945.UNIQUE.27926"  
[37] "A\_23\_P251562.UNIQUE.28988"  
[38] "A\_23\_P309803.UNIQUE.30728"  
[39] "A\_23\_P210886.UNIQUE.31300"  
[40] "A\_23\_P144054.UNIQUE.31895"  
[41] "A\_23\_P144054.UNIQUE.32946"

33º pathway: \$TNFALPHA\_30MIN\_UP (28 genes con expresión diferencial) p=0.048

Proportion.active [1] 0.3888889

\$TNFALPHA\_30MIN\_UP\$GeneNames

[1] "A\_24\_P216313.UNIQUE.1709"  
[2] "A\_23\_P29495.UNIQUE.2300"  
[3] "A\_23\_P23575.UNIQUE.4110"  
[4] "A\_23\_P126100.UNIQUE.4209"  
[5] "A\_23\_P12989.UNIQUE.4468"  
[6] "A\_23\_P29495.UNIQUE.5615"  
[7] "A\_23\_P84448.UNIQUE.6898"  
[8] "A\_23\_P120941.UNIQUE.8225"  
[9] "A\_23\_P29495.UNIQUE.8815"

[10] "A\_23\_P29495.UNIQUE.10319"  
[11] "A\_23\_P107661.UNIQUE.10502"  
[12] "A\_24\_P274072.UNIQUE.11453"  
[13] "A\_23\_P102109.UNIQUE.13518"  
[14] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[15] "A\_23\_P64083.UNIQUE.14527"  
[16] "A\_23\_P130040.UNIQUE.15227"  
[17] "A\_23\_P29495.UNIQUE.16697"  
[18] "A\_23\_P30884.UNIQUE.16977"  
[19] "A\_24\_P155378.UNIQUE.20620"  
[20] "A\_23\_P29495.UNIQUE.21972"  
[21] "A\_23\_P29499.UNIQUE.22362"  
[22] "A\_23\_P29495.UNIQUE.23230"  
[23] "A\_23\_P29495.UNIQUE.23954"  
[24] "A\_23\_P154070.UNIQUE.24060"  
[25] "A\_24\_P216308.UNIQUE.24189"  
[26] "A\_23\_P29495.UNIQUE.26308"  
[27] "A\_23\_P29495.UNIQUE.26551"  
[28] "A\_32\_P88958.UNIQUE.28642"

34º pathway: \$CITED1\_KO\_WT\_UP (6 genes con expresión diferencial) p=0.048

Proportion.active [1] 0.3529412

\$CITED1\_KO\_WT\_UP\$GeneNames

[1] "A\_23\_P39040.UNIQUE.134"  
[2] "A\_24\_P212851.UNIQUE.1484"  
[3] "A\_23\_P211926.UNIQUE.5466"  
[4] "A\_24\_P163405.UNIQUE.13194"  
[5] "A\_24\_P321919.UNIQUE.13591"  
[6] "A\_32\_P137035.UNIQUE.18737"

35º pathway: \$HBX\_NL\_UP (24 genes con expresión diferencial) p=0.048

Proportion.active [1] 0.4210526

\$HBX\_NL\_UP\$GeneNames

[1] "A\_24\_P169574.UNIQUE.1275"  
[2] "A\_23\_P210886.UNIQUE.1948"  
[3] "A\_24\_P123011.UNIQUE.6616"  
[4] "A\_24\_P100130.UNIQUE.6729"  
[5] "A\_23\_P210886.UNIQUE.8142"  
[6] "A\_23\_P210886.UNIQUE.8333"  
[7] "A\_23\_P210886.UNIQUE.8597"  
[8] "A\_23\_P210886.UNIQUE.9859"  
[9] "A\_24\_P276983.UNIQUE.10287"  
[10] "A\_24\_P944299.UNIQUE.15098"  
[11] "A\_23\_P210886.UNIQUE.15378"  
[12] "A\_23\_P153583.UNIQUE.17301"  
[13] "A\_23\_P72285.UNIQUE.17307"  
[14] "A\_23\_P210886.UNIQUE.18431"  
[15] "A\_23\_P210886.UNIQUE.18686"

- [16] "A\_24\_P182183.UNIQUE.19006"
- [17] "A\_24\_P182182.UNIQUE.20090"
- [18] "A\_24\_P148261.UNIQUE.23809"
- [19] "A\_23\_P210886.UNIQUE.24386"
- [20] "A\_23\_P218549.UNIQUE.27215"
- [21] "A\_32\_P39216.UNIQUE.28659"
- [22] "A\_24\_P33444.UNIQUE.29912"
- [23] "A\_23\_P210886.UNIQUE.31300"
- [24] "A\_24\_P123012.UNIQUE.31815"

36º pathway: \$IFNALPHA\_RESIST\_DN (43 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.5657895

\$IFNALPHA\_RESIST\_DN\$GeneNames

- [1] "A\_23\_P134454.UNIQUE.211"
- [2] "A\_24\_P266880.UNIQUE.794"
- [3] "A\_24\_P12626.UNIQUE.4010"
- [4] "A\_23\_P81805.UNIQUE.4942"
- [5] "A\_23\_P134454.UNIQUE.5879"
- [6] "A\_23\_P81805.UNIQUE.6750"
- [7] "A\_23\_P70398.UNIQUE.7444"
- [8] "A\_24\_P266880.UNIQUE.8839"
- [9] "A\_23\_P81805.UNIQUE.8935"
- [10] "A\_23\_P383977.UNIQUE.9161"
- [11] "A\_24\_P889720.UNIQUE.9547"
- [12] "A\_24\_P102636.UNIQUE.9684"
- [13] "A\_24\_P266880.UNIQUE.9820"
- [14] "A\_23\_P204850.UNIQUE.10818"
- [15] "A\_23\_P81805.UNIQUE.10951"
- [16] "A\_23\_P134454.UNIQUE.11124"
- [17] "A\_23\_P81805.UNIQUE.12380"
- [18] "A\_23\_P81805.UNIQUE.17000"
- [19] "A\_24\_P266880.UNIQUE.17913"
- [20] "A\_23\_P134454.UNIQUE.18166"
- [21] "A\_24\_P681301.UNIQUE.18302"
- [22] "A\_24\_P12401.UNIQUE.19003"
- [23] "A\_24\_P266880.UNIQUE.19576"
- [24] "A\_24\_P56462.UNIQUE.19816"
- [25] "A\_24\_P179400.UNIQUE.19994"
- [26] "A\_24\_P266880.UNIQUE.20120"
- [27] "A\_23\_P204850.UNIQUE.21586"
- [28] "A\_24\_P266880.UNIQUE.22582"
- [29] "A\_23\_P81805.UNIQUE.23158"
- [30] "A\_23\_P134454.UNIQUE.24461"
- [31] "A\_23\_P134454.UNIQUE.24651"
- [32] "A\_23\_P204850.UNIQUE.24848"
- [33] "A\_23\_P134454.UNIQUE.24995"
- [34] "A\_23\_P134454.UNIQUE.26499"
- [35] "A\_23\_P81805.UNIQUE.26625"
- [36] "A\_23\_P81805.UNIQUE.26854"
- [37] "A\_23\_P209519.UNIQUE.27651"
- [38] "A\_23\_P81805.UNIQUE.28718"

[39] "A\_24\_P266880.UNIQUE.29248"  
[40] "A\_23\_P204850.UNIQUE.29762"  
[41] "A\_23\_P134454.UNIQUE.30375"  
[42] "A\_23\_P136012.UNIQUE.30966"  
[43] "A\_23\_P134454.UNIQUE.88"

37º pathway: \$HSA04370\_VEGF\_SIGNALING\_PATHWAY (79 genes con expresión diferencial)

p=0.048 Proportion.active [1] 0.3291667

\$HSA04370\_VEGF\_SIGNALING\_PATHWAY\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[2] "A\_23\_P2960.UNIQUE.966"  
[3] "A\_23\_P201483.UNIQUE.2744"  
[4] "A\_23\_P2960.UNIQUE.2757"  
[5] "A\_23\_P2960.UNIQUE.3162"  
[6] "A\_24\_P71973.UNIQUE.3451"  
[7] "A\_32\_P217709.UNIQUE.3625"  
[8] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[9] "A\_23\_P254801.UNIQUE.4865"  
[10] "A\_23\_P81805.UNIQUE.4942"  
[11] "A\_23\_P2960.UNIQUE.5819"  
[12] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[13] "A\_23\_P2960.UNIQUE.6277"  
[14] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[15] "A\_23\_P81805.UNIQUE.6750"  
[16] "A\_23\_P70398.UNIQUE.7444"  
[17] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[18] "A\_23\_P81805.UNIQUE.8935"  
[19] "A\_24\_P184555.UNIQUE.8982"  
[20] "A\_23\_P215406.UNIQUE.9026"  
[21] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[22] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[23] "A\_23\_P200560.UNIQUE.9791"  
[24] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[25] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
[26] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[27] "A\_23\_P254801.UNIQUE.10632"  
[28] "A\_23\_P81805.UNIQUE.10951"  
[29] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[30] "A\_23\_P81805.UNIQUE.12380"  
[31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[32] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[33] "A\_24\_P414371.UNIQUE.13538"  
[34] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[35] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[36] "A\_23\_P2960.UNIQUE.14953"  
[37] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[38] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[39] "A\_23\_P409355.UNIQUE.16022"  
[40] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[41] "A\_23\_P81805.UNIQUE.17000"  
[42] "A\_23\_P77440.UNIQUE.17071"



[43] "A\_23\_P215406.UNIQUE.17710"  
[44] "A\_23\_P215406.UNIQUE.18710"  
[45] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[46] "A\_24\_P12401.UNIQUE.19003"  
[47] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[48] "A\_24\_P179400.UNIQUE.19994"  
[49] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
[50] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[51] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[52] "A\_23\_P359647.UNIQUE.21435"  
[53] "A\_23\_P215406.UNIQUE.21923"  
[54] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[55] "A\_23\_P81805.UNIQUE.23158"  
[56] "A\_23\_P2960.UNIQUE.23584"  
[57] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[58] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[59] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[60] "A\_23\_P2960.UNIQUE.26159"  
[61] "A\_23\_P215406.UNIQUE.26297"  
[62] "A\_23\_P254801.UNIQUE.26565"  
[63] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[64] "A\_23\_P81805.UNIQUE.26625"  
[65] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[66] "A\_23\_P81805.UNIQUE.26854"  
[67] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[68] "A\_23\_P215406.UNIQUE.27580"  
[69] "A\_23\_P81805.UNIQUE.28718"  
[70] "A\_23\_P215406.UNIQUE.30364"  
[71] "A\_23\_P58419.UNIQUE.30685"  
[72] "A\_24\_P228717.UNIQUE.30755"  
[73] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31105"  
[74] "A\_23\_P145376.UNIQUE.31297"  
[75] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31379"  
[76] "A\_24\_P406132.UNIQUE.31919"  
[77] "A\_23\_P215406.UNIQUE.32556"  
[78] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"  
[79] "A\_23\_P215406.UNIQUE.32"

38º pathway: \$HSA04530\_TIGHT\_JUNCTION (95 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3505535

\$HSA04530\_TIGHT\_JUNCTION\$GeneNames

[1] "A\_23\_P164284.UNIQUE.839"  
[2] "A\_23\_P2960.UNIQUE.966"  
[3] "A\_24\_P76666.UNIQUE.1934"  
[4] "A\_23\_P29495.UNIQUE.2300"  
[5] "A\_23\_P2960.UNIQUE.2757"  
[6] "A\_23\_P2960.UNIQUE.3162"  
[7] "A\_23\_P126100.UNIQUE.4209"  
[8] "A\_24\_P76666.UNIQUE.4552"  
[9] "A\_23\_P144054.UNIQUE.4801"  
[10] "A\_23\_P144054.UNIQUE.5067"

[11] "A\_23\_P201963.UNIQUE.5179"  
[12] "A\_24\_P319364.UNIQUE.5525"  
[13] "A\_23\_P29495.UNIQUE.5615"  
[14] "A\_23\_P2960.UNIQUE.5819"  
[15] "A\_23\_P101655.UNIQUE.6149"  
[16] "A\_24\_P76666.UNIQUE.6177"  
[17] "A\_23\_P2960.UNIQUE.6277"  
[18] "A\_23\_P144054.UNIQUE.6479"  
[19] "A\_23\_P31323.UNIQUE.6641"  
[20] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[21] "A\_23\_P58647.UNIQUE.7466"  
[22] "A\_23\_P250564.UNIQUE.7969"  
[23] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8305"  
[24] "A\_24\_P76666.UNIQUE.8495"  
[25] "A\_23\_P29495.UNIQUE.8815"  
[26] "A\_23\_P405761.UNIQUE.8849"  
[27] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[28] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[29] "A\_23\_P200560.UNIQUE.9791"  
[30] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[31] "A\_23\_P149390.UNIQUE.10063"  
[32] "A\_23\_P29495.UNIQUE.10319"  
[33] "A\_24\_P319369.UNIQUE.10379"  
[34] "A\_23\_P107661.UNIQUE.10502"  
[35] "A\_24\_P274072.UNIQUE.11453"  
[36] "A\_23\_P39074.UNIQUE.11587"  
[37] "A\_32\_P205637.UNIQUE.12248"  
[38] "A\_24\_P86993.UNIQUE.12600"  
[39] "A\_23\_P205828.UNIQUE.13215"  
[40] "A\_23\_P57497.UNIQUE.14374"  
[41] "A\_23\_P20832.UNIQUE.14635"  
[42] "A\_23\_P2960.UNIQUE.14953"  
[43] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[44] "A\_23\_P144054.UNIQUE.15850"  
[45] "A\_23\_P6321.UNIQUE.16060"  
[46] "A\_23\_P29495.UNIQUE.16697"  
[47] "A\_24\_P226554.UNIQUE.17168"  
[48] "A\_23\_P144054.UNIQUE.17806"  
[49] "A\_24\_P329815.UNIQUE.18055"  
[50] "A\_24\_P79300.UNIQUE.18103"  
[51] "A\_23\_P9293.UNIQUE.18787"  
[52] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
[53] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[54] "A\_24\_P76666.UNIQUE.20445"  
[55] "A\_23\_P144054.UNIQUE.20830"  
[56] "A\_23\_P336693.UNIQUE.21364"  
[57] "A\_23\_P29495.UNIQUE.21972"  
[58] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[59] "A\_24\_P76666.UNIQUE.22166"  
[60] "A\_23\_P135437.UNIQUE.22345"  
[61] "A\_23\_P29499.UNIQUE.22362"  
[62] "A\_23\_P29495.UNIQUE.23230"  
[63] "A\_23\_P2960.UNIQUE.23584"  
[64] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"

[65] "A\_23\_P29495.UNIQUE.23954"  
 [66] "A\_24\_P408424.UNIQUE.24333"  
 [67] "A\_24\_P193435.UNIQUE.24757"  
 [68] "A\_24\_P307869.UNIQUE.25327"  
 [69] "A\_23\_P39076.UNIQUE.25717"  
 [70] "A\_23\_P2960.UNIQUE.26159"  
 [71] "A\_23\_P29495.UNIQUE.26308"  
 [72] "A\_24\_P804263.UNIQUE.26407"  
 [73] "A\_23\_P29495.UNIQUE.26551"  
 [74] "A\_23\_P144054.UNIQUE.26559"  
 [75] "A\_23\_P144113.UNIQUE.26811"  
 [76] "A\_23\_P144054.UNIQUE.26819"  
 [77] "A\_23\_P502575.UNIQUE.27081"  
 [78] "A\_24\_P201153.UNIQUE.27112"  
 [79] "A\_23\_P308097.UNIQUE.27265"  
 [80] "A\_23\_P69491.UNIQUE.27998"  
 [81] "A\_23\_P129738.UNIQUE.28454"  
 [82] "A\_32\_P88958.UNIQUE.28642"  
 [83] "A\_24\_P183375.UNIQUE.28841"  
 [84] "A\_23\_P134109.UNIQUE.29872"  
 [85] "A\_24\_P185709.UNIQUE.30197"  
 [86] "A\_24\_P108517.UNIQUE.30396"  
 [87] "A\_32\_P156963.UNIQUE.31008"  
 [88] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31105"  
 [89] "A\_23\_P134693.UNIQUE.31246"  
 [90] "A\_24\_P80633.UNIQUE.31261"  
 [91] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31379"  
 [92] "A\_23\_P144054.UNIQUE.31895"  
 [93] "A\_24\_P76666.UNIQUE.32203"  
 [94] "A\_23\_P85980.UNIQUE.32278"  
 [95] "A\_23\_P144054.UNIQUE.32946"

39º pathway: \$HSA04540\_GAP\_JUNCTION (65 genes con expresión diferencial)

p=0.048 Proportion.active [1] 0.3513514

\$HSA04540\_GAP\_JUNCTION\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
 [2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
 [3] "A\_23\_P343719.UNIQUE.2107"  
 [4] "A\_23\_P312863.UNIQUE.2777"  
 [5] "A\_24\_P418809.UNIQUE.2832"  
 [6] "A\_23\_P138507.UNIQUE.3043"  
 [7] "A\_23\_P138507.UNIQUE.4600"  
 [8] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
 [9] "A\_32\_P10003.UNIQUE.4884"  
 [10] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
 [11] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
 [12] "A\_23\_P84448.UNIQUE.6898"  
 [13] "A\_24\_P339944.UNIQUE.7108"  
 [14] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
 [15] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
 [16] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"

[17] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[18] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
[19] "A\_23\_P128598.UNIQUE.10291"  
[20] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[21] "A\_23\_P128154.UNIQUE.10549"  
[22] "A\_23\_P139547.UNIQUE.10994"  
[23] "A\_24\_P927886.UNIQUE.12287"  
[24] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[25] "A\_23\_P205828.UNIQUE.13215"  
[26] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[27] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[28] "A\_23\_P102109.UNIQUE.13518"  
[29] "A\_23\_P128147.UNIQUE.13522"  
[30] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[32] "A\_24\_P58529.UNIQUE.14732"  
[33] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[34] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[35] "A\_23\_P49443.UNIQUE.15511"  
[36] "A\_23\_P81912.UNIQUE.15783"  
[37] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[38] "A\_23\_P142289.UNIQUE.17164"  
[39] "A\_23\_P128161.UNIQUE.17961"  
[40] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[41] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[42] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
[43] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[44] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[45] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[44] "A\_23\_P147711.UNIQUE.23444"  
[47] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[48] "A\_23\_P154070.UNIQUE.24060"  
[49] "A\_23\_P138507.UNIQUE.24460"  
[50] "A\_24\_P193435.UNIQUE.24757"  
[51] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[52] "A\_24\_P936779.UNIQUE.25388"  
[53] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[54] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[55] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[56] "A\_23\_P144113.UNIQUE.26811"  
[57] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[58] "A\_32\_P228124.UNIQUE.27372"  
[59] "A\_23\_P52240.UNIQUE.28444"  
[60] "A\_23\_P138507.UNIQUE.30360"  
[61] "A\_23\_P215790.UNIQUE.30548"  
[62] "A\_24\_P303852.UNIQUE.31900"  
[63] "A\_23\_P138507.UNIQUE.32161"  
[64] "A\_23\_P138507.UNIQUE.32205"  
[65] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

40º pathway: \$HSA04720\_LONG\_TERM\_POTENTIATION (51 genes con expresión diferencial)

p=0.047 Proportion.active [1] 0.3377483

\$HSA04720\_LONG\_TERM\_POTENTIATION\$GeneNames

- [1] "A\_24\_P342279.UNIQUE.321"
- [2] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"
- [3] "A\_23\_P323227.UNIQUE.585"
- [4] "A\_23\_P343719.UNIQUE.2107"
- [5] "A\_23\_P83414.UNIQUE.2892"
- [6] "A\_23\_P51754.UNIQUE.2973"
- [7] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"
- [8] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"
- [9] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"
- [10] "A\_32\_P517749.UNIQUE.7025"
- [11] "A\_23\_P120941.UNIQUE.8225"
- [12] "A\_24\_P396650.UNIQUE.8571"
- [13] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"
- [14] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"
- [15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"
- [16] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"
- [17] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"
- [18] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"
- [19] "A\_23\_P434710.UNIQUE.10746"
- [20] "A\_24\_P7887.UNIQUE.11262"
- [21] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"
- [22] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"
- [23] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"
- [24] "A\_24\_P414371.UNIQUE.13538"
- [25] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"
- [26] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"
- [27] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"
- [28] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"
- [29] "A\_23\_P335920.UNIQUE.15338"
- [30] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"
- [31] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"
- [32] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"
- [33] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"
- [34] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"
- [35] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"
- [36] "A\_23\_P326170.UNIQUE.21763"
- [37] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"
- [38] "A\_23\_P4944.UNIQUE.23435"
- [39] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"
- [40] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"
- [41] "A\_24\_P936779.UNIQUE.25388"
- [42] "A\_24\_P396720.UNIQUE.25625"
- [43] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"
- [44] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"
- [45] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"
- [46] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"
- [47] "A\_32\_P228124.UNIQUE.27372"
- [48] "A\_24\_P7887.UNIQUE.27568"
- [49] "A\_23\_P73511.UNIQUE.28312"
- [50] "A\_24\_P303852.UNIQUE.31900"
- [51] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

