

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 896**

21 Número de solicitud: 201430428

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

26.03.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.09.2015

Fecha de la concesión:

30.06.2016

45 Fecha de publicación de la concesión:

07.07.2016

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (90.0%)
Carretera de Valldemossa, Km. 7,5
07122 Palma de Mallorca (Illes Balears) ES y
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN
RED FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD Y
NUTRICIÓN (10.0%)**

72 Inventor/es:

**PALOU OLIVER, Andreu;
PICÓ SEGURA, Catalina;
KONIECZNA, Jadwiga;
SÁNCHEZ ROIG, Juana y
PALOU MARCH, Mariona**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Método para la predicción y/o la prevención de sobrepeso, obesidad y/o sus complicaciones mediante análisis de expresión génica**

57 Resumen:

Método para la predicción y/o la prevención de sobrepeso, obesidad y/o sus complicaciones mediante análisis de expresión génica.

La presente invención se refiere a un método de predicción y/o de prevención de sobrepeso, obesidad, y/o alteraciones asociadas al sobrepeso u obesidad que comprende la detección del producto de expresión del gen Lrp11 y también de Lrp11 en combinación con determinados genes. Además, el método permite diseñar un tratamiento personalizado de un sujeto con riesgo a desarrollar dichas patologías y permite también la evaluación de la efectividad de un tratamiento que comporte ingesta de leptina. También se refiere al uso de los productos de expresión de los genes de la invención como biomarcadores para dichas patologías, a un kit que detecta dichos productos de expresión y al uso del mismo para dichas indicaciones.

ES 2 546 896 B1

Método para la predicción y/o la prevención de sobrepeso, obesidad y/o sus complicaciones mediante análisis de expresión génica

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere a un método de predicción y/o de prevención de sobrepeso, obesidad, y/o alteraciones asociados al sobrepeso que comprende la detección del producto de expresión del gen Lrp11 y de Lrp11 en combinación con determinados genes. Dicho método permite también monitorizar la efectividad de la alimentación con leche materna o con leche de fórmula que contengan leptina, en la reversión de la predisposición detectada. Por tanto, la invención se podría encuadrar en el campo de la industria agroalimentaria.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

15

En general, los cambios en el estilo de vida en los países desarrollados, particularmente, un mayor consumo de grasas o alimentos de una elevada densidad energética, asociado a un menor ejercicio físico, se han considerado como una de las principales causas del incremento en la incidencia de desórdenes metabólicos. Es conocido que la obesidad tiene un componente genético y un componente ambiental, y además hay evidencias que indican que el entorno, la nutrición y la alimentación en etapas tempranas de la vida es capaz de programar metabólicamente al neonato afectando la propensión a padecer distintos tipos y grados de sobrepeso/obesidad y otras enfermedades relacionadas en edades posteriores (Godfrey y Barker, Am J Clin Nutr, 2000, 71(5 Suppl): 1344S-1352S). Dicha programación metabólica va más allá del factor genético y afecta al desarrollo de órganos y tejidos clave, conduciendo a una predisposición diferente al sobrepeso y sus complicaciones metabólicas durante el proceso normal de envejecimiento. Existen evidencias epidemiológicas que evidencian dicha asociación, como el emblemático estudio sobre la hambruna holandesa. Dicho estudio mostró que los hombres cuyas madres sufrieron malnutrición durante el primer y el segundo trimestre de gestación, debido a la hambruna que azotó el oeste holandés durante la Segunda Guerra Mundial, presentaron una mayor prevalencia de obesidad en la edad adulta (Ravelli *et al.*, N Engl J Med 1976, 295(7): 349-353). Asimismo también se ha asociado un bajo peso al nacer con una mayor propensión a padecer sobrepeso en la adultez (Godfrey y Barker, Am J Clin Nutr, 2000, 71(5 Suppl): 1344S-1352S). Estudios en modelos