41º pathway: \$HSA04730\_LONG\_TERM\_DEPRESSION (55 genes con expresión diferencial)

p=0.047 Proportion.active [1] 0.3107345

\$HSA04730\_LONG\_TERM\_DEPRESSION\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[2] "A\_23\_P343719.UNIQUE.2107"  
[3] "A\_24\_P418809.UNIQUE.2832"  
[4] "A\_23\_P205986.UNIQUE.3471"  
[5] "A\_23\_P205986.UNIQUE.3760"  
[6] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[7] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[8] "A\_23\_P205986.UNIQUE.6352"  
[9] "A\_23\_P205986.UNIQUE.6512"  
[10] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[11] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[12] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[13] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[14] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[15] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
[16] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[17] "A\_23\_P107661.UNIQUE.10502"  
[18] "A\_23\_P205986.UNIQUE.11242"  
[19] "A\_24\_P927886.UNIQUE.12287"  
[20] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[21] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[22] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[23] "A\_23\_P205986.UNIQUE.13855"  
[24] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[25] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[26] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[27] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[29] "A\_23\_P142289.UNIQUE.17164"  
[30] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[32] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
[33] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[34] "A\_23\_P205986.UNIQUE.20353"  
[35] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[36] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[37] "A\_23\_P147711.UNIQUE.23444"  
[38] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[39] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[40] "A\_24\_P936779.UNIQUE.25388"  
[41] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[42] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[43] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[44] "A\_23\_P144113.UNIQUE.26811"  
[45] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[46] "A\_23\_P308097.UNIQUE.27265"  
[47] "A\_32\_P228124.UNIQUE.27372"  
[48] "A\_23\_P73511.UNIQUE.28312"

[49] "A\_24\_P183375.UNIQUE.28841"  
[50] "A\_23\_P205986.UNIQUE.29774"  
[51] "A\_23\_P205986.UNIQUE.31061"  
[52] "A\_23\_P134693.UNIQUE.31246"  
[53] "A\_24\_P303852.UNIQUE.31900"  
[54] "A\_23\_P205986.UNIQUE.32306"  
[55] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

42º pathway: \$HSA04916\_MELANOGENESIS (92 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3914894

\$HSA04916\_MELANOGENESIS\$GeneNames

[1] "A\_24\_P342279.UNIQUE.321"  
[2] "A\_23\_P110253.UNIQUE.355"  
[3] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[4] "A\_23\_P214821.UNIQUE.468"  
[5] "A\_24\_P283000.UNIQUE.884"  
[3] "A\_23\_P2831.UNIQUE.967"  
[7] "A\_23\_P385690.UNIQUE.1079"  
[8] "A\_24\_P133253.UNIQUE.1689"  
[9] "A\_23\_P347432.UNIQUE.1760"  
[10] "A\_23\_P343719.UNIQUE.2107"  
[11] "A\_23\_P214821.UNIQUE.2283"  
[12] "A\_23\_P29495.UNIQUE.2300"  
[13] "A\_24\_P418809.UNIQUE.2832"  
[14] "A\_24\_P148503.UNIQUE.2944"  
[15] "A\_23\_P214821.UNIQUE.3561"  
[16] "A\_23\_P110253.UNIQUE.4141"  
[17] "A\_23\_P258410.UNIQUE.4606"  
[18] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[19] "A\_23\_P211926.UNIQUE.5466"  
[20] "A\_23\_P29495.UNIQUE.5615"  
[21] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[22] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[23] "A\_23\_P396858.UNIQUE.6955"  
[24] "A\_23\_P214821.UNIQUE.8432"  
[25] "A\_23\_P29495.UNIQUE.8815"  
[26] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[27] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[28] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[29] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[30] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
[31] "A\_23\_P423389.UNIQUE.10171"  
[32] "A\_23\_P29495.UNIQUE.10319"  
[33] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[34] "A\_23\_P204654.UNIQUE.10474"  
[35] "A\_24\_P7887.UNIQUE.11262"  
[36] "A\_23\_P201342.UNIQUE.11500"  
[37] "A\_23\_P214821.UNIQUE.11785"  
[38] "A\_23\_P214821.UNIQUE.11797"  
[39] "A\_23\_P214821.UNIQUE.11920"  
[40] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"

[41] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[42] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[43] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[44] "A\_23\_P214821.UNIQUE.13976"  
[45] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[46] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[47] "A\_23\_P110253.UNIQUE.15216"  
[48] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[49] "A\_23\_P49443.UNIQUE.15511"  
[50] "A\_23\_P110253.UNIQUE.15855"  
[51] "A\_23\_P29495.UNIQUE.16697"  
[52] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[53] "A\_23\_P110253.UNIQUE.17219"  
[54] "A\_23\_P214821.UNIQUE.17465"  
[55] "A\_23\_P110253.UNIQUE.17813"  
[56] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[57] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[58] "A\_24\_P330263.UNIQUE.19792"  
[59] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
[60] "A\_23\_P134502.UNIQUE.20213"  
[61] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[62] "A\_23\_P108437.UNIQUE.20540"  
[63] "A\_24\_P910310.UNIQUE.20714"  
[64] "A\_23\_P110253.UNIQUE.20850"  
[65] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[66] "A\_23\_P110253.UNIQUE.21641"  
[67] "A\_23\_P326170.UNIQUE.21763"  
[68] "A\_23\_P29495.UNIQUE.21972"  
[69] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[70] "A\_23\_P29499.UNIQUE.22362"  
[71] "A\_23\_P29495.UNIQUE.23230"  
[72] "A\_23\_P4944.UNIQUE.23435"  
[73] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[74] "A\_23\_P29495.UNIQUE.23954"  
[75] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[76] "A\_24\_P936779.UNIQUE.25388"  
[77] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[78] "A\_23\_P29495.UNIQUE.26308"  
[79] "A\_23\_P29495.UNIQUE.26551"  
[80] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[81] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[82] "A\_23\_P144113.UNIQUE.26811"  
[83] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[84] "A\_32\_P228124.UNIQUE.27372"  
[85] "A\_24\_P7887.UNIQUE.27568"  
[86] "A\_23\_P73345.UNIQUE.30188"  
[87] "A\_23\_P214821.UNIQUE.30641"  
[88] "A\_23\_P94403.UNIQUE.31156"  
[89] "A\_23\_P110253.UNIQUE.31698"  
[90] "A\_23\_P397999.UNIQUE.31850"  
[91] "A\_24\_P303852.UNIQUE.31900"  
[92] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"



43º pathway: \$HSA05213\_ENDOMETRIAL\_CANCER (91 genes con expresión diferencial)

p=0.049 Proportion.active [1] 0.3922414

\$HSA05213\_ENDOMETRIAL\_CANCER\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
[2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
[3] "A\_23\_P2960.UNIQUE.966"  
[4] "A\_23\_P202837.UNIQUE.991"  
[5] "A\_23\_P70213.UNIQUE.1425"  
[6] "A\_23\_P29495.UNIQUE.2300"  
[7] "A\_23\_P26810.UNIQUE.2323"  
[8] "A\_23\_P2960.UNIQUE.2757"  
[9] "A\_23\_P70213.UNIQUE.3088"  
[10] "A\_23\_P2960.UNIQUE.3162"  
[11] "A\_23\_P202837.UNIQUE.3776"  
[12] "A\_24\_P22488.UNIQUE.3831"  
[13] "A\_23\_P171054.UNIQUE.4032"  
[14] "A\_23\_P202837.UNIQUE.4591"  
[15] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[16] "A\_23\_P26810.UNIQUE.4957"  
[17] "A\_23\_P105066.UNIQUE.5393"  
[18] "A\_23\_P29495.UNIQUE.5615"  
[19] "A\_23\_P2960.UNIQUE.5819"  
[20] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[21] "A\_23\_P2960.UNIQUE.6277"  
[22] "A\_23\_P26810.UNIQUE.6442"  
[23] "A\_23\_P89249.UNIQUE.6687"  
[24] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[25] "A\_23\_P58647.UNIQUE.7466"  
[26] "A\_23\_P29495.UNIQUE.8815"  
[27] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[28] "A\_23\_P206359.UNIQUE.9359"  
[29] "A\_23\_P89249.UNIQUE.9360"  
[30] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[32] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[33] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
[34] "A\_23\_P29495.UNIQUE.10319"  
[35] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[36] "A\_23\_P202837.UNIQUE.12053"  
[37] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[38] "A\_23\_P202837.UNIQUE.12336"  
[39] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[40] "A\_23\_P89249.UNIQUE.13334"  
[41] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[42] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[43] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[44] "A\_23\_P89249.UNIQUE.14908"  
[45] "A\_23\_P2960.UNIQUE.14953"  
[46] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[47] "A\_23\_P26810.UNIQUE.15138"  
[48] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[49] "A\_23\_P29495.UNIQUE.16697"

[50] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[51] "A\_23\_P70213.UNIQUE.18369"  
[52] "A\_23\_P159395.UNIQUE.18506"  
[53] "A\_24\_P284420.UNIQUE.18656"  
[54] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[55] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[56] "A\_23\_P202837.UNIQUE.20273"  
[57] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[58] "A\_23\_P70213.UNIQUE.20654"  
[59] "A\_23\_P202837.UNIQUE.21066"  
[60] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[61] "A\_23\_P70213.UNIQUE.21663"  
[62] "A\_23\_P89249.UNIQUE.21963"  
[63] "A\_23\_P29495.UNIQUE.21972"  
[64] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[65] "A\_23\_P29499.UNIQUE.22362"  
[66] "A\_23\_P89249.UNIQUE.22412"  
[67] "A\_23\_P29495.UNIQUE.23230"  
[68] "A\_23\_P202837.UNIQUE.23264"  
[69] "A\_23\_P2960.UNIQUE.23584"  
[70] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[71] "A\_23\_P29495.UNIQUE.23954"  
[72] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[73] "A\_23\_P89249.UNIQUE.25405"  
[74] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[75] "A\_23\_P2960.UNIQUE.26159"  
[76] "A\_23\_P29495.UNIQUE.26308"  
[77] "A\_23\_P29495.UNIQUE.26551"  
[78] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[79] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[80] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[81] "A\_23\_P73511.UNIQUE.28312"  
[82] "A\_32\_P102062.UNIQUE.28377"  
[83] "A\_23\_P215790.UNIQUE.30548"  
[84] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31105"  
[85] "A\_24\_P80633.UNIQUE.31261"  
[86] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31379"  
[87] "A\_23\_P26810.UNIQUE.31467"  
[88] "A\_23\_P202837.UNIQUE.31479"  
[89] "A\_23\_P202837.UNIQUE.31637"  
[90] "A\_23\_P26810.UNIQUE.32682"  
[91] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

44º pathway: \$HSA05216\_THYROID\_CANCER (56 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3916084

\$HSA05216\_THYROID\_CANCER\$GeneNames

[1] "A\_24\_P58579.UNIQUE.861"  
[2] "A\_23\_P202837.UNIQUE.991"  
[3] "A\_23\_P29495.UNIQUE.2300"  
[4] "A\_23\_P26810.UNIQUE.2323"  
[5] "A\_23\_P202837.UNIQUE.3776"

[6] "A\_23\_P202837.UNIQUE.4591"  
[7] "A\_23\_P26810.UNIQUE.4957"  
[8] "A\_23\_P29495.UNIQUE.5615"  
[9] "A\_23\_P26810.UNIQUE.6442"  
[10] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[11] "A\_23\_P29495.UNIQUE.8815"  
[12] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[13] "A\_23\_P206359.UNIQUE.9359"  
[14] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[15] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[16] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[17] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
[18] "A\_23\_P29495.UNIQUE.10319"  
[19] "A\_23\_P86421.UNIQUE.12009"  
[20] "A\_24\_P345822.UNIQUE.12010"  
[21] "A\_23\_P202837.UNIQUE.12053"  
[22] "A\_23\_P202837.UNIQUE.12336"  
[23] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[24] "A\_23\_P310222.UNIQUE.13343"  
[25] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[26] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[27] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[28] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[29] "A\_23\_P26810.UNIQUE.15138"  
[30] "A\_23\_P29495.UNIQUE.16697"  
[31] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[32] "A\_23\_P59179.UNIQUE.17524"  
[33] "A\_24\_P393880.UNIQUE.18963"  
[34] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[35] "A\_23\_P202837.UNIQUE.20273"  
[36] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[37] "A\_23\_P202837.UNIQUE.21066"  
[38] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[39] "A\_23\_P29495.UNIQUE.21972"  
[40] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[41] "A\_23\_P29499.UNIQUE.22362"  
[42] "A\_23\_P29495.UNIQUE.23230"  
[43] "A\_23\_P202837.UNIQUE.23264"  
[44] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[45] "A\_23\_P29495.UNIQUE.23954"  
[46] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[47] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[48] "A\_23\_P29495.UNIQUE.26308"  
[49] "A\_23\_P29495.UNIQUE.26551"  
[50] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[51] "A\_24\_P161244.UNIQUE.27408"  
[52] "A\_32\_P186889.UNIQUE.29666"  
[53] "A\_23\_P26810.UNIQUE.31467"  
[54] "A\_23\_P202837.UNIQUE.31479"  
[55] "A\_23\_P202837.UNIQUE.31637"  
[56] "A\_23\_P26810.UNIQUE.32682"

45º pathway: \$HSA05219\_BLADDER\_CANCER (89 genes con expresión diferencial) p=0.047

Proportion.active [1] 0.3692946

\$HSA05219\_BLADDER\_CANCER\$GeneNames

- [1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"
- [2] "A\_23\_P202837.UNIQUE.991"
- [3] "A\_23\_P26810.UNIQUE.2323"
- [4] "A\_23\_P202837.UNIQUE.3776"
- [5] "A\_23\_P202837.UNIQUE.4591"
- [6] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"
- [7] "A\_23\_P81805.UNIQUE.4942"
- [8] "A\_23\_P26810.UNIQUE.4957"
- [9] "A\_23\_P80032.UNIQUE.5961"
- [10] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"
- [11] "A\_23\_P26810.UNIQUE.6442"
- [12] "A\_23\_P165028.UNIQUE.6596"
- [13] "A\_23\_P89249.UNIQUE.6687"
- [14] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"
- [15] "A\_23\_P80032.UNIQUE.6746"
- [16] "A\_23\_P81805.UNIQUE.6750"
- [17] "A\_23\_P70398.UNIQUE.7444"
- [18] "A\_23\_P212830.UNIQUE.8446"
- [19] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"
- [20] "A\_23\_P81805.UNIQUE.8935"
- [21] "A\_23\_P206359.UNIQUE.9359"
- [22] "A\_23\_P89249.UNIQUE.9360"
- [23] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"
- [24] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"
- [25] "A\_24\_P102636.UNIQUE.9684"
- [26] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"
- [27] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"
- [28] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"
- [29] "A\_23\_P204850.UNIQUE.10818"
- [30] "A\_23\_P81805.UNIQUE.10951"
- [31] "A\_23\_P202837.UNIQUE.12053"
- [32] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"
- [33] "A\_23\_P202837.UNIQUE.12336"
- [34] "A\_23\_P81805.UNIQUE.12380"
- [35] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"
- [36] "A\_23\_P89249.UNIQUE.13334"
- [37] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"
- [38] "A\_23\_P80032.UNIQUE.13685"
- [39] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"
- [40] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"
- [41] "A\_23\_P89249.UNIQUE.14908"
- [42] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"
- [43] "A\_23\_P26810.UNIQUE.15138"
- [44] "A\_23\_P80032.UNIQUE.15268"
- [45] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"
- [46] "A\_23\_P80032.UNIQUE.15841"
- [47] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"
- [48] "A\_23\_P81805.UNIQUE.17000"
- [49] "A\_23\_P80032.UNIQUE.17743"

[50] "A\_23\_P80032.UNIQUE.18241"  
 [51] "A\_24\_P284420.UNIQUE.18656"  
 [52] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
 [53] "A\_24\_P12401.UNIQUE.19003"  
 [54] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
 [55] "A\_24\_P179400.UNIQUE.19994"  
 [56] "A\_24\_P10233.UNIQUE.20246"  
 [57] "A\_23\_P202837.UNIQUE.20273"  
 [58] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
 [59] "A\_24\_P148777.UNIQUE.20697"  
 [60] "A\_23\_P202837.UNIQUE.21066"  
 [61] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
 [62] "A\_23\_P204850.UNIQUE.21586"  
 [63] "A\_23\_P80032.UNIQUE.21669"  
 [64] "A\_23\_P89249.UNIQUE.21963"  
 [65] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
 [66] "A\_23\_P89249.UNIQUE.22412"  
 [67] "A\_23\_P81805.UNIQUE.23158"  
 [68] "A\_23\_P202837.UNIQUE.23264"  
 [69] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
 [70] "A\_23\_P204850.UNIQUE.24848"  
 [71] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
 [72] "A\_23\_P89249.UNIQUE.25405"  
 [73] "A\_23\_P80032.UNIQUE.25513"  
 [74] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
 [75] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
 [76] "A\_23\_P81805.UNIQUE.26625"  
 [77] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
 [78] "A\_23\_P81805.UNIQUE.26854"  
 [79] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
 [80] "A\_23\_P73511.UNIQUE.28312"  
 [81] "A\_23\_P81805.UNIQUE.28718"  
 [82] "A\_23\_P204850.UNIQUE.29762"  
 [83] "A\_23\_P80032.UNIQUE.30141"  
 [84] "A\_23\_P215790.UNIQUE.30548"  
 [85] "A\_23\_P26810.UNIQUE.31467"  
 [86] "A\_23\_P202837.UNIQUE.31479"  
 [87] "A\_23\_P202837.UNIQUE.31637"  
 [88] "A\_23\_P26810.UNIQUE.32682"  
 [89] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

46<sup>o</sup> pathway: \$HSA05223\_NON\_SMALL\_CELL\_LUNG\_CANCER (91 genes con expresión diferencial)

p=0.049 Proportion.active [1] 0.4312796

\$HSA05223\_NON\_SMALL\_CELL\_LUNG\_CANCER\$GeneNames

[1] "A\_23\_P40952.UNIQUE.454"  
 [2] "A\_24\_P407717.UNIQUE.673"  
 [3] "A\_23\_P2960.UNIQUE.966"  
 [4] "A\_23\_P202837.UNIQUE.991"  
 [5] "A\_23\_P26810.UNIQUE.2323"  
 [6] "A\_23\_P2960.UNIQUE.2757"  
 [7] "A\_23\_P2960.UNIQUE.3162"