20

25

30

35

animales también han mostrado evidencias de que la restricción calórica durante el período de gestación tiene efectos negativos en la descendencia, y en particular, incrementa su susceptibilidad a desarrollar sobrepeso/obesidad en la edad adulta y otras alteraciones metabólicas relacionadas, especialmente resistencia a la insulina y a la leptina, así como enfermedades cardíacas, diabetes tipo 2, hipertensión, alteraciones músculo-esqueléticas y respiratorias entre otras (Anguita *et al.*, *J Nutr*, 1993, 123(8): 1421-1428; Jones y Friedman, *Science*, 1982, 215(4539): 1518-1519; Jones *et al.*, *J Nutr*, 1984, 114(8): 1484-1492; Bray y Bellanger, *Endocrine*, 2006, 29(1): 109-117; y Smith, *Am J Med.*, 2007, 120(3 Suppl 1):S3-S11). Más concretamente, resultados obtenidos en ratas en estudios realizados en el Laboratorio de Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología (LBNB) de la Universidad de las Islas Baleares han demostrado que tan sólo un 20% de restricción calórica materna durante la primera mitad del embarazo conduce al desarrollo de sobrepeso y otras alteraciones, incluyendo resistencia a la insulina y a la leptina, en edad adulta (Palou *et al.*, *Nutr Metab*, 2010, 7: 69-79; Palou *et al.*, *J Nutr Biochem*, 2012, 23: 1627-1639). Además estos animales presentan una hiperfagia, o ingesta excesiva, así como un aumento de su preferencia por alimentos ricos en grasa, respecto a los animales del grupo control (Palou *et al.*, *Nutr Metab*, 2010, 7: 69-79). Estas alteraciones de la conducta alimentaria se pueden explicar por alteraciones de las estructuras hipotalámicas responsables del control de la ingesta, y en particular del núcleo arcuato y el núcleo paraventricular (García *et al.*, *Diab Obes Met*, 2010, 12(5): 403-413; Konieczna *et al.*, *PlosOne*, 2013, 8(11): e81906).

Por otra parte, si bien se sabía que las alteraciones nutricionales debían estar en la base de este tipo de problemas, mucho menos era conocido qué nutrientes o componentes concretos de los alimentos podían ser los principales responsables. En los últimos años se ha identificado a la leptina como uno de ellos (Miralles *et al.*, *Obesity*, 14(8): 1371-1377; Pico *et al.*, *Int J Obes*, 2007, 31(8): 1199-1209; Sánchez *et al.*, *Endocrinology*, 2008, 149(2): 733-740). Diversos estudios muestran que la alimentación con leche materna, comparada con la lactancia artificial (leches infantiles de fórmula), se asocia con un menor riesgo de padecer diversas complicaciones en la edad adulta, entre las que se encuentran el sobrepeso y la obesidad (Armstrong y Reilly, *Lancet*, 2002, 359: 2003-2004; Gillman *et al.*, *Jama.*, 2001, 285: 2461-2567; Kramer, *J. Pediatr*, 1981, 98: 883-887; von Kries *et al.*, *Bmj*, 1999, 319: 147-150).

La identificación y caracterización de nuevos biomarcadores tempranos y sólidos es crucial para poder realizar recomendaciones e intervenciones nutricionales personalizadas, antes de que el problema nutricional se manifieste, a la vez que pueden servir de base a la industria alimentaria como una herramienta crucial en la
5 substanciación científica de declaraciones de salud en los alimentos relacionadas con la prevención de la obesidad, el sobrepeso y sus co-morbilidades.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención demuestra que cambios en el perfil de expresión del gen Lrp11 y también de cambios en el perfil de expresión de Lrp11 y de otros genes concretos
10 en las células sanguíneas están asociados con el riesgo de desarrollar sobrepeso, obesidad u otros desórdenes o alteraciones o enfermedades o patologías relacionadas. Además, dichos cambios se observan en una edad temprana del desarrollo, antes de que la enfermedad se haya manifestado. El perfil de expresión de estos genes concretos puede usarse, por lo tanto, como biomarcador temprano de
15 mayor riesgo de estas patologías, lo que permite prevenir el desarrollo de las mismas y también de patologías asociadas a la obesidad.

Se demuestra el uso del análisis transcriptómico de Lrp11 y también de Lrp11 en conjunto con otros genes concretos en células sanguíneas de un organismo, obtenidas y aisladas al nacer o en otra etapa de la vida, preferentemente en etapas
20 tempranas, durante el desarrollo, es útil como biomarcador de riesgo o tendencia de que en el futuro estos sujetos tengan facilidad de acumular excesiva grasa en alguna(s) parte(s) de su cuerpo y/o desarrollar sobrepeso, obesidad y/o patologías u otras alteraciones o desórdenes asociados. Además la presente invención permite también identificar aquellos sujetos que, aunque son susceptibles de dichas
25 alteraciones, pueden prevenir su aparición mediante la alimentación con leche materna o con un suplemento de leptina durante el período de lactancia mediante el análisis de la expresión del gen Lrp11 y del gen Lrp11 en conjunto con otros genes concretos en una muestra biológica aislada.