[8] "A\_23\_P202837.UNIQUE.3776"  
[9] "A\_23\_P202837.UNIQUE.4591"  
[10] "A\_23\_P40952.UNIQUE.4774"  
[11] "A\_23\_P254801.UNIQUE.4865"  
[12] "A\_23\_P26810.UNIQUE.4957"  
[13] "A\_23\_P2960.UNIQUE.5819"  
[14] "A\_23\_P80032.UNIQUE.5961"  
[15] "A\_23\_P40952.UNIQUE.6164"  
[16] "A\_23\_P2960.UNIQUE.6277"  
[17] "A\_23\_P26810.UNIQUE.6442"  
[18] "A\_23\_P89249.UNIQUE.6687"  
[19] "A\_23\_P98183.UNIQUE.6726"  
[20] "A\_23\_P80032.UNIQUE.6746"  
[21] "A\_23\_P98183.UNIQUE.8872"  
[22] "A\_23\_P89249.UNIQUE.9360"  
[23] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9502"  
[24] "A\_23\_P37910.UNIQUE.9594"  
[25] "A\_24\_P102636.UNIQUE.9684"  
[26] "A\_23\_P98183.UNIQUE.9943"  
[27] "A\_24\_P237265.UNIQUE.9971"  
[28] "A\_23\_P40952.UNIQUE.10459"  
[29] "A\_23\_P254801.UNIQUE.10632"  
[30] "A\_23\_P204850.UNIQUE.10818"  
[31] "A\_23\_P202837.UNIQUE.12053"  
[32] "A\_23\_P40952.UNIQUE.12293"  
[33] "A\_23\_P202837.UNIQUE.12336"  
[34] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13325"  
[35] "A\_23\_P89249.UNIQUE.13334"  
[36] "A\_23\_P37910.UNIQUE.13399"  
[37] "A\_23\_P80032.UNIQUE.13685"  
[38] "A\_23\_P20248.UNIQUE.13873"  
[39] "A\_23\_P37910.UNIQUE.14093"  
[40] "A\_23\_P89249.UNIQUE.14908"  
[41] "A\_23\_P2960.UNIQUE.14953"  
[42] "A\_23\_P98183.UNIQUE.15131"  
[43] "A\_23\_P26810.UNIQUE.15138"  
[44] "A\_23\_P80032.UNIQUE.15268"  
[45] "A\_23\_P40952.UNIQUE.15296"  
[46] "A\_23\_P80032.UNIQUE.15841"  
[47] "A\_23\_P37910.UNIQUE.16786"  
[48] "A\_23\_P59179.UNIQUE.17524"  
[49] "A\_23\_P80032.UNIQUE.17743"  
[50] "A\_23\_P80032.UNIQUE.18241"  
[51] "A\_24\_P284420.UNIQUE.18656"  
[52] "A\_23\_P40952.UNIQUE.18923"  
[53] "A\_23\_P37910.UNIQUE.19726"  
[54] "A\_23\_P55099.UNIQUE.20133"  
[55] "A\_23\_P202837.UNIQUE.20273"  
[56] "A\_23\_P98183.UNIQUE.20311"  
[57] "A\_24\_P148777.UNIQUE.20697"  
[58] "A\_23\_P202837.UNIQUE.21066"  
[59] "A\_23\_P37910.UNIQUE.21371"  
[60] "A\_23\_P204850.UNIQUE.21586"  
[61] "A\_23\_P80032.UNIQUE.21669"

[62] "A\_23\_P89249.UNIQUE.21963"  
[63] "A\_23\_P98183.UNIQUE.22069"  
[64] "A\_23\_P89249.UNIQUE.22412"  
[65] "A\_23\_P202837.UNIQUE.23264"  
[66] "A\_23\_P2960.UNIQUE.23584"  
[67] "A\_23\_P98183.UNIQUE.23797"  
[68] "A\_23\_P201497.UNIQUE.24417"  
[69] "A\_23\_P204850.UNIQUE.24848"  
[70] "A\_23\_P37910.UNIQUE.24966"  
[71] "A\_23\_P89249.UNIQUE.25405"  
[72] "A\_23\_P80032.UNIQUE.25513"  
[73] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26016"  
[74] "A\_23\_P2960.UNIQUE.26159"  
[75] "A\_23\_P254801.UNIQUE.26565"  
[76] "A\_23\_P40952.UNIQUE.26588"  
[77] "A\_23\_P37910.UNIQUE.26810"  
[78] "A\_23\_P40952.UNIQUE.27070"  
[79] "A\_23\_P73511.UNIQUE.28312"  
[80] "A\_32\_P102062.UNIQUE.28377"  
[81] "A\_23\_P204850.UNIQUE.29762"  
[82] "A\_23\_P80032.UNIQUE.30141"  
[83] "A\_23\_P215790.UNIQUE.30548"  
[84] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31105"  
[85] "A\_23\_P2960.UNIQUE.31379"  
[86] "A\_23\_P26810.UNIQUE.31467"  
[87] "A\_23\_P202837.UNIQUE.31479"  
[88] "A\_23\_P202837.UNIQUE.31637"  
[89] "A\_24\_P94054.UNIQUE.32499"  
[90] "A\_23\_P26810.UNIQUE.32682"  
[91] "A\_23\_P40952.UNIQUE.32812"

### **ANEXO 3: PROTOCOLOS DEL BIOBANCO DE TEJIDO PULMONAR DEL HOSPITAL DE SON DURETA DE PALMA DE MALLORCA (2005)**

#### **1. PROTOCOLO DE OBTENCIÓN y ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS PARA EL BIOBANCO DE TEJIDO PULMONAR DEL HOSPITAL SON DURETA:**

1. Ir a Secretaría de Cirugía Torácica cada jueves o viernes por la mañana (6ª Planta del edificio principal A de Son Dureta, en el ala E), para obtener el **listado de las intervenciones** quirúrgicas de la siguiente semana (generalmente programadas para los lunes, miércoles y jueves) y valorar aquellas tributarias de toma de muestras.
2. Realizar **entrevistas clínicas** a los pacientes el día anterior de la intervención para completar los datos que faltan en la **historia clínica**, darles la información referente al biobanco de tejido pulmonar y preguntarles si aceptan firmar el **consentimiento informado**.
3. Llamar antes de las 9:30 horas de la mañana del día de la intervención a la extensión 75343 (Servicio de Mantenimiento) poniendo un 0 para poder llamar a otro servicio del hospital desde la IUNICs: solicitar que envíen un técnico mecánico hacia los depósitos de nitrógeno líquido que hay junto al Edificio Materno-Infantil para llenarte 2 termos con la regadera que hay allí. Al técnico Tomeu Oliver también se le puede llamar directamente a su móvil o a su busca llamando al 99 (“Central de Comunicaciones”) y solicitando que contacten con el busca “A58”. Hay hoja de autorización para nuestro uso del **nitrógeno líquido** con fines de investigación firmada por la Subdirección Médica del Hospital de Son Dureta par evitar problemas.
4. Ir a los depósitos de **nitrógeno líquido** con los **2 termos** y un **pozal con hielo fresco** lo más pronto posible, antes de las 9:30 h AM. Llenar los 2 termos hasta 2/3 con nitrógeno líquido.



5. Subir a **quirófano** con los 2 termos de nitrógeno líquido y el pozal con hielo sito a la 2ª Planta del edificio principal A de Son Dureta, en el ala E. Entrar marcando las claves de quirófano, cambiarse rápidamente poniéndose ropa estéril verde en los cambiadores.
6. En el pasillo principal de quirófano hay un papel con las intervenciones quirúrgicas del día. Buscar el quirófano de las que pone CTO (cirugía torácica). Comprobar que haya una intervención compatible con la obtención de muestras para el biobanco: “lobectomía”, “bullectomía”, “resección de bulla”, “nódulo”, “massa pulmonar”, “carcinoma pulmonar” o “metástasis”. Comprobar que no hay cambios y son los pacientes de la lista de programación aportada en Secretaría de Cirugía Torácica y ya entrevistados. Apuntad **nombre, apellidos, número de historia clínica y fecha de la intervención**, junto con la **parte del pulmón que resecarán** y por tante obtendremos la muestra.

En otros tipos de intervención como “mediastinoscopia”, “hiperhidrosis”, “biopsia de patrón intersticial”, biopsia pleural” o “pleurodesis con talco” no son tributarias de obtención de tejido pulmonar para el biobanco.

7. Entrar al quirófano en cuestión dejando junto a la pared los 2 termos con nitrógeno líquido y el pozal con hielo fresco. Y, o bien quedarse durante la intervención, o contar con la colaboración de los cirujanos torácicos y enfermera para que llamen al busca D50 para acudir 10 minutos antes de la escisión del tejido pulmonar para recoger las muestras. Los cirujanos ya están informados y formados sobre cómo administrar una **pieza sobrante del tejido escindido** que no interfiera con el estadiaje anatomopatológico, partiéndola **inmediatamente en 2 mitades** que se reparten una mitad (la de mayor tamaño) en un termo de **óxido nítrico** y la otra mitad cubierta totalmente por hielo en el pozal de **hielo fresco**.
8. Se tiene que intentar que transcurra el **mínimo tiempo** posible entre la extracción de la pieza y su congelación o preservación, tanto para las muestras en nitrógeno como en hielo. Llevarse los 2 termos y el pozal con las muestras rápidamente al laboratorio 5.
9. Coger una placa de Petri, una pinzas largas dentadas y un bisturí. Sacar con las pinzas el trozo de tejido pulmonar que se encuentra en el pozal de hielo y ponerlo en fresco sin hielo sobre la placa de Petri. Quitarle las grapas y partir la muestra en 8 pequeños trozos proporcionales:

- a. Sacar **5 Eppendorfs** vacíos para hacer la **extracción del ADN**.  
En **4 de ellos poner un trocito de tejido** del tamaño de una cola de ratón.
- b. Sacar **4 tubos de Körnig** de 50 ml para preparar para conservar en Optimal Cutting Temperature (**OCT**) para cortes histológicos. Poner un trozo de **tejido en el fondo de cada uno** (de tamaño un poco más grande que el de los Eppendorfs).
  - i. El **1º** se recubre directamente con **OCT**.
  - ii. El **2º** se recubre durante **5 minutos** con **paraformaldehído** al 4% y luego se cambia a otro tubo de Körnig con **OCT**.
  - iii. El **3º** se recubre durante **10 minutos** con **paraformaldehído** al 4% y luego se cambia a un nuevo tubo de Körnig con **OCT**.
  - iv. El **4º** se recubre durante **15 minutos** con **paraformaldehído** al 4% y después lo cambias a un tubo de Körnig con **OCT**.

Posteriormente se **recambia el OCT** a las **4 horas**, tras **15 horas** (a la mañana siguiente) y **5 horas** después (el día siguiente a mediodía).

Finalmente pones un **criomolde** previamente marcado con: año(4 dígitos)mes(2 dígitos)día(2 dígitos)o(de OCT)número del 1 al 4(1 dígito) con OCT en el criostato, en el **raíl de congelación rápida (a -30°C)**.

A los **10-15 minutos** que el OCT estará blanco, se extiende el tejido por encima recubriéndolo con OCT, y cuando este todo blanco, entonces se pone a **congelar a -80°C** por orden en la cajita del congelador.

Este último paso, sin necesidad de los previos, es el que hacen en Anatomía Patológica en las biopsias intraoperatorias, pero enrollándolo en papel de aluminio una vez congelado el OCT del criomolde, con el tejido en el raíl de congelación rápida (-30°C) del criostato y puestos así un rato en el termo de nitrógeno líquido, antes de poner los criomoldes en el congelador a -80°C

10. Se pesan los Eppendorfs en la báscula con los trozos de tejido marcados de la misma manera: año(4 dígitos)mes(2 dígitos)día(2 dígitos)tb(de mailing buffer)número del 1 al 4(1 dígito). Se pesa también un Eppendorf vacío.
11. Se apuntan los **pesos** de cada uno, restando el peso del Eppendorf vacío.
12. Se pone 750 ml de mailing buffer y 20 ml de proteinasa K en cada uno de los 4 Eppendorfs con trozos de tejido. Vortex y baño a 55°C toda la noche (overnight) para que se disuelva el tejido.
13. Se transportan los termos con tejido en nitrógeno líquido a los congeladores a -80°C. Se lleva uno consigo placas de Petri, pinzas largas y pequeñas, etiquetas marcadas, celo y papel de aluminio y un pequeño vaso con agua destilada para lavar las pinzas. Se marcan las etiquetas con lápiz y rotulador por detrás con celo: año(4 dígitos)mes(2 dígitos)día(2 dígitos)o(de OCT)número del 1 al 9 según el nº de trozos que haya(1 dígito)
14. Se extrae el trozo de tejido del nitrógeno líquido y se pone sobre la placa de Petri y se hacen pequeños trozos, hasta un máximo de 9 manteniendo la placa de Petri en seguida en el congelador a -80°C, y se van sacando trozo a trozo para su enumeración y envuelta para que no se descongele. Finalmente se pone en la caja los trozos de tejido envueltos en papel de aluminio ordenados en filas y columnas en el congelador a -80°C.

## **2. PROTOCOLO DE EXTRACCIÓN DEL ADN A PARTIR DE TEJIDO PULMONAR:**

1. Añadir a los **4 Eppendorfs con tejido** 750 ml de **TAILING BUFFER** y 20 ml de **PROTEINASA K** a temperatura ambiente.
2. Vórtex 1 minuto.
3. Baño a temperatura de **55°C toda la noche (overnight)**. Comprobar al día siguiente tras 1 minuto de vórtex que el tejido se ha disuelto. De lo contrario, añadir 10-20 ml más de **PROTEINASA K**, vórtex 1 minuto, y dejar al baño a 55°C hasta que se ha ya disuelto.
4. Ponerse en una campana: Añadir un volumen de **fenol** (para ADN) para limpiar la suciedad (tabaco, etc), de aproximadamente 500 ml en cada uno de los Eppendorfs. Se debe evitar

pipetear la capa más superficial que se encuentra sobre el fenol, pues ésta evita que el fenol cristalice y se evapore.

5. Se centrifuga a 13000 rpm durante 5 minutos a temperatura ambiente.
6. Se extrae la fase transparente que quede arriba de cada uno de los Eppendorfs y se pasa a un nuevo Eppendorf. De las 3 fases que se forman:
  - a. **Superior (transparente)**: Fase que necesitamos que contiene el **ADN**.
  - b. Media (blanca): Suciedad. No se necesita.
  - c. Inferior (amarilla): Fenol. No se necesita.

Repetir de nuevo la limpieza:

7. Se añade de nuevo un volumen de **fenol** para ADN para limpiar de nuevo la suciedad (tabaco, etc) de aproximadamente 500 ml en cada uno de los Eppendorfs. Se debe evitar pipetear la capa más superficial que se encuentra sobre el fenol, pues evita que se evapore.
8. Centrifugar a 13000 rpm.
9. Se extrae la fase transparente que quede arriba de cada uno de los Eppendorfs y se pasa a un nuevo Eppendorf. De las 3 fases que se forman:
  - a. **Superior (transparente)**: Fase que necesitamos que contiene el **ADN**.
  - b. Media (blanca): Suciedad. No se necesita.
  - c. Inferior (amarilla): Fenol. No se necesita.

Y una nueva limpieza, ahora con chloroform-iso-amyn alcohol (para ADN):

10. Se añade un volumen de **chloroform-iso-amyn alcohol** (para ADN): para limpiar de nuevo la suciedad (tabaco, etc) de aproximadamente 500 ml en cada uno de los Eppendorfs. Se debe evitar pipetear la capa más superficial que se encuentra sobre el fenol, pues evita que se evapore.
11. Centrifugar a 13000 rpm.

12. Se extrae la fase transparente que quede arriba de cada uno de los Eppendorfs y se pasa a un nuevo Eppendorf. De las 3 fases que se forman:
  - a. **Superior** (transparente): Fase que necesitamos que contiene el **ADN**.
  - b. **Media** (blanca): Suciedad. No se necesita.
  - c. **Inferior** (amarilla): Fenol. No se necesita

Seguidamente, para **precipitar el ADN**:

13. Se añaden 2.5 volúmenes de **ETANOL** al 100% (1000 ml aproximadamente) y 0.5 volúmenes de **ACETATO AMÓNICO** (aproximadamente 200 ml).
14. Vórtex o agitación manual durante unos segundos. Comprobar mirando al trasluz que las hebras de ADN blanquecinas están flotando o en suspensión precipitadas.
15. Centrifugar a 13000 rpm durante 5 minutos a temperatura ambiente.
16. Se extrae el sobrenadante con una pipeta Pasteur sin aspirar el pellet. Acabar de extraer **el sobrenadante** con una pipeta de 100 ml.
17. Se añaden 100 ml de **TE 1X**.  
Agitar manualmente el Eppendorf para que se disuelva el ADN.

Acabada la extracción se puede:

- Comprobar la presencia de ADN en cada Eppendorf observando si hay banda realizando un gel de electroforesis.
- Cuantificar el ADN que hay en cada uno de los Eppendorfs, midiendo a absorbancia en el espectrofotómetro y el nanodrop.
- Poner en nevera, o bien congelar.

### **3. PROTOCOLO DE CUANTIFICACIÓN DEL ADN EN EL ESPECTROFOTÓMETRO**

1. Encender el espectrofotómetro 5 minutos antes de utilizarlo.
2. Programar el espectrofotómetro:
  - a. **ÁCIDOS NUCLEICOS**.

- b. DNA.
  - c. DILUCIÓN: 50.
  - d. mg/ml.
  - e. Opción de barrido: sí.
  - f. VENTANA: 2 mm.
3. Añadir 98 ml de AGUA DESTILADA a cada uno de 4 Eppendorfs vacíos.
  4. Añadir 2 ml de extracción de cada uno de los 4 Eppemndorfs de solución madre ( que lleva el ADN y el TEIX) que se tiene que medir. . Es muy importante mezclar bien agitando manualmente los eppendorfs de la solución madre para que se disuelvan homogéneamente el ADN, antes de coger los 2 ml.
  5. Lavar con agua destilada el vidrio y la cubeta por dentro con 300 ml de agua destilada.
  6. Poner el blanco: llenar la cubeta con 100 ml de agua destilada y apretando el botón verde del espectrofotómetro. Saldrán todas las medidas de absorbancia como 0.
  7. Se extrae el agua destilada.
  8. Se ponen 100 m de cada una de las muestras preparadas para dilución 50, apretando el botón verde para medir. Apuntar los resultados de:
    - a. la concentración de ADN total.
    - b. La concentración de ADN a distintas absorbancias: , 1230, 1260, 1280 y 1320.
    - c. Los cocientes 1260/1230 y 1260/280.

Para comprobar que la extracción de ADN ha sido buena:

- a. 1260/1230 debería de estar idealmente entre 0.8 y 1.2.
- b. 1260/1230 debería de estar idealmente entre 1.8 y 2.2.

#### TRITURADO Y HOMOGENEIZADO CON POLYTRON DEL TEJIDO PULMONAR CONGELADO CON QIAGEN RNEASY TM ®

1. Se saca un trozo de tejido del criovial y se pesa. El peso de la muestra determinará qué kit de Qiagen RNeasy TM se deberá usar para la extracción.  
(<http://www1.qiagen.com/Products/RnaStabilizationPurification/OtherSamples.aspx>).
2. El tejido pesado se coloca en un criovial separado y sobre hielo hasta que todas as muestras hayan sido pesadas y estén preparadas para su disrupción.

3. Bajo la protección de una campana extractor, prepara el búfer de lisis añadiendo 10ml de betamercaptoetanol (bME) por ml de solución búfer RTL de amortiguamiento. Asegúrese de preparar suficiente bME para todas las muestras que se deben deshacer. Consulta el manual del kit respectivo del Qiagen RNeasy TM para añadir el volumen apropiado a cada una de las muestras  
(<http://www1.qiagen.com/Products/RnaStabilizationPurification/OtherSamples.aspx>).
4. Para la primera muestra, ponga el trozo de tejido en un tubo de tamaño intermedio prellenado con buffer bME/RTL. Use 2 cuchillas para triturar el tejido. Para una disrupción óptima ninguna pieza de tejido tiene que tener un tamaño mayor de la mitad de l diámetro del tubo.
5. Vierta la muestra de tejido triturada en un tubo que contenga el resto del búfer de amortiguamiento bME/RTL.
6. Triture el tejido con el polytron homogenizador a intervalos de 15-20 segundos alternados con otros de descanso de 5 segundos entre ellos durante un total de 60 segundos. Durante los intervalos de homogeneización la velocidad del polytron se va disminuyendo y se mueve con cuidado el tubo de arriba a abajo para que la sonda trituradora acceda a las partes de tejido bajas del tubo. Durante la homogeneización la velocidad no es necesario que sea alta para asegurar la disrupción completa y la lisis del tejido. Se recomiendan velocidades medias que son suficientes para deshacer y triturar el tejido sin producir espuma.

#### DNA ISOLATION FROM MOUSE TAILS (ISOPROPANOL PRECIPITATION)

1. Add proteinase K to lysis buffer, use 400 mcl lysis buffer per tail (1.5 ml Eppendorf tube).
2. Incubate overnight at 55°C (or until little bones of tail are easily visualizad after mixing).
3. Spin samples for 3 minutes in a microfuge: remove supernatant to new tube.
4. Add 100 mcl TE (best: pre-warm to 55°C).
5. Vortex vigorously to dislodge pellet from the bottom of the tube.
6. Put tubes in an Eppendorf shaker for 15+ minutes.
7. Spin for 1 minute to pellet etra DNA: use 2 mcl supe per 50 mcl for subsequent PCR

#### 1x lysis buffer

*for 100 ml:*

0.1 M Tris pH 8.0	10 ml 1M
0.2 M NaCl	4 ml 5 M
5 mM EDTA	1 ml 0.5 M
0.4% SDS	2 ml 20%

Just before use, add proteinase K to a final of 0.2 mg/ml (I make a 50x stock by diluting a 100 mg bottle to 10 mg/ml in 50% glycerol: this lasts for months at -20°C).