La presente invención también permite monitorizar a los sujetos con alto riesgo de
30 obesidad y sus complicaciones relacionadas para establecer el éxito de un tratamiento con leptina en un sujeto mediante la detección y/o cuantificación de la expresión del gen Lrp11 así como mediante la detección y/o cuantificación de la expresión del gen Lrp11 en combinación con otros genes concretos. La invención permite identificar si

5 estos individuos han revertido su predisposición a dichas enfermedades mediante el análisis del perfil transcriptómico de las células sanguíneas tras su alimentación con leche materna o con leche de fórmula suplementada con leptina, o con cualquier alimentación por lo demás adecuada que aporte dicha leptina durante el período de lactancia en forma de alimento o de suplemento. En un realización concreta, la invención se refiere a la identificación de los sujetos predispuestos a las enfermedades descritas anteriormente y que han revertido dicha predisposición mediante el análisis de expresión de ARNm de Lrp11 y de Lrp11 en combinación con grupos de genes concretos en las células sanguíneas tras su alimentación con leche materna o con leche de fórmula suplementada con leptina, o con cualquier alimentación que aporte dicha leptina durante el período de lactancia.

10 En otra realización particular de la invención se pretende analizar la expresión de ARNm de Lrp11 y de Lrp11 en combinación con genes concretos cuya expresión estaba alterada en un análisis previo, tras la alimentación de los individuos con leche materna o con leche de fórmula suplementada con leptina, o con cualquier alimentación que aporte dicha leptina durante el período de lactancia. Así, la invención permite identificar el éxito de la reversión del riesgo de desarrollar sobrepeso, obesidad y/o patologías asociadas. Por lo tanto, otro aspecto de la invención, permite identificar si un individuo ha revertido con bastante seguridad su predisposición a los desórdenes definidos anteriormente mediante el análisis transcriptómico de estos genes en las células sanguíneas tras su alimentación con leche materna o con leche de fórmula suplementada con leptina, o con cualquier alimentación por lo demás adecuada que aporte dicha leptina durante el período de lactancia. En la presente invención se demuestra que si Lrp1 sólo o en conjunto con una pluralidad de los genes descritos en la tabla 1 (hasta un total de 218 genes) han restituido su expresión génica respecto al anterior estado alterado, que presentaban en el análisis previo a la alimentación con leptina durante el período de lactancia, el individuo ha revertido su predisposición a las enfermedades anteriormente especificadas. Otra realización concreta de la invención permite, por lo tanto, que ante la ausencia de reversión se puedan establecer estrategias alternativas de intervención con la intención de evitar el desarrollo de las enfermedades frente a las cuales los individuos presentan un alto riesgo de sufrirlas más adelante.

Las ventajas que presenta la presente invención son:

- Permite la identificación de individuos con alto riesgo de padecer sobrepeso u

obesidad u otros desórdenes relacionados en una edad temprana, incluso antes de que se desarrolle ningún incremento de peso o de grasa o de síntomas patológicos previos a la enfermedad o desordenes referidos, permitiendo una intervención más eficaz.

5 - Permite una intervención anticipada para prevenir el desarrollo de la enfermedad mediante la alimentación de estos individuos con leche materna o con leche de fórmula suplementada con leptina, o con cualquier alimentación por lo demás adecuada que aporte dicha leptina durante el período de lactancia.

10 - Permite monitorizar a los individuos para determinar si han revertido el riesgo de desarrollar la enfermedad tras ser alimentados con leche materna o con leche de fórmula suplementada con leptina, o con cualquier alimentación por lo demás adecuada que aporte dicha leptina durante el período de lactancia.

15 Por “período de lactancia” en el contexto de la presente invención se entiende como los primeros meses de vida de un animal mamífero, y en particular aunque no es excluyente un humano.

Por “lactancia materna exclusiva” se entiende alimentación de un niño o niña lactante hasta los seis meses de edad exclusivamente con leche materna.

Por “edad temprana” en el contexto de la invención se entiende como la etapa de la vida que comprende desde la etapa fetal hasta la adolescencia.

20 En otro aspecto la invención se refiere al análisis del perfil de expresión génica de células sanguíneas para identificar los sujetos susceptibles de desarrollar los efectos perjudiciales que conlleva una restricción nutricional durante la etapa fetal u otras condiciones adversas durante la etapa prenatal, que son sin ser excluyentes: sobrepeso, obesidad, hiperfagia, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, resistencia a
25 la leptina, dislipemia, etc. En una forma particular de la presente invención se refiere a una restricción calórica durante la etapa de gestación.

30 Por lo tanto, un primer aspecto de la invención se refiere a un método de obtención de datos útiles para la predicción y/o la prevención de sobrepeso, obesidad y/o sus complicaciones que comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión del gen Lrp11 en una muestra biológica aislada de un sujeto. En adelante, nos referiremos a éste como al “método primero de la invención”.