**Anexo 4:**

**EVOLUCIÓN, AMPLIACIÓN y PERFECCIONAMIENTO ACTUALES DE LOS PROTOCOLOS DE LA PLATAFORMA RED DE BIOBANCOS DE TEJIDO PULMONAR RED RESPIRA (adecuados por el equipo actual responsable de la red de biobancos)**

**TÍTULO: CONSERVACIÓN DEL TEJIDO PULMONAR CONGELADO EN OCT**

**ARCHIVADO:**

**No DE CÓDIGO:** 8.2.006

PNT\_8.2.006\_TEJIDO\_PULMONAR\_CONGELACION\_OCT.doc

**FECHA DE EDICIÓN:** 14/06/2010

**VERSIÓN:** 1.1

**PÁG.** 1 DE 3

12:14:00

**REDACTADO POR:** Meritxell Arqué **FECHA:** 01/01/2009

**FIRMA:**

**REVISADO Y APROBADO POR:** Cristina Villena **FECHA:** 14/06/2010

**FIRMA:**

**1. OBJETIVO:**

Las muestras de tejido son recogidas del excedente del descarte quirúrgico de pacientes que han consentido y están de acuerdo en participar en la Plataforma Biobanco Pulmonar. Las colecciones de tejido fresco congelado son un valioso recurso para la investigación. Las muestras de tejido congeladas adecuadamente son aptas para estudios proteómicos y genómicos. El OCT (*Optimal Cutting Temperature*) es un compuesto específico para preservar las estructuras ultracelulares (Histología) y probablemente de los ácidos nucleicos. El propósito de este documento es normalizar y estandarizar el procedimiento de congelación de tejido pulmonar en OCT para la Plataforma Biobanco Pulmonar.

**2. ALCANCE**

Este procedimiento describe la manera de congelar rápidamente el tejido pulmonar en OCT. Este PNT no detalla los procesos para la seguridad e higiene laboral sobre materiales de riesgo biológico y/o productos químicos, y se recomienda que el personal siga las normas de Seguridad e Higiene establecidas en cada centro.

**3. DOCUMENTACIÓN RELACIONADA**

PNT\_8.2.001\_Recogida y transporte Tejido Pulmonar.doc

PNT\_8.1.001\_Etiquetado y Trazabilidad.doc

**4. FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES**

El cumplimiento de este PNT recae sobre todos los miembros de la Plataforma Biobanco Pulmonar que son responsables de la congelación rápida del tejido pulmonar en OCT.

**5. MATERIAL Y EQUIPO**

Los materiales, equipos y formas que se enumeran en la siguiente lista son sólo recomendaciones y pueden ser sustituidos por alternativas o productos equivalentes más adecuados para el lugar dónde se realiza la tarea o procedimiento.

**Materiales y Equipos**

**Materiales y Equipos (específicos de centro)**

Contenedor para transporte de nitrógeno líquido

Nitrógeno líquido

2-metilbutano (isopentano)

Contenedor para isopentano (baño maría en N<sub>2</sub> líquido o nieve carbónica)

Histobath o equivalente

Recipiente adecuado para manipulación y corte (Placas Petri)

Marcadores y bolígrafos

Pinzas estériles

Solución PBS o salino

Criomoldes de vinilo (como Tissue-Tek Ref.#4557 25mm x 20mm x 5mm)

Medio de congelación O.C.T. (Tissue –Tek O.C.T. Ref.#4583)  
Bisturí y tijeras para cortar el tejido  
Guantes para proteger al personal de manipulación de tejidos  
Etiquetas suficientes y adecuadas para criomoldes  
Máscara de protección frente salpicaduras  
Bata de protección frente derrames y salpicaduras  
Máscara de protección para manejo de N<sub>2</sub> líquido  
Crioguantas protección para manejo de N<sub>2</sub> líquido

## 6. DEFINICIONES

**Crioconservación:** Proceso de conservación de material biológico a muy bajas temperaturas por un periodo prolongado de tiempo.

**OCT:** “*Optimal Cutting Temperatura*” es el nombre utilizado del compuesto preservador frente la congelación. El OCT preserva ultraestructuras y preserva al tejido de la deshidratación y degradación, y actúa como un aislante sobre las variaciones de temperatura, y minimiza la formación de cristales. Es especialmente útil para la conservación tras la congelación del tejido fresco que debe ser seccionado.

Este procedimiento tiene por objeto garantizar que las muestras de tejidos que se recogerán de pacientes que han consentido se conservaran de manera segura, oportuna y eficiente, evitando riesgos de contaminación y pérdida de integridad molecular. Para facilitar el uso de las técnicas genómicas, proteómica e histológicas es vital el proceso de conservación de las muestras para la obtención de productos con alta integridad y calidad.

## 7 PROCEDIMIENTOS

### 7.1 TRANSPORTE DEL TEJIDO

1. La movilización de la pieza debe ser rápida, no más de 30 minutos entre la resección y el inicio de su conservación. En el caso de que el tiempo transcurrido sea superior a 30 minutos, se deberá anotar como “Incidencia” en la información asociada a dicha muestra.
2. El personal de quirófano notificará de la existencia de tejido candidato a la persona responsable de la obtención de la muestra, quien organizará su transporte desde el quirófano al laboratorio patológico (o laboratorio designado) de manera óptima para preservar la integridad celular y molecular.
3. El patólogo o la persona delegada responsable determinará el fragmento de tejido excedente para biobanco en función de las necesidades clínicas.
4. La pieza debe ser introducida en un recipiente de plástico, que a su vez se encuentre en un contenedor lleno de hielo.
5. Si es posible, previamente preparar los kits de colección tisular.

### 7.2 CONGELACIÓN DEL TEJIDO PULMONAR EN OCT

1. Tratar el tejido como potencialmente infeccioso.
2. La congelación se llevará a cabo por el técnico de laboratorio o la persona formada para ello nombrada por el responsable de cada uno de los nodos de la Plataforma Biobanco Pulmonar.
3. Identificar y/o etiquetar los criomoldes, y preparar todo el material antes del aviso desde quirófano.
4. A menos de poder ser congelado inmediatamente, el tejido debería ser congelado dentro de los 30 minutos desde su resección.
5. No colocar el tejido directamente en el hielo.
6. Asegurarse que el tejido seccionado no se seque ni se contamine por contacto con otros tejidos o muestras. Utilizar pinzas, tijeras y bisturís limpios y estériles. Evitar contaminaciones cruzadas entre muestras o entre zona tumoral y tejido normal.
7. No poner en contacto la muestra con formol en ninguna etapa de su procesado. No añadir suero a la muestra.
8. Enfriar el isopentano suspendiendo su contenedor en nitrógeno líquido o nieve carbónica. El isopentano estará suficientemente frío cuando aparezcan formas de perlas y la solución

adquiera un aspecto denso.

9. Colocar una fina capa de OCT en un criomolde previamente etiquetado y/o identificado.
10. Obtener fragmentos de 0,3x0,3x0,3 cm con ayuda de una tijera y unas pinzas estériles.
11. Colocar todos ellos en PBS o solución salina preenfriada a 4°C en un recipiente estéril de unos 50 ml.
12. Lavar 3 veces en PBS o salino pre-enfriado en agitación 3-4 minutos o estático durante 10 minutos.
13. Secar ligeramente en papel de filtro.
14. Con unas pinzas estériles colocar 1 fragmento en el criomolde con OCT. Es importante orientar correctamente el tejido en el criomolde para obtener cortes histológicos óptimos mediante el criostato.
15. Cubrir el fragmento de tejido pulmonar depositado con OCT.
16. Usar pinzas o una punta de pipeta para orientar el tejido pulmonar y eliminar las posibles burbujas de aire.
17. Depositar el criomolde en el isopentano preenfriado con ayuda de las pinzas. Evitar que el isopentano entre en contacto con el OCT, para evitar la formación de burbujas de aire con la consecuente rotura del tejido pulmonar.
18. Una vez congelada, transferir el criomolde a un congelador de -80°C. Para el transporte utilizar nitrógeno líquido o nieve carbónica.
19. Registrar la ubicación de la muestra guardada en el software de la Plataforma Biobanco Pulmonar.
20. Depositar el criomolde en el isopentano preenfriado con ayuda de las pinzas. Evitar que el isopentano entre en contacto con el OCT, para evitar la formación de burbujas de aire con la consecuente rotura del tejido pulmonar.

Los protocolos de conservación de tejido se encuentran en los PNT 8.2.002, 8.2.003, 8.2.004, 8.2.005 y 8.2.006.

#### 8. REFERENCIAS, REGLAMENTOS y DIRECTRICES APLICABLES:

1. Declaration of Helsinki. <http://ohsr.od.nih.gov/helsinki.php3>  
<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
2. Tri-Council Policy Statement; Ethical Conduct for Research Involving Humans; Medical Research Council of Canada; Natural Sciences and Engineering Council of Canada; Social Sciences and Humanities Research Council of Canada, August 1998.  
<http://www.pre.ethics.gc.ca/english/policystatement/policystatement.cfm>
3. Human Tissue and Biological Samples for use in Research. Operational and Ethical Guidelines. Medical Research Council Ethics Series. [http://www.mrc.ac.uk/pdf-tissue\\_guide\\_fin.pdf](http://www.mrc.ac.uk/pdf-tissue_guide_fin.pdf)
4. Best Practices for Repositories I. Collection, Storage and Retrieval of Human Biological Materials for Research. International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER). <http://www.isber.org>
5. National Bioethics Advisory Commission: Research involving human biological materials: Ethical issues and policy guidance, Vol. I: Report and recommendations of the National Bioethics Advisory Committee. August 1999. <http://bioethics.georgetown.edu/nbac/hbm.pdf>
6. US National Biospecimen Network Blueprint  
[http://www.ndoc.org/about\\_ndc/reports/NBN\\_comment.asp](http://www.ndoc.org/about_ndc/reports/NBN_comment.asp)
7. Jewell, S. et al. 2002, Analysis of the Molecular Quality of Human Tissues, an experience from the Cooperative Human Tissue Network. Am. J. Clin. Pathol. 118:733- 741.
8. Guideline – Fresh Tissue Working Group of BIG and NCI breast cancer Cooperative Groups  
[http://ctep.cancer.gov/forms/guidelines\\_fresh\\_tissue.pdf](http://ctep.cancer.gov/forms/guidelines_fresh_tissue.pdf)
9. SOP-PRO-Tissue-freezing.02, Oct 3, 2006. Freezing of Prostate Tissues. Procure 10. Quebec Prostate Cancer Biobank.

**TÍTULO: CONSERVACIÓN TEJIDO PULMONAR EN FORMOL-PARAFINA****ARCHIVADO:****No DE CÓDIGO:** 8.2.003

PNT\_8.2.003\_TEJIDO\_PULMONAR\_FORMOL\_PARAFINA.doc

**VERSIÓN:** 1.1**FECHA DE EDICIÓN:** 14/06/10**PÁG.** 1 DE 4**REDACTADO POR:** Meritxell Arqué **FECHA:** 01/01/2009**FIRMA:****REVISADO Y APROBADO POR:** Cristina Villena **FECHA:** 14/06/2010**FIRMA:****1. OBJETIVO**

Las muestras de tejido son recogidas del excedente del descarte quirúrgico de pacientes que han consentido y están de acuerdo en participar en la Plataforma Biobanco Pulmonar. Las colecciones de tejido fresco fijado en formaldehído y embebido en parafina (FFPE) son un valioso recurso para la investigación, y se conservan fácilmente a temperatura ambiente por un largo período de tiempo. El formaldehído es el fijador más utilizado universalmente ya que conserva una gran variedad de tejidos y compuestos tisulares. El método es efectivo para preservar la morfología histológica del tejido pulmonar. El propósito de este documento es normalizar y estandarizar el procedimiento de preservación de tejido pulmonar fijado en formaldehído y embebido en parafina, para la Plataforma Biobanco Pulmonar.

**2. ALCANCE**

Este procedimiento describe la manera de conservar el tejido pulmonar fijado en formaldehído y embebido en parafina (FFPE). Este PNT no detalla los procesos para la seguridad e higiene laboral sobre materiales de riesgo biológico y/o productos químicos, y se recomienda que el personal siga las normas de Seguridad e Higiene establecidas en cada centro.

**3. DOCUMENTACIÓN RELACIONADA**

PNT\_8.2.001\_Recogida y transporte Tejido Pulmonar.doc

PNT\_8.1.001\_Etiquetado y Trazabilidad.doc

**4. FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES**

El cumplimiento de este PNT recae sobre todos los miembros de la Plataforma Biobanco Pulmonar que son responsables de la conservación del tejido pulmonar mediante fijación en formaldehído y embebido en parafina.

**5. MATERIAL Y EQUIPO**

Los materiales, equipos y formas que se enumeran en la siguiente lista son sólo recomendaciones y pueden ser sustituidos por alternativas o productos equivalentes más adecuados para el lugar dónde se realiza la tarea o procedimiento.

**Materiales y Equipos****Materiales y Equipos (específicos de centro)**

Solución PBS o salino

Formaldehído 3,5-4% pH7

Tubo polipropileno 50ml

Recipiente adecuado para manipulación y corte (Placas Petri)

Marcadores y bolígrafos

Lápiz de grafito o Sistema impresión en casetes

Pinzas estériles

Papel de filtro

Bisturí y pinzas para cortar el tejido

Guantes para proteger al personal de manipulación de tejidos

Etiquetas suficientes y adecuadas para criomoldes

Máscara de protección frente salpicaduras

Bata de protección frente derrames y salpicaduras

Casetes de histología (inclusión en parafina)

Tapas para casetes  
Guantes térmicos para protección individual  
Campana de tallado extractora  
Alcohol (Etanol)  
Xilol  
Estación de parafina  
Moldes de parafinado  
Pesa para parafinado  
Parafina (bajo punto de fusión)

## 6. DEFINICIONES

**Conservación:** Usar agentes químicos, alterar las condiciones ambientales u otras acciones durante el procedimiento para prevenir o retardar el deterioro biológico o físico de la muestra.

**Deshidratación:** Extraer el agua del tejido.

## 7. PROCEDIMIENTOS

Este procedimiento tiene por objeto garantizar que las muestras de tejido pulmonar recogidas de pacientes que han consentido participar en la Plataforma Biobanco Pulmonar se conserven de forma segura, oportuna y eficiente, evitando riesgos de contaminación y pérdida de integridad molecular y estructural. La estandarización del protocolo es importante para obtener resultados que puedan ser comparables y fiables. La fijación en formaldehído es una práctica estandarizada en laboratorios de histopatología. Las siguientes indicaciones favorecen una correcta preservación del tejido en formaldehído:

1. Las muestras de tejido no deben ser mayores a 1.5 x 1 x 0.5cm.
2. Un defecto de fijación tiene un riesgo mayor en la calidad del proceso, pero también un exceso de fijación puede conllevar problemas en la aplicación de métodos inmunohistoquímicos.

Es aconsejable que el laboratorio esté provisto de un procesador automático de inclusión en parafina con los tiempos de procesado estandarizados. Sin embargo, se pueden usar los siguientes pasos de protocolo como guía de referencia.

### 7.1. TRANSPORTE DEL TEJIDO

1. La movilización de la pieza debe ser rápida, no más de 30 minutos entre la resección y el inicio de su conservación.
2. El personal de quirófano notificará de la existencia de tejido candidato a la persona responsable de la obtención de la muestra, quien organizará su transporte desde el quirófano al laboratorio patológico (o laboratorio designado) de manera óptima para preservar la integridad celular y molecular.
3. El patólogo o la persona delegada responsable determinará el fragmento de tejido excedente para biobanco en función de las necesidades clínicas.
4. La pieza debe ser introducida en un recipiente de plástico, que a su vez se encuentre en un contenedor lleno de hielo.
5. Si es posible, previamente preparar los kits de colección tisular.

### 7.2. FIJACIÓN EN FORMALDEHÍDO

1. Tratar el tejido como potencialmente infeccioso.
2. La fijación se llevará a cabo por el técnico de laboratorio o la persona formada para ello nombrada por el responsable de cada uno de los nodos de la Plataforma Biobanco Pulmonar.
3. Identificar y/o etiquetar 1 tubo de polipropileno de 50ml, y preparar todo el material antes del aviso desde quirófano.
4. La fijación del tejido debe realizarse lo antes posible desde su resección, y no exceder a un máximo de 60 minutos.
5. Usar Formaldehído, solución 3,5-4% tamponada pH=7 con carbonatos, como reactivo fijador. Es importante que el fijador esté tamponado para prevenir la formación de pigmentos

formaldehídicos, en tejidos ricos en sangre.

6. Depositar una muestra de tejido pulmonar de aproximadamente 1x1x0,2 cm en un recipiente de polipropileno con unos 50 ml de solución salina preenfriada a 4oC.

7. Lavar 3 veces en solución salina.

8. Colocar el filete en 45ml aproximadamente de solución Formol al 4% tamponada (10% formalina) y dejar en incubación a temperatura ambiente (25oC) durante un mínimo de 24h y un máximo de 72h.

NOTA: Los pasos que vienen a continuación se encuentran estandarizados en cada uno de los centros. Se adjuntan a modo orientativo, aunque pueden existir pequeñas diferencias entre centros.

### **7.3. PROCESO DE CORTE DEL TEJIDO FIJADO**

1. Tras la fijación cortar bajo una campana de tallado extractora fragmentos de 3-5mm<sup>3</sup> de tejido pulmonar fijado.

2. Identificar los casetes según cada centro o laboratorio de anatomía patológica, mediante un lápiz de grafito o sistema de impresión en casetes.

3. Depositar cada fragmento de tejido en el casete pertinente, colocar la tapa de cada casete, y proceder a la deshidratación y aclarado de los tejidos.

### **7.4. PROCESO DESHIDRATACIÓN Y ACLARADO**

1. Deshidratar los tejidos mediante una batería de alcoholes a diferentes concentraciones.

2. Aclarar el tejido pulmonar mediante el tratamiento con xilol.

3. Deshidratar y aclarar el tejido siguiendo los pasos siguientes:

<b>PASO</b>	<b>TIEMPO</b>	<b>SOLUCIÓN</b>
1	60min	Etanol 70%
2	60min	Etanol 96%
3	60min	Etanol 96%
4	60min	Etanol 100%
5	60min	Etanol 100%
6	60min	Etanol 100%
7	60min	Xilol
8	60min	Xilol

4. Tras finalizar el proceso de deshidratación y aclarado, colocar los casetes con las piezas en parafina caliente (aprox 58°C) hasta iniciar el proceso de inclusión en parafina.

### **7.5. PROCESO DE INCLUSIÓN EN PARAFINA**

1. Preferiblemente usar parafina de bajo punto de fusión para asegurar la calidad de los ácidos nucleicos.

2. Depositar el tejido en un molde caliente apropiado a su tamaño.

3. Mediante una pinza sujetar el tejido para que quede en la base del molde, mientras se rellene el molde con parafina.

4. Depositar el molde en la zona fría de la estación de parafina y colocar una pesa encima del tejido para que la superficie de corte quede en un mismo plano. Posteriormente acabar de rellenar el molde con parafina caliente. Asegurar que el tejido se enfría en la base del molde.

5. Depositar el casete debidamente identificado en cada molde de parafinado.

6. Enfriar los bloques de parafina en una zona de enfriado, durante unos 15min.

7. Desmoldar los casetes (bloques) de parafina.

8. Los tejidos pulmonares embebidos en parafina están ahora listos para ser seccionados o almacenados.

9. Almacenar los casetes de parafina a Temperatura Ambiente (25oC) o menor. Prevenir la exposición al sol o extremas variaciones de temperatura. Almacenar los casetes en cajas de

almacenaje de plástico debidamente etiquetadas y/o identificadas, añadiendo la etiqueta de Plataforma Biobanco Pulmonar.

10. Registrar la ubicación de las muestras almacenadas en el software de la Plataforma Biobanco Pulmonar.

## **8. REFERENCIAS, REGLAMENTOS Y DIRECTRICES APLICABLES**

1. Declaration of Helsinki. <http://ohsr.od.nih.gov/helsinki.php3>  
<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>
2. Tri-Council Policy Statement; Ethical Conduct for Research Involving Humans; Medical Research Council of Canada; Natural Sciences and Engineering Council of Canada; Social Sciences and Humanities Research Council of Canada, August 1998.  
<http://www.pre.ethics.gc.ca/english/policystatement/policystatement.cfm>
3. Human Tissue and Biological Samples for use in Research. Operational and Ethical Guidelines. Medical Research Council Ethics Series. [http://www.mrc.ac.uk/pdf-tissue\\_guide\\_fin.pdf](http://www.mrc.ac.uk/pdf-tissue_guide_fin.pdf)
4. Best Practices for Repositories I. Collection, Storage and Retrieval of Human Biological Materials for Research. International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER). <http://www.isber.org>
5. National Bioethics Advisory Commission: Research involving human biological materials: Ethical issues and policy guidance, Vol. I: Report and recommendations of the National Bioethics Advisory Committee. August 1999. <http://bioethics.georgetown.edu/nbac/hbm.pdf>
6. US National Biospecimen Network Blueprint  
[http://www.ndoc.org/about\\_ndc/reports/NBN\\_comment.asp](http://www.ndoc.org/about_ndc/reports/NBN_comment.asp)
7. Jewell, S. et al. 2002, Analysis of the Molecular Quality of Human Tissues, an experience from the Cooperative Human Tissue Network. Am. J. Clin.Pathol.118:733- 741.
8. Guideline – Fresh Tissue Working Group of BIG and NCI breast cancer Cooperative Groups  
[http://ctep.cancer.gov/forms/guidelines\\_fresh\\_tissue.pdf](http://ctep.cancer.gov/forms/guidelines_fresh_tissue.pdf)
9. SOP-PRO-Tissue-freezing.02, Oct 3, 2006. Freezing of Prostate Tissues. Procure Quebec Prostate Cancer Biobank.
10. Recommendations of FFPE Working Group of BIG and North American Breast Cancer Groups. [http://ctep.cancer.gov/forms/draft\\_ffpe\\_tissue.pdf](http://ctep.cancer.gov/forms/draft_ffpe_tissue.pdf)
11. SOP# TB306.001, 18th Sep. 2006. Paraffin Block Generation, Ontario Institute for Cancer Research Tumour Bank.
12. Snell L. and P. H. Watson. 2006, Breast Tissue Banking: Collection, Handling, Storage and Release of Tissue for Breast Cancer Research. Methods Mol Med. 120:3- 24

**ANEXO 5:**

**“Desarrollo de una plataforma bioinformática para la gestión del biobanco de la Red Respira”**

Ejemplo de nuestro inicio de trabajo y correcciones (edición o versión 2 de 8) con la empresa bioinformática Noray Bio, tras sus adecuaciones iniciales en Derio de nuestras propuestas e indicaciones primeras, y nuestras correcciones en la Unidad de Desarrollo y Regeneración Celular de la Fundación Caubet-CIMERA de Bunyola, para el proyecto **“Desarrollo de una plataforma bioinformática para la gestión del biobanco de la Red Respira”** en que preparamos las páginas web, adecuamos nuestras bases de datos y protocolos a la misma para la red de biobancos, y organizamos las bases de funcionamiento para dicha futura Red Nacional de Biobancos de Tejido Pulmonar de la Red Respira-SEPAR.

**En azul oscuro aparecen las correcciones.**

**En este azul claro aparece algún comentario explicativo de las correcciones.**

**CORRECCIONES AL PROYECTO:**

**“Desarrollo de una plataforma bioinformática a medida para la gestión del biobanco de la Red Respira”.**

**Acrónimo: CAUBET-CIMERA**

**Análisis de Requisitos Funcionales Edición 2.00**



Código: C027

NORAY BIOINFORMATICS, S.L.

Derio, 6 de Junio del 2006



**HOJA DE INFORMACIÓN GENERAL**

**CONTROL DOCUMENTAL**

**TITULO PROYECTO:** "Desarrollo de una plataforma bioinformática a medida para la gestión del biobanco de la Red Respira"  
**CÓDIGO DE REFERENCIA:** C027  
**EDICION:** 2.00  
**FECHA EDICIÓN:** 6 de Junio del 2006  
**HERRAMIENTA/S DE EDICIÓN:** WORD 2002  
**AUTORES:** Begoña Martínez  
**EMPRESA:** Noray Bioinformatics, S.L.

<b>Función</b>	<b>Nombre</b>	<b>Firma</b>
<b>Realizado por:</b>	Begoña Martínez	
<b>Revisado por:</b>	Jokin Elzo	
<b>Validación cliente:</b>	Daniel Bachiller	

### ***CONTROL DE EDICIONES***

<b>EDICIÓN</b>	<b>PARTES QUE CAMBIAN</b>	<b>DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO</b>	<b>FECHA DE CAMBIO</b>
1.00		Documento inicial	11 de Mayo del 2006
2.00		Documento que incluye los comentarios realizados por el cliente a la versión 1.00 del documento.	6 de Junio del 2006.



**Universitat**  
de les Illes Balears

Biologia Fonamental

### 3 INTRODUCCIÓN

Actualmente se están poniendo en marcha en España numerosos Bancos de tejidos comúnmente denominados biobancos, cuya función es garantizar la calidad de las muestras que almacenan y suministrar de manera centralizada y regulada muestras a la comunidad científica.

Los biobancos gestionan información de carácter personal de los donantes de dichas muestras por lo que requieren plataformas bioinformáticas que gestionen dicha información bajo altos niveles de seguridad y mantengan la trazabilidad de las muestras en todos los procedimientos de trabajo del biobanco.

La Red Respira es una Red de investigación biomédica interesada en la promoción de investigación translacional en el ámbito de las enfermedades respiratorias. Dicha red está formada por diversos nodos cuyo centro de coordinación se ubica en la Fundación Caubet-Cimera. Dicha Fundación está poniendo en funcionamiento un biobanco de tejido pulmonar por lo que requiere de un sistema de gestión que asegure la gestión de las muestras que se encuentran en el biobanco, la comunicación con los nodos que formarán la red del biobanco, y la comunicación con los servicios y solicitantes de dicho biobanco.

NorayBio desarrollará un software a medida que permita la gestión integrada de las diversas actividades realizadas en el biobanco de la Fundación Caubet-Cimera, que asegure el control de las muestras gestionadas por dicho biobanco y sus comunicaciones con investigadores, servicios y nodos de la red.

Se trata de una aplicación Web de carácter modular que cumplirá altos niveles de seguridad debido a que gestionará datos personales. La aplicación permitirá a cada uno de los nodos que forman la Red Respira dar de alta sus donantes y sus muestras, gestionar la localización de las muestras, gestionar los procedimientos de trabajo y generar estadísticas e informes.

Por otro lado, la aplicación permitirá **al administrador central del Biobanco que puede estar bien en la Fundación Caubet-Cimera o pertenecer a cualquier otro nodo del Biobanco, hacer de** gestor del Banco de tejido pulmonar, llevar un control global de las muestras con las que cuenta el banco y gestionar las solicitudes de tejido.

La aplicación permitirá a los investigadores solicitar muestras vía Web. Por lo tanto, la aplicación facilitará el intercambio de muestras entre el nodo y el investigador solicitante.



### 3.1 OBJETIVO

El objetivo principal de este proyecto es desarrollar e implementar una plataforma bioinformática a medida como soporte para la gestión de las actividades realizadas por el biobanco de la Fundación Caubet-Cimera.

Este objetivo principal se puede dividir en los siguientes objetivos parciales:

- Diseñar la estructura y funcionalidad del sistema de gestión y trazabilidad del biobanco de la Fundación Caubet-Cimera.
- Garantizar la trazabilidad de las muestras gestionadas por el biobanco.
- Integrar la información asociada a cada muestra en el sistema de gestión.
- Automatizar la comunicación e intercambio de información entre el biobanco y los diferentes nodos que componen su red.
- Automatizar la comunicación entre el biobanco y los investigadores usuarios del mismo.
- Implementar la aplicación diseñada y desarrollada en la Fundación Caubet-Cimera.
- Formar al personal técnico del biobanco de la Fundación Caubet-Cimera en el correcto uso de la aplicación implementada.

### 3.2 PERFILES DE USUARIO

Para el manejo de la aplicación no será necesario ningún perfil específico de usuario, la interface gráfica de entrada de datos y visualización de resultados será intuitiva y de fácil manejo, por lo que podrá ser usada por cualquier usuario con mínimos conocimientos informáticos.

### 3.3 IDIOMAS

El idioma será castellano e inglés para la aplicación y el castellano para los informes que genere la aplicación. **Para que las traducciones al inglés se ajusten más al gusto del cliente, solemos preferir enviar un listado con todos los campos de la aplicación al cliente y que sea éste quien realice las traducciones, pues rehacerlas una vez realizada la aplicación es más costoso en tiempo.**

El idioma sera castellano para todo lo que tenga que ver con el funcionamiento de puertas para dentro del biobanco, es decir para los usuarios internos.

El idioma sera ingles o castellano opcionalmente para la pagina Web. Es decir para todo lo tenga que ver con la comunicación entre el administrador del biobanco y los posibles usuarios externos o solicitantes de muestras.

## 4 REQUISITOS

NorayBio desarrollará una aplicación y una base de datos para la gestión integrada de las actividades realizadas en el biobanco de la Fundación Caubet-Cimera y las comunicaciones con su red de nodos e investigadores solicitantes de muestras.

Para ello, NorayBio desarrollará una plataforma bioinformática formada por (ver figura 3.1):

- Una parte, que constituirá la parte central de la plataforma, gestionará las muestras, alícuotas, localización y mantenimientos de muestras del biobanco.
- Una parte web establecerá las comunicaciones externas del biobanco con los nodos, investigadores y servicios.

La aplicación estará formada por una serie de módulos que permitirán manejar los diferentes tipos de información que gestionará. Los módulos principales planteados son los siguientes:

- **Módulo de alta y codificación de las muestras.**
- **Módulo de gestión de alícuotas.**
- **Módulo de procedimientos de trabajo.**
- **Módulo de localización y mantenimientos de las muestras.**
- **Módulo de baja de muestras.**
- **Módulo de asignación de muestras a proyecto.**
- **Módulo de control de modificaciones.**
- **Módulo de gestión de usuarios.**
- **Módulo de informes.**
- **Módulo de mantenimientos de la información.**
- **Módulo de comunicación con los nodos**
- **Módulo de comunicación con los investigadores.**

A través del **módulo de alta y codificación de las muestras**, el personal del biobanco dará de alta las muestras y su información asociada en el sistema, de forma que la aplicación asignará a cada muestra un código propio del biobanco.

Gracias al **módulo de gestión de alícuotas** se podrán gestionar las alícuotas derivadas de cada una de las muestras gestionando la información relacionada con cada alícuota: fecha de alicuotado, procedencia, ubicación, cantidad enviada y destinatario.

Mediante el **módulo de procedimientos de trabajo**, se recogerán los procedimientos normalizados de trabajo del biobanco, permitiendo asociar a cada muestra el procedimiento y tratamiento que requiera.



## Biología Fonamental

El **módulo de gestión de localización y mantenimiento de las muestras** gestionará toda la información relacionada con la ubicación de las muestras dentro de los distintos equipos del servicio y permitirá la actualización de la misma gestionando cambios de ubicación, disponibilidad de la muestra, distribución de la misma y cantidad retirada por el investigador, fecha determinada para su devolución, incidencias etc.

A través del **módulo baja de muestras**, se realizarán las bajas de las muestras en el sistema, bien por caducidad, por la retirada de la totalidad del material por el investigador, etc.

El **módulo de asignación de proyectos** permitirá llevar un control de los proyectos a los que están asignadas las muestras, vigencia de los mismos, investigadores habilitados, aprobación del comité ético, etc.

A través del **módulo de control de modificaciones** se mantendrá un control respecto a posibles cambios y modificaciones de la información en la base de datos del sistema, responsable de la modificación, fecha en la que se realizó esta modificación, motivo de modificación. Esta funcionalidad permitirá una completa trazabilidad de quién, cuándo y por qué se realiza cualquier cambio en la información asociada a las muestras.

El **módulo de gestión de usuarios** permitirá al responsable de la plataforma asignar los niveles de acceso y privilegios a los distintos usuarios autorizados del sistema.

El **módulo de informes y estadísticas** dará la posibilidad de crear, visualizar e imprimir diferentes informes y estadísticas definidas por el cliente.

Mediante el **módulo de mantenimiento de la información** se controlará toda la información de la aplicación, permitiendo la actualización de los campos utilizados en la plataforma.

El **módulo de comunicación con los nodos** facilitará la comunicación permanente entre el biobanco y los distintos nodos que integren la red, permitiendo estandarizar la información e integrarla, mejorando el flujo de la misma.

El **módulo de comunicación con los investigadores** gestionará toda la comunicación con los investigadores autorizados que soliciten muestras al biobanco.

### 4.1 REQUISITOS FUNCIONALES

A continuación se detallarán cada uno de los módulos que conformarán la plataforma bioinformática:



### 2.1.1 MÓDULO DE DONANTES

A través de este módulo el usuario podrá gestionar la información relacionada con los donantes de las muestras del banco. La información estará distribuida en diferentes bloques que se explican detalladamente a continuación:

▪ **Datos de filiación:**

En el apartado de filiación, la aplicación gestionará la siguiente información:

- **Número de código.** Código de 6 dígitos que generará la aplicación al dar de alta al donante.
- **Fecha de extracción:** se trata de un campo obligatorio en el que el usuario deberá registrar la fecha de extracción del tejido.
- **Id Paciente:** se trata del número de historia clínica de 7 dígitos. Será un campo obligatorio que se tomará como referencia para evitar duplicidades en los donantes dados de alta.
- **Sexo:** será un campo obligatorio. Las opciones serán hombre o mujer.
- **Fecha de nacimiento:** se trata de un campo obligatorio.
- **Edad:** se trata de un campo obligatorio. Utilizando este dato se harán los cálculos registrados en el apartado de características funcionales del donante.
- **Étnia:** las opciones a seleccionar serán las siguientes: negra, caucásica, gitana, india americana, árabe y asiática.
- **Talla (m):** se trata de un campo obligatorio que el usuario deberá introducir en metros. Con este campo se realizarán los cálculos de las características funcionales del donante.
- **Peso (Kg):** se trata de un campo obligatorio que el usuario deberá introducir en kilogramos. Con este campo se realizarán los cálculos de las características funcionales del donante.
- **BMI (body mass index):** este campo será calculado por el software mediante la aplicación de la siguiente fórmula;  $\text{peso (Kg)} / [\text{talla (m)}]^2$
- **Fumador:** será un campo obligatorio en el cual, el usuario podrá seleccionar entre sí, no o ex-fumador.
- **Dosis Acumulada Total (paquetes-año):** se trata de un campo obligatorio en el que el usuario deberá indicar el número de paquetes que consume el donante al año.
- **Procedencia anatómica de la muestra de tejido pulmonar:** será un campo obligatorio en el que a través de un menú desplegable el usuario registrará la procedencia anatómica de la muestra. Las opciones de dicho desplegable serán las siguientes: LSD, LMD, LID, LSI, Língua y LII. El usuario tan solo podrá seleccionar una opción.

### Biología Fonamental

- **Comparando con las imágenes del TAC. Cree usted que la muestra de tejido pulmonar obtenida proviene de:** se trata de un **campo obligatorio, pero añadiendo la opción no sabe** en el cual se podrá seleccionar una de las siguientes opciones: tejido pulmonar normal, enfisema, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, atelectasia, condensación alveolar, vidrio deslustrado, tumor y otros. En caso de haber seleccionado la opción “otros” del menú desplegable, se habilitará un campo de texto para que el usuario describa el origen de la muestra de tejido pulmonar.
- **Centro u hospital de extracción de la muestra:** se trata de un número de dos dígitos que corresponderá al código del hospital que dio de alta al donante.

#### ▪ Diagnósticos Respiratorios:

La aplicación permitirá al usuario registrar la información relacionada con el diagnóstico del paciente. El usuario podrá seleccionar una o varias opciones a través de un check. Las opciones serán las siguientes:

- **EPOC**
- **Asma**
- **Cáncer de pulmón**
- **Obesidad hipoventilación**
- **SAHOS**
- **Neumonía**
- **Bronquiectasias**
- **Fibrosis quística**
- **Lesiones post tuberculosis pulmonar.**
- **Enfermedades pulmonares intersticiales difusas.**
- **Enfermedades de la caja torácica.**
- **Enfermedades neuromusculares.**
- **Tromboembolismo pulmonar. (suprimimos lo de primario)**
- **Hipertensión pulmonar. (suprimimos lo de primario)**
- **Rinitis.**
- **Sinusitis.**
- **Otras enfermedades pulmonares:** en caso de seleccionar esta opción, se habilitará un campo de texto en el que el usuario podrá describir las enfermedades pulmonares diagnosticadas al donante que no se incluyen en el listado anteriormente mencionado.
- **Otras enfermedades, lesiones u operaciones torácicas:** en caso de seleccionar esta opción, se habilitará un campo de texto en el que el usuario podrá describir las enfermedades, lesiones u operaciones torácicas del donante.

En el caso de que el donante haya sido diagnosticado de **EPOC**, la aplicación permitirá al usuario registrar la siguiente información relacionada con dicha patología:

- **Enfisema:** el usuario registrará si el paciente presentaba enfisema, no lo presentaba o no se conoce esta información.
- **Déficit de alfa-1 antitripsina:** a través de este campo el usuario se podrá registrar si el donante presenta déficit en alfa-1 antitripsina. El usuario podrá seleccionar entre las siguientes opciones: sí, no o no se sabe.
- **Bronquitis crónica:** a través de este campo el usuario se podrá registrar si el donante presenta bronquitis crónica. Para registrar esta información el usuario podrá seleccionar entre las siguientes opciones: sí, no o no se sabe.
- **Colonización pulmonar:** a través de este campo el usuario podrá registrar si el donante presenta colonización pulmonar. Para registrar esta información el usuario podrá seleccionar entre las siguientes opciones: sí, no o no se sabe. En caso afirmativo el usuario podrá seleccionar cuál o cuáles de los siguientes patógenos presenta: H. influenzae, S.pneumoniae, M.catarrhaelis, Ps. Aeruginosa, Aspergillus spp y otros. En caso de deseleccionar la opción otros se habilitará un campo de texto en el que el usuario podrá describir el patógeno.
- **Número de agudizaciones en el último año con ingreso hospitalario:** el usuario podrá registrar el número de agudizaciones en el último año con ingreso hospitalario del donante.

**Último cultivo de esputo:** el usuario podrá registrar si se ha realizado o no. En caso afirmativo deberá indicar si el número de colonias es superior a 100000 UFC, inferior a UFC o si no sabe. También deberá indicar el patógeno o patógenos que se encontraron en el esputo. Para ello el usuario deberá

- seleccionar entre los siguientes: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhaelis, pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus, klebsiella pneumoniae, aspergillus spp, no sabe u otros. En caso de seleccionar la opción otros se habilitará un campo de texto para describir los patógenos que **aparecen en** dicho esputo.

Si el donante ha sido diagnosticado de **cáncer de pulmón**, la aplicación permitirá al usuario gestionar la siguiente información relacionada con la enfermedad:

- **Clasificación histológica de las neoplasias pulmonares:** A través de un desplegable el usuario registrará si se han detectado tumores primarios o metástasis. En caso de seleccionar **metástasis**, se habilitará un campo de texto donde describir la zona de **localización del tumor primario del que procede** la metástasis (**donde esté la metástasis no interesa**). En caso de seleccionar **tumores primarios**, el usuario, a través de un menú desplegable, indicará si se trata de un tumor epitelial, un linfoma o un tumor de tejido

### Biologia Fonamental

blando. En caso de seleccionar tumor epitelial, el usuario deberá indicar si se trata de un tumor benigno (adenoma, papiloma o carcinoide), una lesión preinvasiva (displasia escamosa, carcinoma in situ, hiperplasia adenomatosa atípica o una hiperplasia celular neuroendocrina pulmonar idiopática difusa) o un tumor maligno (carcinoma escamoso, carcinoma microcítico, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma adenoescamoso, con elementos pleomórficos/sarcomatoide/sarcomatoso, carcinoide, de tipo de glándulas salivales o carcinoma sin clasificar.

- **Extensión (estadaje TNM):** este campo será obligatorio. Las categorías son las siguientes T, N y M. Para **todas** y cada una de estas categorías el usuario deberá seleccionar obligatoriamente una **sola** opción. Para T deberá seleccionar entre X, 0, 1, 2, 3 o 4. Para N deberá seleccionar entre X, 0, 1, 2 o 3. Para M deberá seleccionar entre X, 0 o 1.

Si el donante ha sido diagnosticado de **enfermedades pulmonares intersticiales difusas**, la aplicación permitirá al usuario registrar si ha padecido **una o más de** las siguientes enfermedades a través de un check:

- **Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)** (finalmente queda así que es como figura en la clasificación internacional de enfermedades)
- **Neumonía Intersticial No Específica (NINE)**
- **Neumonía Intersticial Descamativa (NID)**
- **Bronquiolitis Respiratoria (BR)**
- **Bronquiolitis Respiratoria asociada a Enfermedad Pulmonar Intersticial (BR-EPID).**
- **Neumonitis Intersticial Linfocitaria (NIL).**
- **Neumonía Organizativa Criptogénica (NOC).**
- **Neumonía Intersticial Aguda (NIA).**
- **Fibrosis sin caracterización.**
- **Sarcoidosis.**
- **Beriliosis.**
- **Neumonitis por Hipersensibilidad.**
- **Lupus Eritematoso Sistémico.**
- **Sjoegren.**
- **Artritis Reumatoide.**
- **Esclerodermia.**
- **Polimiositis/Dermatomiositis.**
- **Enfermedad Mixta del Tejido conjuntivo (EMTC).**
- **Bronquiolitis constrictiva.**
- **Bronquiolitis proliferativa.**
- **Bronquiolitis celular.**
- **Bronquiolitis (panbronquiolitis difusa).**

- **Bronquiolitis (hiperplasia de células neuroendocrinas).**
- **Vasculitis/Capilaritis.**
- **Granulomatosis de Wegener.**
- **Enfermedad de Churg Strauss.**
- **Granuloma Eosinófilo / Granulomatosis de las células de Langerhans (EC).**
- **Linfangiomiomatosis.**
- **Neumonía Eosinófila Crónica (NEC).**
- **Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA).**

▪ **Tratamientos:**

El usuario podrá registrar los tratamientos que ha recibido el donante. Existirán tres tipos de tratamientos: **broncodilatadores, glucocorticosteroides inhalados y otros**. El usuario podrá registrar de cada tipo los que considere necesarios. Tratamientos broncodilatadores: agonistas beta-2, anticolinérgicos y metilxantinas. Otros: mucolíticos, antioxidantes, vasodilatadores, estatinas, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes orales, **antiarrítmicos**, diuréticos, inmunosupresores, antileucotrienos, oxigenoterapia crónica domiciliaria, rehabilitación, antibioterapia, radioterapia y quimioterapia. El usuario, a través del módulo de mantenimientos, podrá dar de alta tratamientos de cualquiera de los tres tipos.

▪ **Antecedentes familiares:**

El usuario podrá registrar si el donante tiene antecedentes familiares de las siguientes patologías: EPOC, asma, cáncer, fibrosis pulmonar y enfermedades cardiacas. En caso de tener antecedentes de alguna enfermedad cardiaca existirá un campo de texto donde introducir la descripción de la enfermedad que padece.

También existirá la opción "Otros" en la que el usuario podrá indicar en un campo de texto cualquier otro tipo de antecedentes familiares que tenga el donante de la muestra.

En caso de tener antecedentes familiares de cualquiera de estas afecciones, existirá un campo de texto en el que el usuario podrá registrar el grado de parentesco que le une a cada una de ellas.

▪ **Función pulmonar:**

En este apartado la aplicación tendrá una serie de fórmulas implementadas cuya nomenclatura será la siguiente: **E** será la edad en años, **P** el peso en Kg, **T** talla en cm y **BSA** será igual a  $P/T^2$ .

Los datos funcionales se distribuirán en siguientes bloques de información:

**Espirometría:**

Para este bloque la aplicación gestionará la siguiente información:



### Biologia Fonamental

- **FEV1 Pre-BD:** este valor se introducirá manualmente.
- **% FEV1 Pre-BD:** dicho campo la aplicación lo calculará a partir de la siguiente fórmula:

$$\begin{aligned} \% \text{ FEV1 Pre-BD} &= (\text{FEV1Pre-BD medido} / \text{FEV1Pre-BD teórico}) \times 100 \\ \text{FEV1 Pre-BD teórico Varones} &= (0,0499 \times T) - (0,0211 \times E) - 3,84 \\ \text{FEV1 Pre-BD teórico Mujeres} &= (0,0317 \times T) - (0,0250 \times E) - 1,23 \end{aligned}$$

- **FEV1 Post-BD:** dicho campo lo introducirá manualmente el usuario.
- **Cambio absoluto FEV1:** dicho campo se calculará mediante la aplicación de la siguiente fórmula:

$$\text{Cambio absoluto del FEV1} = \text{FEV1Post-BD} - \text{FEV1 Pre-BD}$$

- **% cambio FEV1:** dicho campos se calculará mediante la aplicación de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Cambio FEV1} = [(\text{FEV1Post-BD} - \text{FEV1Pre-BD}) / \text{FEV1Pre-BD}] \times 100$$

- **FVC Pre-BD:** dicho campo lo introducirá manualmente el usuario.
- **% FVC Pre-BD:** se calculará automáticamente mediante la aplicación de las siguientes fórmulas:

$$\begin{aligned} \% \text{ FVC Pre-BD} &= (\text{FVC Pre-BD medido} / \text{FVC Pre-BD teórico}) \times 100 \\ \text{FVC Pre-BD teórico Varones} &= (0,0678 \times T) - (0,0147 \times E) - 6,05 \\ \text{FVC Pre-BD teórico Mujeres} &= (0,0454 \times T) - (0,0211 \times E) - 2,83 \end{aligned}$$

- **FVC Post-BD:** este valor será introducido manualmente por el usuario.
- **Cambio absoluto FVC:** la aplicación calculará dicho campo utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Cambio absoluto del FVC} = \text{FVC Post-BD} - \text{FVC Pre-BD}$$

- **% cambio FVC:** la aplicación calculará dicho campo utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ cambio FVC} = [(\text{FVC Post-BD} - \text{FVC Pre-BD}) / \text{FVC Pre-BD}] \times 100$$

- **FEV1/FVC:** la aplicación calculará dicho campo utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{FEV1/FVC} = \text{FEV1 Pre-BD} / \text{FVC Pre-BD}$$

- **Prueba broncodilatadora:** la aplicación calculará si es positiva o negativa teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

Bien si el % cambio FEV1 >12% y Cambio absoluto del FEV1 > 0.2 l o si % cambio FVC > 15% y Cambio absoluto del FVC > 0.2 l, la prueba broncodilatadora será positiva. En caso contrario será negativa.

### Volúmenes:

Para este bloque la aplicación gestionará la siguiente información:

- **Helio/Pletismografía:** el usuario deberá seleccionar una opción u otra. En caso de no introducir esta información, las fórmulas que requieran de este parámetro no podrán ser calculadas por la aplicación.
- **RV:** el usuario introducirá este parámetro manualmente.
- **% RV:** la aplicación calculará este campo teniendo en cuenta las siguientes fórmulas:

$$\% \text{ RV} = (\text{RV medido} / \text{RV teórico}) \times 100$$

El RV teórico medido con helio es:

$$\text{Varones} = (0,0435 \times T) - (0,0121 \times P) + (0,0244 \times E) - 5,6539$$

$$\text{Mujeres} = (0,0232 \times T) - (0,0140 \times E) - 2,7902$$

El RV teórico medido con Pletismografía:

$$\text{Varones} = [(20,889 \times T) - (32,596 \times \text{BSA}) + (22,412 \times E) - 1644] / 1000$$

$$\text{Mujeres} = [(11,331 \times T) + (11,651 \times E) - 562] / 1000$$

- **TLC:** este campo se registrará manualmente.
- **% TLC:** este campo lo calculará la aplicación teniendo en cuenta las siguientes fórmulas:

$$\% \text{ TLC} = (\text{TLC medido} / \text{TLC teórico}) \times 100$$

El TLC teórico medido con helio:

$$\text{Varones} = (0,1057 \times T) - 11,3957$$

$$\text{Mujeres} = (0,0720 \times T) - (0,0090 \times E) - 6,1249$$

El TLC teórico medido con Pletismografía:

$$\text{Varones} = [(88,610 \times T) - (71,664 \times \text{BSA}) + (12,144 \times E) - 6789] / 1000$$

$$\text{Mujeres} = [(63,661 \times T) - 4775] / 1000$$

- **RV/TLC:** este campo lo calculará la aplicación teniendo en cuenta las siguientes fórmulas:

$$\% \text{ RV} / \text{TLC} = (\text{RV} / \text{TLC medido}) / (\text{RV} / \text{TLC teórico}) \times 100$$





## Biologia Fonamental

El RV / TLC teórico medido con helio:

$$\text{Varones} = (0,0012 \times T) - (0,0016 \times P) + (0,0038 \times E) + 0,027$$

$$\text{Mujeres} = (0,0038 \times T) + 0,1423$$

El RV / TLC teórico medido con Pletismografía:

$$\text{Varones} = [(0,277 \times E) + 17,35] / 100$$

$$\text{Mujeres} = [(-0,157 \times T) + (0,257 \times E) + 47,60] / 100$$

- **IC:** el usuario introducirá manualmente este parámetro.
- **% IC:** la aplicación calculará este campo teniendo en cuenta las siguientes fórmulas:

$$\% \text{ IC} = (\text{IC medido} / \text{IC teórico}) \times 100$$

El IC teórico medido con helio:

$$\text{Varones} = (0,0234 \times T) + (0,0253 \times P) - (0,0158 \times E) - 1,8904$$

$$\text{Mujeres} = (0,0197 \times T) + (0,0181 \times P) - (0,0135 \times E) - 1,2799$$

El IC teórico medido con Pletismografía:

$$\text{Varones} = [(41,245 \times T) + (65,005 \times \text{BSA}) - 5073] / 1000$$

$$\text{Mujeres} = [(29,061 \times T) + (52,737 \times \text{BSA}) - (8,271 \times E) - 3088] / 1000$$

### Difusión:

Para este bloque, la aplicación gestionará la siguiente información:

- **DLCO:** este campo lo introducirá manualmente el usuario.
- **% DLCO:** la aplicación calculará este campo teniendo en cuenta las siguientes fórmulas:

$$\% \text{ DLCO} = (\text{DLCO medido} / \text{DLCO teórico}) \times 100$$

El DLCO teórico es el siguiente:

$$\text{Varones} = (0,3674 \times T) - (0,1961 \times E) - 21,8962$$

$$\text{Mujeres} = (0,1369 \times T) - (0,1233 \times E) - (0,0917 \times P) + 1,8879$$

- **VA:** el usuario introducirá manualmente este campo.
- **% VA:** la aplicación calculará este campo en función de las siguientes fórmulas:

$$\% \text{ VA} = (\text{VA medido} / \text{VA teórico}) \times 100$$

El VA teórico se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Varones} = (0,0946 \times T) - 0,0159 \times E - 9,0515$$

$$\text{Mujeres} = (0,0496 \times T) - 3,5546$$

- **KCO:** el usuario introducirá manualmente este valor.



- **% KCO:** el siguiente valor se calculará mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ KCO} = (\text{KCO medido} / \text{KCO teórico}) \times 100$$

El KCO teórico se calcula a través de la siguiente fórmula:

$$\text{Varones} = (0,0188 \times P) - (0,0315 \times T) - (0,0339 \times E) + 10,9577$$

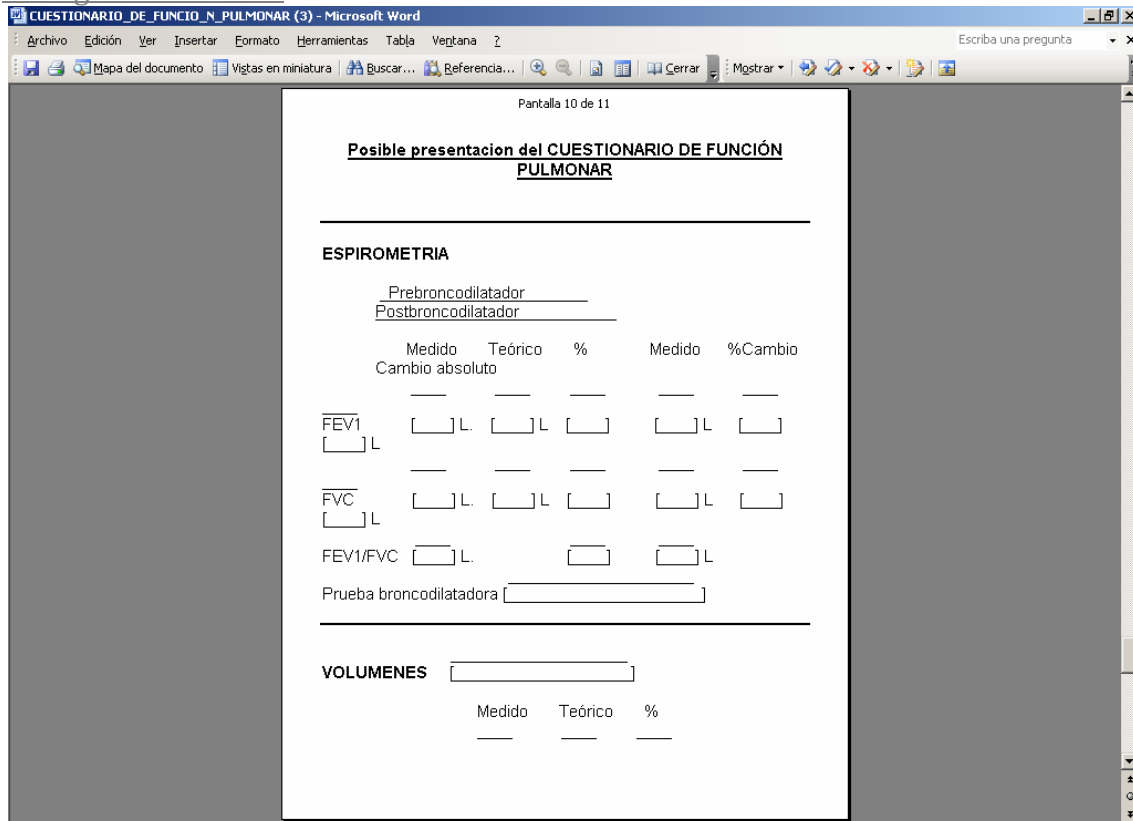
$$\text{Mujeres} = (0,0319 \times P) - (0,0369 \times T) - (0,0262 \times E) + 10,60$$

### Gasometría:

Para este bloque la aplicación gestionará la siguiente información:

- **FiO<sub>2</sub>:** este campo se introducirá manualmente.
- **pH:** este campo se introducirá manualmente.
- **Pa O<sub>2</sub>:** este campo se introducirá manualmente.
- **PaCO<sub>2</sub>:** este campo se introducirá manualmente.
- **Pb:** **este campo se introducirá manualmente.**
- **% de humedad:** este campo se introducirá manualmente.
- **PH<sub>2</sub>O:** la aplicación los calculará aplicando la siguiente fórmula: **% de humedad x Pb.**
- **P(A-a)O<sub>2</sub>:** este campo se calculará mediante la aplicación de la siguiente fórmula si se dispone de Pb, PH<sub>2</sub>O y FiO<sub>2</sub>: **P(A-a)O<sub>2</sub> = [FiO<sub>2</sub> - (Pb-PH<sub>2</sub>O)] - (PaCO<sub>2</sub> / 0,82) - PaO<sub>2</sub>.** Si no se dispone de Pb, PH<sub>2</sub>O y FiO<sub>2</sub> se calculará mediante la aplicación de la siguiente fórmula: **P(A-a)O<sub>2</sub> = 149,73 - (PaCO<sub>2</sub> / 0,82) - PaO<sub>2</sub>.**
- **Hemoglobina:** este campo se introducirá manualmente.

La aplicación permitirá generar un informe que incluya los datos de este apartado. El formato de dicho informe será el que se muestra en la figura 2.2.



Pantalla 10 de 11

**Posible presentacion del CUESTIONARIO DE FUNCIÓN PULMONAR**

---

**ESPIROMETRIA**

Prebroncodilatador \_\_\_\_\_  
Postbroncodilatador \_\_\_\_\_

Medido	Teórico	%	Medido	%Cambio
Cambio absoluto				
FEV1	[ ] L.	[ ] L	[ ] L	[ ]
[ ] L	[ ] L.	[ ] L	[ ] L	[ ]
FVC	[ ] L.	[ ] L	[ ] L	[ ]
[ ] L	[ ] L.	[ ] L	[ ] L	[ ]
FEV1/FVC	[ ] L.	[ ]	[ ] L	

Prueba broncodilatadora [ ]

---

**VOLUMENES** [ ]

Medido	Teórico	%
[ ]	[ ]	[ ]

Figura 2.2 Informe datos funcionales

Los valores introducidos manualmente por el usuario en este apartado contarán con dos decimales excepto PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> y FiO<sub>2</sub> que contarán con un solo decimal. Los valores calculados por el programa tendrán cuatro decimales y los valores porcentuales serán número enteros (se redondeará hacia arriba cuando el primer decimal sea mayor que 5 y hacia abajo cuando el primer decimal sea menor o igual a 5). Para los cálculos intermedios de todas las fórmulas se utilizarán siempre 4 decimales.

▪ **Otros antecedentes patológicos:**

A través de este apartado el usuario podrá gestionar si el donante ha tenido antecedentes patológicos de las siguientes afecciones. Se registrará seleccionando las patologías a través de un check. Las patologías serán:

- **Diabetes mellitus**
- **Dislipemia**
- **Hipertensión arterial**
- **Obesidad**
- **Enfermedad Cardiovascular:** Si el usuario selecciona esta opción se habilitará un campo de texto en el cual el usuario podrá describir la enfermedad cardiovascular a la que se refiere.
- **Hepatopatía**

- **Nefropatía**
- **Nefropatía**
- **Enolismo**
- **SIDA**

▪ **Pruebas de imagen:**

El usuario podrá registrar el resultado del diagnóstico del **TAC** seleccionando una o varias de las siguientes opciones: normal, enfisema, bronquiectasias, fibrosis pulmonar y vidrio deslustrado.

Cuando el usuario presione el botón “**Guardar**”, la aplicación dará de alta al usuario generando un código de donante de 6 dígitos. La aplicación comprobará que los campos obligatorios han sido rellenados.

La aplicación permitirá al usuario modificar y consultar la información relacionada con los donantes de las muestras a través del código generado por la aplicación para cada donante.

La aplicación permitirá dar de baja un donante con todas sus muestras asociadas, o dar de baja una muestra concreta.

### 2.1.2 MÓDULO GESTIÓN DE MUESTRAS

A través de este módulo, el usuario del banco podrá dar de alta las muestras de los donantes. Para ello el usuario introducirá en la aplicación el código del donante para el que desea dar de alta las muestras.

La aplicación gestionará para cada donante los siguientes tipos de muestras:

- **Tejido pulmonar congelado:** para cada donante, la aplicación permitirá al usuario dar de alta hasta un máximo de **9** alícuotas de este tipo. El código de cada alícuota tendrá el siguiente formato: código del centro (dos dígitos) +código del donante (seis dígitos) +fecha (dd/mm/aa) +C+ número de alícuota (**1**). La aplicación tomará automáticamente la fecha del día en que se está dando de alta la muestra y el código del centro que la está dando de alta. El número de alícuota será un número consecutivo.

Una vez dada de alta la muestra, el usuario podrá indicar en qué lugar desea almacenar la muestra. Para ello seleccionará un frigorífico y la aplicación le indicará el sitio disponible dentro de éste. En caso de que el usuario desee guardar la muestra en otra localización, podrá indicarlo manualmente. Inicialmente la alícuota estará en estado “disponible” pudiendo pasar a estado “baja provisional” y “baja definitiva” desde el módulo de gestión de solicitudes como se indicará más adelante.

### Biologia Fonamental

- **Tejido pulmonar fijado en parafina:** para cada donante, la aplicación permitirá gestionar hasta un máximo de 9 alícuotas de este tipo. El código de cada alícuota tendrá el siguiente formato: código del centro (dos dígitos) +código del donante (seis dígitos) +fecha (dd/mm/aa) +P+ número de alícuota (**1**). La aplicación tomará automáticamente la fecha del día en que se está dando de alta la muestra y el código del centro que la está dando de alta. El número de alícuota será un número consecutivo.

Una vez dada de alta, el usuario podrá indicar en qué lugar desea almacenar la muestra. Para ello seleccionará un armario y la aplicación le indicará el sitio disponible dentro de éste. En caso de que el usuario desee guardar la muestra en otra localización, deberá indicarlo manualmente. Inicialmente la alícuota estará en estado “disponible” pudiendo pasar a estado “baja provisional” y “baja definitiva” desde el módulo de gestión de solicitudes como se indicará más adelante.

- **Tejido pulmonar fijado en OCT:** para cada extracción de tejido la aplicación permitirá gestionar hasta un máximo de 9 alícuotas de este tipo. El código de cada alícuota tendrá el siguiente formato: código del centro (dos dígitos) +código del donante (seis dígitos) +fecha (dd/mm/aa) +O+ número de alícuota (**1**). La aplicación tomará automáticamente la fecha del día en que se está dando de alta la muestra y el código del centro que está dando de alta la muestra. El número de alícuota será un número consecutivo.

Una vez dada de alta, el usuario podrá indicar en qué lugar desea almacenar la muestra. Para ello seleccionará un frigorífico y la aplicación le indicará el sitio disponible dentro de éste. En caso de que el usuario desee guardar la muestra en otra localización, podrá indicarlo manualmente. Inicialmente la alícuota estará en estado “disponible” pudiendo pasar a estado “baja provisional” y “baja definitiva” desde el módulo de gestión de solicitudes como se indicará más adelante.

- **ADN:** para cada donante sólo se realizará una extracción de ADN, por lo que la aplicación permitirá al usuario dar de alta una muestra madre, con su volumen y concentración correspondiente (**pendiente de definir el código de la muestra madre de ADN**). **La muestra madre no se dará de alta** A partir de la muestra madre se generarán un máximo de 9 alícuotas de las cuales se registrará el volumen y la concentración de cada una de ellas. El código de cada alícuota tendrá el siguiente formato: código del centro (dos dígitos) +código del donante (seis dígitos) +fecha (dd/mm/aa) + A + número de alícuota (**1**). La aplicación tomará automáticamente la fecha del día en que se está dando de alta la muestra y el código del centro que está dando de alta la muestra.

Una vez dada de alta, el usuario podrá indicar en qué lugar desea almacenar la muestra. El número de alícuota será un número consecutivo. Para ello seleccionará un frigorífico y la aplicación le indicará el sitio disponible dentro de éste. En caso de que el usuario desee guardar la muestra en otra

localización, podrá indicarlo manualmente. Inicialmente la alícuota estará en estado disponible pudiendo pasar a estado “baja provisional” y “baja definitiva” desde el módulo de gestión de solicitudes como se indicará más adelante.

- **Suero:** para cada donante solo se realizará una extracción de suero, por lo que la aplicación permitirá al usuario dar de alta una muestra madre con su volumen correspondiente (**pendiente de definir el código de la muestra madre de suero**). **La muestra madre no se dará de alta** A partir de la muestra madre se generarán un máximo de 9 alícuotas de las cuales se registrará el volumen de cada una de ellas. El código de cada alícuota tendrá el siguiente formato: código del centro (dos dígitos) +código del donante (seis dígitos) +fecha (dd/mm/aa) + S + número de alícuota (**1**). La aplicación tomará automáticamente la fecha del día en que se está dando de alta la muestra y el código del centro que está dando de alta la muestra.

Una vez dada de alta, el usuario podrá indicar en qué lugar desea almacenar la muestra. Para ello seleccionará un frigorífico y la aplicación le indicará el sitio disponible dentro de éste. En caso de que el usuario desee guardar la muestra en otra localización, deberá indicarla manualmente. Inicialmente la alícuota estará en estado disponible pudiendo pasar a estado “baja provisional” y “baja definitiva” desde el módulo de gestión de solicitudes como se indicará más adelante.

- **Sangre:** el código de la muestra tendrá el siguiente formato: código del centro (dos dígitos) +código del donante (seis dígitos) +fecha (dd/mm/aa) + B +número de alícuota (**1**). La aplicación tomará automáticamente la fecha del día en que se está dando de alta la muestra y el código del centro que está dando de alta la muestra.

Una vez dada de alta, el usuario podrá indicar en qué lugar desea almacenar la muestra. Para ello seleccionará un frigorífico y la aplicación le indicará el sitio disponible dentro de éste. En caso de que el usuario desee guardar la muestra en otra localización, deberá indicarla manualmente.

El usuario podrá consultar las muestras y modificar su información asociada. Para acceder a las muestras, el usuario podrá hacerlo a través del código de la muestra o a través del código de donante de la muestra. En caso de que una muestra sea devuelta al banco el usuario podrá registrar que dicha muestra ha sido devuelta y así poder llevar un control de en qué sitios ha estado.

En caso de incidencia, el usuario podrá registrar la muestra como dañada e indicar el motivo de la incidencia. Cada nodo solo tendrá acceso a las muestras de su nodo a excepción del administrador del banco que tendrá acceso a la información de las muestras de todos los nodos.



### 2.1.3 MÓDULO PROTOCÓLO DE TRABAJO

A través de este módulo se gestionarán los diferentes procesos de trabajo. Cada tipo de muestra tendrá sus procedimientos de trabajo correspondientes. A través de este módulo se gestionarán los diferentes procedimientos de trabajo pudiendo ser actualizados por el administrador del sistema. Para dar de alta un procedimiento de trabajo, el usuario deberá indicar el nombre del procedimiento, el tipo de muestra al que se asigna y el PDF o documento que incluye los detalles de dicho procedimiento. La aplicación permitirá dar de baja protocolos. Dichos procedimientos de trabajo podrán ser visualizados a través desde la parte pública de la aplicación por el solicitante de las muestras.

### 2.1.4 MÓDULO DE GESTIÓN DE LA LOCALIZACIÓN Y MANTENIMIENTOS DE LAS MUESTRAS

A través de esta parte de la aplicación, el usuario podrá gestionar los lugares de almacenamiento de las muestras y podrá visualizar el contenido de cada uno de estos lugares.

Para ello, el usuario dará de alta los frigoríficos o armarios indicando el número de posiciones a lo alto y ancho. A cada frigorífico, el usuario deberá asignar un tipo de rack y a cada rack un tipo de caja.

El usuario, a través de esta parte de la aplicación, también podrá dar de alta los racks indicando el número de filas y columnas que contiene.

Por otro lado, dará de alta las cajas indicando el número de filas y de columnas que contiene cada una de las cajas.

En los **frigoríficos** se almacenarán las muestras tanto **del tejido congelado a -80°C, como del tejido embebido en OCT**, el DNA, la sangre y el suero y en los **armarios** se almacenarán las muestras **del tejido embebido** en cera o parafina.

### 2.1.5 MÓDULO CONTROL DE MODIFICACIONES

**A TRAVÉS DEL MÓDULO DE CONTROL DE MODIFICACIONES, SE MANTENDRÁ UN CONTROL RESPECTO A POSIBLES CAMBIOS Y MODIFICACIONES DE LA INFORMACIÓN EN LA BASE DE DATOS DEL SISTEMA, RESPONSABLE DE LA MODIFICACIÓN, FECHA EN LA QUE SE REALIZÓ ESTA MODIFICACIÓN, MOTIVO DE MODIFICACIÓN. ESTA FUNCIONALIDAD PERMITIRÁ UNA COMPLETA TRAZABILIDAD DE QUIÉN, CUÁNDO Y POR QUÉ SE REALIZA CUALQUIER CAMBIO EN LA INFORMACIÓN ASOCIADA A LAS MUESTRAS**

A través de este módulo, los usuarios administradores del biobanco podrán gestionar tanto a los usuarios internos del propio banco como a los usuarios externos solicitantes.

#### **- Usuarios internos:**

Para cada usuario interno la aplicación gestionará la siguiente información:

- **Nombre y apellidos**
- **Nodo**
- **E-mail**
- **Perfil**
- **Usuario**
- **Contraseña**

Existirán dos perfiles de usuario: usuario normal y usuario administrador. El usuario administrador tendrá acceso a todos los módulos de la aplicación y podrá ver la información de las muestras y donantes gestionada por todos los nodos.

El usuario normal sólo tendrá acceso a la información de su nodo, no pudiendo dar de alta usuarios administradores y no pudiendo entrar en el módulo de gestión de solicitudes.

#### **- Usuarios externos:**

Para cada usuario externo la aplicación gestionará la siguiente información:

- **Nombre y apellidos**
- **Unidad/Departamento**
- **Institución**
- **Dirección postal**
- **Teléfono**
- **E-mail**
- **Usuario**
- **Contraseña**

Esta información corresponderá con los datos del investigador principal del informe de solicitud de muestras que se especificará mas adelante.

### **2.1.7 MÓDULO DE INFORMES Y ESTADÍSTICAS**

A través de este módulo, la aplicación permitirá al usuario realizar una serie de estadísticas respecto a la información que gestionará la aplicación. Las estadísticas serán diferentes según el perfil del usuario que utilice la aplicación:

#### **Estadísticas perfil administrador**

El usuario administrador podrá realizar estadísticas sobre las muestras de cualquier nodo seleccionando los siguientes parámetros:



### Biología Fonamental

- **Nodo:** podrá seleccionar un nodo o ninguno de forma que si selecciona ninguno la estadística será referente a las muestras que se encuentran en cualquier nodo de la red.
- **Tipo de muestra:** el usuario seleccionará de manera obligatoria uno de los tipos de muestra que gestionará en banco.
- **Sexo:** el usuario podrá seleccionar el sexo de las muestras que desea incluir en la estadística o seleccionar sexo indiferente.
- **Edad:** el usuario podrá seleccionar el rango de edad en el que se debe encontrar el donante de las muestras que se incluirán en dicha estadística.
- **Etnia:** para realizar la estadística, el usuario podrá seleccionar una etnia entre las siguientes: negra, caucásica, gitana, india americana, árabe y asiática, pudiendo seleccionar la opción indiferente.
- **Talla:** el usuario podrá seleccionar el rango de talla entre la que se debe encontrar el donante de las muestras que se incluirán en dicha estadística.
- **Peso:** el usuario podrá seleccionar el rango de peso en el que se debe encontrar el donante de las muestras que se incluirán en dicha estadística.
- **BMI:** el usuario podrá seleccionar un rango de BMI entre el que se debe encontrar el donante de las muestras que incluirá dicha estadística.
- **Fumador:** el usuario podrá indicar si las muestras que desea incluir en la estadística deben ser de un donante fumador, no fumador, ex-fumador o si es indiferente.
- **Dosis Acumulada Total (paquetes-año):** el usuario podrá indicar si lo requiere la estadística un rango de paquetes- año que deben acumular los donantes de las muestras de la estadística.
- **Procedencia anatómica de la muestra de tejido pulmonar:** el usuario podrá seleccionar una de las siguientes opciones para realizar la estadística: LSD, LMD, LID, LSI, Língua y LII. Esta variable también podrá ser indiferente para calcular la estadística.
- **Comparando con las imágenes del TAC.** El usuario podrá seleccionar si lo desea una de las siguientes opciones: tejido pulmonar normal, enfisema, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, atelectasia, condensación alveolar, vidrio deslustrado y tumor.
- 
- **Diagnósticos Respiratorios:** el usuario podrá seleccionar una, varias o de los siguientes diagnósticos para realizar la estadística:
  - **EPOC**
  - **Asma**
  - **Cáncer de pulmón**
  - **Obesidad hiperventilación**
  - **Sahos**
  - **Neumonía**
  - **Bronquiectasias**
  - **Fibrosis quística**
  - **Lesiones post tuberculosis pulmonar.**
  - **Enfermedades pulmonares intersticiales difusas.**



- **Enfermedades de la caja torácica.**
- **Enfermedades neuromusculares.**
- **Tromboembolismo pulmonar primario.**
- **Hipertensión pulmonar primaria.**
- **Rinitis.**
- **Sinusitis.**

**Las variables contenidas dentro de los desplegados correspondientes a : EPOC, Cancer de pulmon y enfermedades pulmonares intersticiales difusas serán también accesibles al modulo de estadísticas e informes.**

- **Tratamientos:** el usuario podrá seleccionar uno, **más de uno** o ninguno de los tipos de tratamientos dados de alta en la aplicación para realizar la estadística.
- **Función pulmonar:** el usuario podrá registrar los rango entre los que se debe haber obtenido resultado en las siguientes variables de función pulmonar para realizar la estadística:

- **FEV1 Pre-BD:**
- **% FEV1 Pre-BD**
- **FEV1 Post-BD**
- **Cambio absoluto FEV1**
- **% cambio FEV1**
- **FVC Pre-BD**
- **% FVC Pre-BD**
- **FVC Post-BD**
- **Cambio absoluto FVC**
- **% cambio FVC**
- **FEV1/FVC**
- **RV**
- **% RV**
- **TLC**
- **% TLC**
- **RV/TLC**
- **IC**
- **% IC**
- **DLCO**
- **% DLCO**
- **VA**
- **% VA**
- **KCO**



### Biologia Fonamental

- % KCO
  - FiO<sub>2</sub>
  - pH
  - Pa O<sub>2</sub>
  - PaCO<sub>2</sub>
  - Pb:
  - % de humedad
  - PH<sub>2</sub>O
  - P(A-a)O<sub>2</sub>
  - Hemoglobina
- 
- **Otros antecedentes patológicos:** para realizar la estadística el usuario podrá seleccionar ninguna, una o varias de las siguientes patologías:
    - Diabetes mellitus
    - Dislipemia
    - Hipertensión arterial
    - Obesidad
    - Enfermedad Cardiovascular
    - Hepatopatía
    - Nefropatía
    - Nefropatía
    - Enolismo
    - SIDA
  
  - **Pruebas de imagen:** para realizar la estadística el usuario podrá indicar si requiere tener en cuenta este parámetro para realizar la estadística. En caso afirmativo, deberá indicar el resultado del **TAC** que deben haber obtenido los donantes de las muestras a aparecer en la estadística. El usuario podrá seleccionar uno de los siguientes diagnósticos: normal, enfisema, bronquiectasias, fibrosis pulmonar y vidrio deslustrado.

El resultado de esta estadística será el número de alícuotas en estado disponible que cumplen los criterios seleccionados. **Duda: ¿se deberán tener en cuenta para las estadísticas las muestras madre de ADN y suero o solo sus alícuotas? Las muestras madre no se dan de alta. El administrador tiene que poder preguntar por las alícuotas, pero también por los casos, sin considerar el numero de alícuotas de cada caso.**

### **Estadísticas perfil usuario normal**

El usuario normal podrá realizar estadísticas sobre las muestras de su nodo seleccionando los siguientes parámetros:

- **Tipo de muestra:** el usuario seleccionará de manera obligatoria uno de los tipos de muestra que gestionará en banco.
- **Sexo:** el usuario podrá seleccionar el sexo de las muestras que desea incluir en la estadística o seleccionar sexo indiferente.
- **Edad:** el usuario podrá seleccionar el rango de edad en el que se debe encontrar el donante de las muestras que se incluirán en dicha estadística.
- **Etnia:** para realizar la estadística el usuario podrá seleccionar una etnia entre las siguientes: negra, caucásica, gitana, india americana, árabe y asiática, pudiendo seleccionar la opción indiferente.
- **Talla:** el usuario podrá seleccionar el rango de talla entre la que se debe encontrar el donante de las muestras que se incluirán en dicha estadística.
- **Peso:** el usuario podrá seleccionar el rango de peso en el que se debe encontrar el donante de las muestras que se incluirán en dicha estadística.
- **BMI:** el usuario podrá seleccionar un rango de BMI entre el que se debe encontrar el donante de las muestras que incluirá dicha estadística.
- **Fumador:** el usuario podrá indicar si las muestras que desea incluir en la estadística deben ser de un donante fumador, no fumador, ex-fumador o si es indiferente.
- **Dosis Acumulada Total (paquetes-año):** el usuario podrá indicar si lo requiere la estadística un rango de paquetes- año que deben acumular los donantes de las muestras de la estadística.
- **Procedencia anatómica de la muestra de tejido pulmonar:** el usuario podrá seleccionar una de las siguientes opciones para realizar la estadística: LSD, LMD, LID, LSI, Língua y LII. Esta variable también podrá ser indiferente para calcular la estadística.
- **Comparando con las imágenes del TAC.** El usuario podrá seleccionar si lo desea una de las siguientes opciones: tejido pulmonar normal, enfisema, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, atelectasia, condensación alveolar, vidrio deslustrado y tumor.
- **Diagnósticos Respiratorios:** el usuario podrá seleccionar una, varias o ninguna de los siguientes diagnósticos para realizar la estadística:
  - **EPOC**
  - **Asma**
  - **Cáncer de pulmón**
  - **Obesidad hipoventilación**
  - **SAHOS**
  - **Neumonía**
  - **Bronquiectasias**
  - **Fibrosis quística**
  - **Lesiones post tuberculosis pulmonar.**
  - **Enfermedades pulmonares intersticiales difusas.**
  - **Enfermedades de la caja torácica.**
  - **Enfermedades neuromusculares.**



Biología Fonamental

- **Tromboembolismo pulmonar primario.**
- **Hipertensión pulmonar primaria.**
- **Rinitis.**
- **Sinusitis.**

**Las variables contenidas dentro de los desplegados correspondientes a : EPOC, Cáncer de pulmón y enfermedades pulmonares intersticiales difusas serán también accesibles al módulo de estadísticas e informes.**

- **Tratamientos:** el usuario podrá seleccionar uno o ninguno de los tipos de tratamientos dados de alta en la aplicación para realizar la estadística.
- **Función pulmonar:** el usuario podrá registrar los rangos entre los que se debe haber obtenido resultado en las siguientes variables de función pulmonar para realizar la estadística:

- **FEV1 Pre-BD:**
- **% FEV1 Pre-BD**
- **FEV1 Post-BD**
- **Cambio absoluto FEV1**
- **% cambio FEV1**
- **FVC Pre-BD**
- **% FVC Pre-BD**
- **FVC Post-BD**
- **Cambio absoluto FVC**
- **% cambio FVC**
- **FEV1/FVC**
- **RV**
- **% RV**
- **TLC**
- **% TLC**
- **RV/TLC**
- **IC**
- **% IC**
- **DLCO**
- **% DLCO**
- **VA**
- **% VA**
- **KCO**
- **% KCO**
- **FiO2**
- **pH**

- Pa O<sub>2</sub>
  - PaCO<sub>2</sub>
  - Pb
  - % de humedad
  - PH<sub>2</sub>O
  - P(A-a)O<sub>2</sub>
  - Hemoglobina
- **Otros antecedentes patológicos:** para realizar la estadística el usuario podrá seleccionar ninguna, una o varias de las siguientes patologías:
- Diabetes mellitus
  - Dislipemia
  - Hipertensión arterial
  - Obesidad
  - Enfermedad Cardiovascular
  - Hepatopatía
  - Nefropatía
  - Nefropatía
  - Enolismo
  - SIDA
- **Pruebas de imagen:** para realizar la estadística el usuario podrá indicar si requiere tener en cuenta este parámetro para realizar la estadística. En caso afirmativo, deberá indicar el resultado del tac que deben haber obtenido los donantes de las muestras a aparecer en la estadística. El usuario podrá seleccionar uno de los siguientes diagnósticos: normal, enfisema, bronquiectasias, fibrosis pulmonar y vidrio deslustrado.

El resultado de esta estadística será el número de alícuotas en estado disponible que cumplen los criterios seleccionados. **Duda: ¿se deberán tener en cuenta para las estadísticas las muestras madre de ADN y suero o solo sus alícuotas? Las muestras madre no se dan de alta. El usuario normal tiene que poder preguntar por las alícuotas, pero también por los casos, sin considerar el numero de alícuotas de cada caso.**

#### **Estadísticas solicitante de muestras**

El usuario solicitante, a través de la parte pública de la aplicación, podrá realizar estadísticas de las muestras que se encuentran en el banco (teniendo en cuenta las muestras que se encuentran en todos los nodos) seleccionando los siguientes parámetros:



### Biologia Fonamental

- **Condición del donante:** el usuario podrá seleccionar una **o varias** de las siguientes opciones de manera obligatoria: fumador, ex-fumador, no fumador, EPOC o enfermedad intersticial.
- **Sexo:** el usuario podrá seleccionar o no el sexo del donante de las muestras.

**Edad:** el usuario Como resultado de la estadística se obtendrá el número de **donantes (no alícuotas) con muestras** en estado disponible que tiene el banco de los siguientes tipos: tejido pulmonar congelado, tejido fijado OCT, tejido fijado en parafina, sangre, suero y ADN. **Duda: ¿se deberán tener en cuenta para las estadísticas las muestras madre de ADN y suero o solo sus alícuotas?**

**Las muestras madre no se dan de alta. Los usuarios externos no tendrán acceso a información sobre alícuotas, solo sobre casos.**

### 2.1.8 MÓDULO GESTIÓN DE SOLICITUDES

A través de este módulo, los usuarios de coordinación del Banco de tejidos podrán llevar un control de las solicitudes recibidas. Los estados en los que se pueden encontrar las solicitudes son: pendiente, aprobado y denegado. Las solicitudes pendientes serán aquellas que se encuentren pendientes de ser aceptadas por el comité ético o por el comité de investigación. Las solicitudes aprobadas son aquellas que han pasado el comité ético y científico. Las solicitudes denegadas son aquellas que no han pasado el comité ético o científico.

Los detalles de una solicitud contienen la siguiente información distribuida en los siguientes bloques de información:

**Datos de la solicitud:** en este apartado se mostrará la siguiente información:

- **Referencia:** se trata de un código que la aplicación generará para cada solicitud. **Pendiente de definir el formato.**
- Numeración correlativa correspondiente al orden de recepción**
- **Fecha de entrada:** la aplicación mostrará la fecha en la que se generó dicha solicitud.
  - **Fecha de resolución:** se trata de la fecha de aprobación de ambos comités. Fecha que será registrada manualmente por el usuario.

**Datos del investigador principal:** en este apartado aparecerá la siguiente información:

- **Nombre y apellidos**
- **Unidad/Departamento**
- **Institución**
- **Dirección postal**
- **Teléfono**
- **E-mail**

**Información relacionada con el proyecto:**

- **Título del proyecto**
- **Memoria global del proyecto según formatos oficiales (Plan Nacional, FIS, etc).** El usuario podrá ver la memoria del proyecto adjuntada por el solicitante.
- **Justificación detallada de la necesidad de tejido y protocolos requeridos.** El usuario podrá ver la documentación de justificación de la necesidad de tejido y protocolos requeridos, adjuntada por el solicitante.
- El usuario podrá seleccionar el **rango de edad en años, pero de forma abierta, no limitada a ciertos rangos prefijados**
- **Documentación justificativa de la financiación del proyecto.** El usuario podrá ver la documentación sobre la financiación del proyecto adjuntada por el solicitante.

### Información relacionada con las muestras de tejido solicitadas.

- **Tejido pulmonar congelado.** El usuario podrá ver si el investigador ha solicitado este tipo de tejido y cuántas muestras ha solicitado.
- **Tejido pulmonar fijado en parafina:** El usuario podrá ver si el investigador ha solicitado este tipo de tejido y cuántas muestras ha solicitado.
- **Tejido pulmonar fijado OCT.** El usuario podrá ver si el investigador ha solicitado este tipo de tejido y cuántas muestras ha solicitado.
- **ADN.** El usuario podrá ver si el investigador ha solicitado muestras de ADN y cuántas muestras ha solicitado.
- **Sangre.** El usuario podrá ver si el investigador ha solicitado muestras de sangre y cuántas muestras ha solicitado.
- **Suero.** El usuario podrá ver si el investigador ha solicitado este tipo de muestra y cuántas muestras ha solicitado.
- **Número total de casos requeridos.** El usuario podrá ver el número de muestras totales que se han pedido en dicha solicitud.
- **Condición del paciente.** Para cada muestra o grupo de muestras la aplicación mostrará si el donante de dicha muestra será fumador, ex-fumador, no fumador, padece EPOC o enfermedad intersticial pulmonar difusa. Estas categorías son no excluyentes de manera que para cada muestra el usuario pueda solicitar muestras que cumplan varias condiciones.
- **Limitaciones de sexo.** El usuario verá si las muestras tienen limitaciones de sexo y en caso afirmativo cuál es esa limitación.
- **Limitaciones de edad.** El usuario verá si las muestras tienen limitaciones de edad y en caso afirmativo cuál es esa limitación.

Una vez la solicitud esté aceptada, la aplicación seleccionará al usuario las muestras que cumplen dichos criterios. La aplicación mostrará al usuario el código, el nodo al que pertenecen y la localización de cada una de las muestras que propone para enviar. En caso de que el usuario no quiera enviar las muestras seleccionadas por la aplicación, podrá modificar esta selección manualmente realizando búsquedas a través del código de la muestra. La aplicación sólo permitirá seleccionar muestras que se encuentren en estado “disponible” y las pasará a estado “baja provisional”. Una vez el usuario registre que definitivamente



### Biologia Fonamental

dichas muestras serán enviadas, las muestras pasarán a estado “baja definitiva”. El estado de una muestra en “baja provisional” podrá ser modificado a “disponible”.

Nota: la información sobre las muestras solicitadas por el investigador solicitante podrá ser modificada por el administrador del banco.

### **Previsión de recibo de muestras**

- **Nombre y apellidos**
- **Unidad/Departamento**
- **Institución**
  
- **Dirección postal**
- **Teléfono**
- **E-mail**
- **Fecha de inicio de recibo de las muestras:** se trata de la fecha en la que el solicitante necesitaría recibir las muestras para comenzar sus experimentos.

### **Información sobre el estado de la solicitud.**

- **Comité ético:** el usuario del banco registrará si dicha solicitud ha sido aprobada por el comité ético y la fecha de aceptación.
- **Comité científico:** el usuario del banco registrará si dicha solicitud ha sido aprobada por el comité científico y la fecha de aceptación.
- **Muestras enviadas:** el usuario deberá registrar la fecha de envío de las muestras. En caso de que las muestras de una solicitud provengan de diversos nodos, se registrarán las fechas de envío de cada uno de dichos nodos.

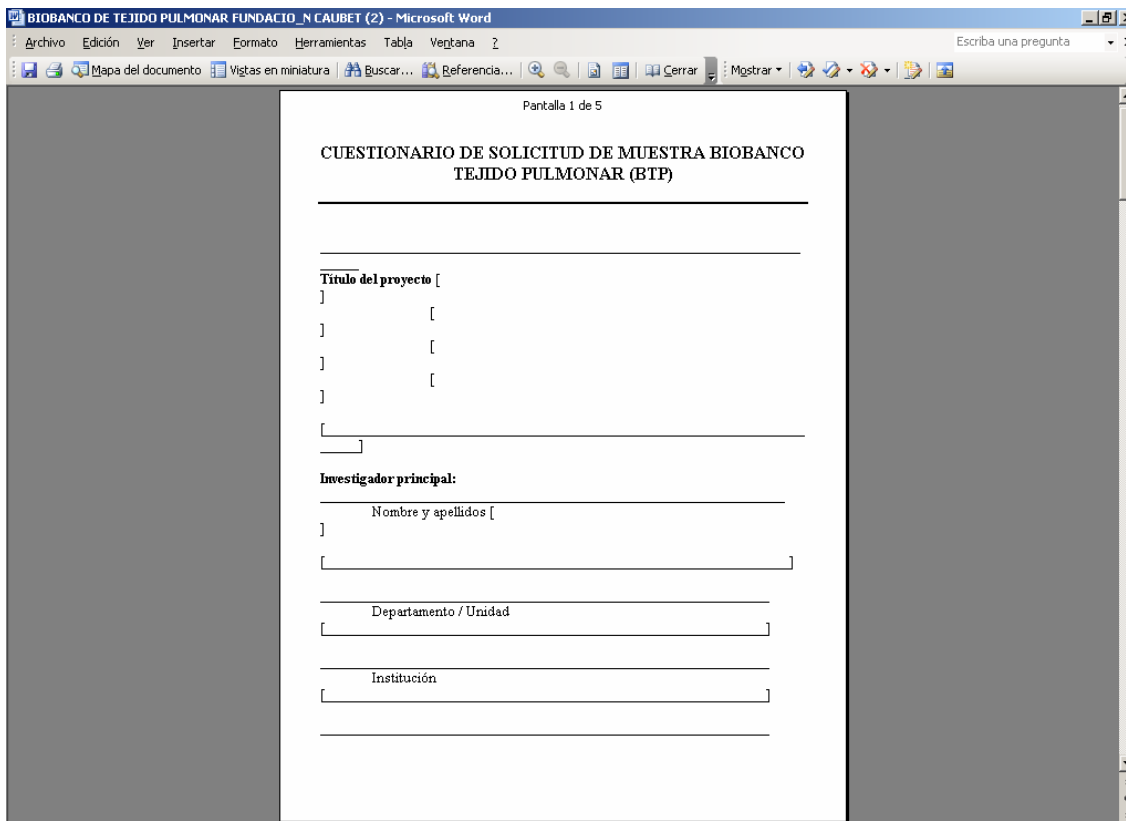
### **Información sobre la comunicación con el solicitante**

A través de esta opción el administrador del banco podrá adjuntar las comunicaciones establecidas entre el solicitante y el banco.

Nota: en caso de que la solicitud esté aceptada por ambos comités, pasará a estado **aceptado**. En caso de estar la solicitud pendiente de aceptación, se mantendrá en estado pendiente y en caso de que la solicitud sea denegada por alguno de los dos comités pasará automáticamente a estado denegado.

El usuario podrá imprimir la solicitud en un documento cuyo formato es el que presenta la figura 2.3.





Pantalla 1 de 5

**CUESTIONARIO DE SOLICITUD DE MUESTRA BIOBANCO  
TEJIDO PULMONAR (BTP)**

---

**Título del proyecto [**  
]  
[  
]  
[  
]  
[  
]

**Investigador principal:**  
Nombre y apellidos [ ]  
[ ]

Departamento / Unidad  
[ ]

Institución  
[ ]

Figura 2.3 Informe de la solicitud

### 2.1.12 MÓDULO DE COMUNICACIÓN CON LOS INVESTIGADORES

A través de este módulo, el investigador podrá solicitar las muestras al banco de tejidos. Para ello, primeramente deberá registrarse para poder acceder a la página de solicitud de muestras. Para registrarse, el usuario deberá dar de alta la siguiente información:

- **Nombre y apellidos**
- **Unidad/Departamento**
- **Institución**
- **Dirección postal**
- **Teléfono**
- **E-mail**
- **Usuario**
- **Contraseña**

Una vez registrado, el usuario podrá acceder al formulario Web que debe rellenar para solicitar muestras al banco. Dicho formulario contiene los siguientes campos:

#### Información relacionada con el investigador principal:

- **Nombre y apellidos**



### Biologia Fonamental

- **Unidad/Departamento**
- **Institución**
- **Dirección postal**
- **Teléfono**
- **E-mail**

### Información relacionada con el proyecto:

- **Título del proyecto:** a través de un campo de texto el usuario registrará el título del proyecto.
- **Memoria global del proyecto según formatos oficiales (Plan Nacional, FIS, etc).** El usuario deberá adjuntar dicha memoria a través de la aplicación.
- **Justificación detallada de la necesidad de tejido y protocolos requeridos.** El solicitante deberá adjuntar en un solo documento dicha información a través de la aplicación.
- **Documentación justificativa de la financiación del proyecto.** El usuario, a través de un documento, adjuntará la información relacionada con la financiación del proyecto.

### Información relacionada con las muestras de tejido solicitadas.

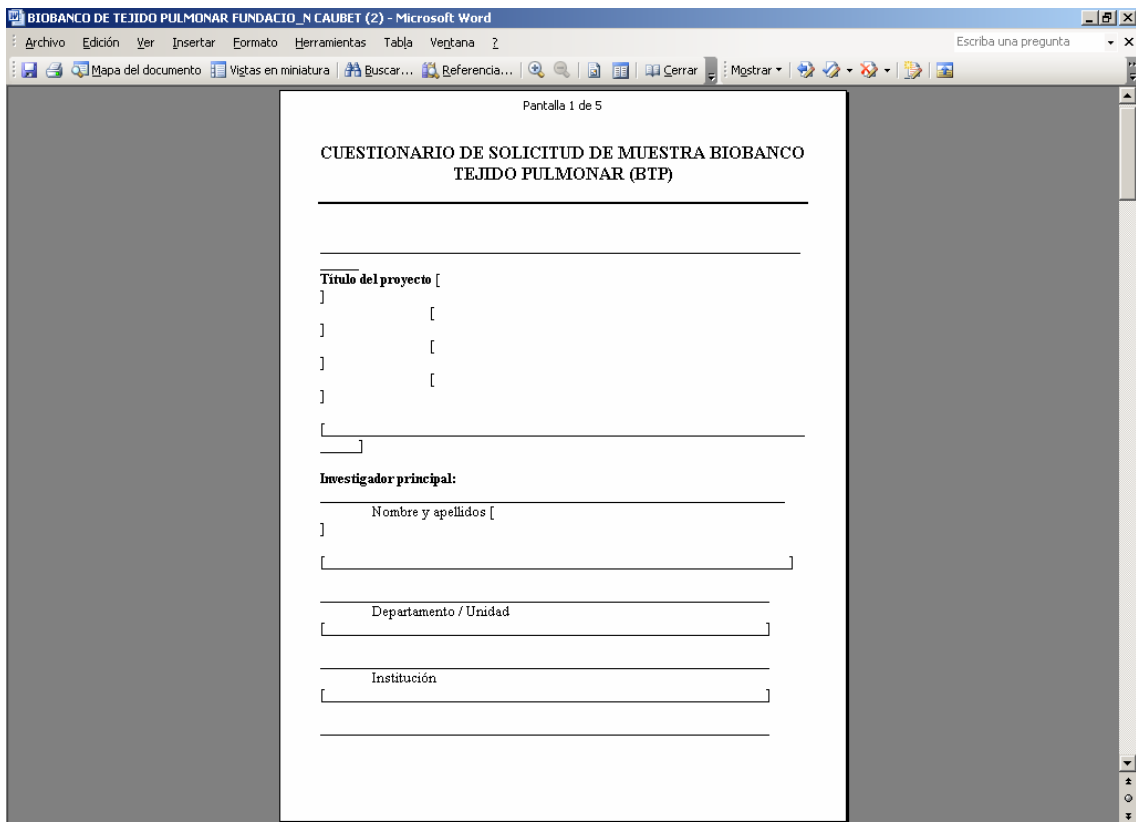
- **Bloque de tejido congelado.** El usuario deberá indicar si desea este tipo de tejido y en caso afirmativo deberá registrar cuántas muestras de este tejido requiere.
- **Bloque de tejido fijado OCT.** El usuario deberá indicar si desea este tipo de tejido y en caso afirmativo deberá registrar cuántas muestras de este tejido requiere.
- **Sangre.** El usuario deberá indicar si desea muestras de sangre y en caso afirmativo deberá registrar cuántas muestras requiere.
- **Suero.** El usuario deberá indicar si desea muestras de suero y en caso afirmativo deberá registrar cuántas muestras requiere.
- **ADN.** El usuario deberá indicar si desea muestras de ADN y en caso afirmativo deberá registrar cuántas muestras requiere.
- **Número total de casos requeridos.** La aplicación calculará el número de casos en función del número de muestras solicitadas por el investigador.
- **Condición del paciente.** El usuario deberá registrar las condiciones de donante de las muestras que solicita. Para cada muestra o grupo de muestras el usuario deberá indicar si el donante será fumador, ex-fumador, no fumador, padece EPOC o enfermedad intersticial pulmonar difusa. Estas categorías son no excluyentes de manera que para cada muestra el usuario pueda solicitar muestras que cumplan varias condiciones. Será obligatorio que el solicitante seleccione una condición por muestra al menos.
- **Limitaciones de sexo.** El usuario deberá registrar si las muestras deben ser de un sexo concreto. En caso afirmativo deberá indicar el sexo a través de un desplegable. No será obligatorio que el usuario seleccione un sexo para las muestras. El sexo podrá ser indiferente.

- **Limitaciones de edad.** El usuario deberá registrar si las muestras deben ser de un rango de edades concreto. En caso afirmativo deberá indicar las edades entre las que se deben encontrar las muestras solicitadas. No será obligatorio que el solicitante incluya una restricción de edad por muestra, la edad podrá ser indiferente.

### Previsión de recibo de las muestras.

- **Nombre y apellidos**
- **Unidad/Departamento**
- **Institución**
- **Dirección postal**
- **Teléfono**
- **E-mail**
- **Fecha de inicio de de recibo de las muestras:** se trata de la fecha en la que el solicitante necesitaría comenzar a solicitar las muestras para sus experimentos.

El solicitante podrá imprimir un documento de solicitud que presenta el formato que muestra la figura 2.4.



Pantalla 1 de 5

**CUESTIONARIO DE SOLICITUD DE MUESTRA BIOBANCO  
TEJIDO PULMONAR (BTP)**

---

**Título del proyecto [**  
]  
[  
]  
[  
]  
[  
]

**Investigador principal:**  
Nombre y apellidos [ ]  
[ ]

Departamento / Unidad  
[ ]

Institución  
[ ]

Figura 2.4 Informe de solicitud

## 5 PLANIFICACIÓN

### 5.1 TAREAS

**Tarea 1.** Durante esta primera tarea se realizará el documento de análisis de requisitos, en el que se detallarán cada uno de los módulos de la plataforma bioinformática para el biobanco de la Fundación Caubet-Cimera

**Tarea 2.** Una vez finalizada la primera tarea se comenzará con el diseño funcional de la aplicación. Durante esta tarea se diseñará el motor lógico de la aplicación, interface gráfica y la base de datos.

**Tarea 3.** Durante esta tarea se desarrollará la aplicación informática hasta la creación de la versión Beta.

**Tarea 4.** Periodo de pruebas piloto. Durante este periodo se realizarán las pruebas sobre la versión beta de la aplicación. Este periodo servirá para la depuración de la aplicación, subsanando aquellos errores que pudiesen aparecer.

**Tarea 5.** En esta tarea se desarrollará la aplicación informática final teniendo en cuenta los errores detectados en el periodo de validación. Se instalará la versión final de la aplicación y se entregará toda su documentación relacionada.

### 5.2 VALIDACIÓN

Se presenta a continuación el camino crítico del proyecto para su correcta finalización, cumpliendo los objetivos y especificaciones propuestas, con la satisfactoria aprobación por parte del cliente.

El camino crítico del proyecto está formado por diferentes Hitos que deben ser validados por los diferentes socios del proyecto.

La sistemática de validación de los diferentes Hitos establecidos en el proyecto consta de las siguientes fases:

- Definición en el análisis de requisitos funcionales de los documentos o prototipos a validar en cada Hito, así como las fechas de los mismos.
- Validación, por parte del cliente, de los documentos o prototipos presentados.
- En caso contrario, elaboración por parte del cliente de un Informe de grado de aptitud o alegaciones del documento o prototipo entregado, que será enviado al responsable del proyecto en NorayBio (únicamente se podrán presentar nuevas alegaciones en una ocasión).

- Estudio de las alegaciones presentadas por parte de NorayBio y valoración del impacto de las mismas sobre el conjunto del proyecto.
- Si el impacto es menor, aprobación de las alegaciones y revisión del Análisis de Requisitos Funcionales.
- Si el impacto es significativo, negociación entre NorayBio y el cliente para definir las modificaciones al contrato y/o al producto final.

El plazo para validar los documentos o prototipos entregados por NorayBio, queda establecido en tres días laborables. Si finalizado ese plazo no se recibe notificación alguna, se considerarán validados.

### 5.3 HITOS

<b>HITO NÚMERO:</b>	<b>1</b>	<b>Fecha prevista:</b>
<b>Descripción:</b>		
- Entrega y aceptación (firma) por parte del cliente de la versión final del análisis de requisitos de la aplicación.		
<b>Validación:</b>		
- Análisis de requisitos.		

<b>HITO NÚMERO:</b>	<b>2</b>	<b>Fecha prevista:</b>
<b>Descripción:</b>		
- Entrega de la versión Beta de la aplicación informática.		
<b>Validación:</b>		
- Versión Beta de la aplicación informática desarrollada.		

<b>HITO NÚMERO:</b>	<b>3</b>	<b>Fecha prevista:</b>
<b>Descripción:</b>		
- Validación y pruebas finales por parte del personal de la Fundación Caubet-Cimera		
<b>Validación:</b>		
- Pruebas de validación realizadas.		

<b>HITO NÚMERO:</b>	<b>4</b>	<b>Fecha prevista:</b>
<b>Descripción:</b>		
- Entrega de la versión final de la aplicación informática con toda su documentación relacionada.		
<b>Validación:</b>		
- Versión final de la aplicación informática desarrollada.		



**Universitat**  
de les Illes Balears

Biologia Fonamental