5 Por “sobrepeso” o exceso de peso se entiende la acumulación excesiva de grasa corporal, que aparece cuando la ingesta sobrepasa al gasto energético. Por sobrepeso en el contexto de la invención se entiende todo el sobrepeso, desde el sobrepeso leve (índice de masa corporal, IMC> 25) a la obesidad clínicamente manifiesta (IMC>30). Por lo tanto, se entiende por obesidad la acumulación excesiva de grasa que se asocia a un IMC>30.

10 Por “complicaciones” (o también denominadas “patologías asociadas al sobrepeso”, “complicaciones asociadas”, “alteraciones asociadas” o “co-morbididades”) se entiende cualquier patología que pueda estar asociada a un estado de sobrepeso u obesidad. Ejemplos no limitantes de estas patologías son: diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, resistencia a leptina, hiperfagia, dislipemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, hígado graso, hipertensión, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño, cáncer, artritis, artrosis y complicaciones psiquiátricas.

15 El término "sujeto", como se usa aquí, se refiere a todos los animales clasificados como mamíferos e incluye, pero no está restringido a, animales domésticos y de granja, primates y humanos, por ejemplo, seres humanos, primates no humanos, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, perros, gatos, o roedores. Preferiblemente, el sujeto es un humano hombre o mujer de cualquier raza.

20 El término “muestra biológica” incluye, pero sin limitarnos, tejidos y/o fluidos biológicos de un individuo, obtenidos mediante cualquier método conocido por un experto en la materia que sirva para tal fin. La muestra biológica puede comprender células sanguíneas. Por “células sanguíneas” se entiende células de sangre total, células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) o cualquier célula de la sangre con material genético propio y capacidad de expresión que se pueda aislar del torrente circulatorio. También se entiende células que además de poderse encontrar en la sangre también se pueden encontrar en cualquier otra muestra biológica, como por ejemplo en saliva o tejidos. Dicha muestra se puede obtener mediante diferentes métodos previamente descritos y conocidos por el experto en la materia. Entre las muestras de sangre se incluyen por ejemplo muestras de sangre periférica, sangre cardíaca y muestras de sangre del cordón umbilical.

El término “prevención” tal como se entiende en la presente invención consiste en evitar la aparición de la enfermedad o alteraciones referidas, es decir, evitar que se

produzca la enfermedad o la condición patológica o anómala en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano), en particular que se adquiriera predisposición a desarrollar las referidas alteraciones, es decir la obesidad, el sobrepeso y sus complicaciones.

5 Una realización preferida del primer aspecto de la invención se refiere al método donde además se detecta y/o cuantifica un producto de expresión del gen *Gls* y/o *Ubash3b*. En una realización aún más preferida se detecta y/o cuantifican los genes *Lrp11*, *Gls* y *Ubash3b*.

10 En una realización más preferida además se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: *Crmp1*, *Gla*, *Paox*, *Rnf10*, *Selenbp1* y *Tmsb4x*, o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente, se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes *Lrp11*, *Gls*, *Ubash3b*, *Crmp1*, *Gla*, *Paox*, *Rnf10*, *Selenbp1* y *Tmsb4x*.

15 En otra realización preferida del primer aspecto de la invención el método además comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: *Smagp*, *Diexf*, *Gabra6*, *Fyco1*, *Fosl1*, *Bucs1*, *Chrnd*, *Cacna1c*, *Slc7a5*, *Myo3b*, *Myt1*, *Aloxe3* y *Grm6*,
 20 o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente, se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes *Lrp11*, *Gls*, *Ubash3b*, *Crmp1*, *Gla*, *Paox*, *Rnf10*, *Selenbp1*, *Tmsb4x*, *Smagp*, *Diexf*, *Gabra6*, *Fyco1*, *Fosl1*, *Bucs1*, *Chrnd*, *Cacna1c*, *Slc7a5*, *Myo3b*, *Myt1*, *Aloxe3* y *Grm6*.

25 En otra realización aún más preferida del primer aspecto de la invención el método además comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: *Itgal*, *Prm1*, *Pcmd2*, *Crtc1*, *Olr1075*, *Ctla2a*, *Olr1500*, *Txnip*, *Bcap29*, *Stk4*, *Myc*, *Tsc22d3*, *Msh4*, *Zc3h15*, *Uri1*, *Il10*, *Zfp503*, *Ldlrap1*, *Cirh1a*, *Acp6*, *Olr1394*, *Osbpl1a*, *Cd2*, *Bcl2*,
 30 *Meis3*, *Serpinf2*, *Pkia*, *Cd40lg*, *Slc9a3r1*, *Bcap31*, *Prmt3*, *Ebpl*, *Cd247*, *Wash2*, *Tgm1* y *Rps19*, o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente, se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes *Lrp11*, *Gls*, *Ubash3b*, *Crmp1*, *Gla*, *Paox*, *Rnf10*, *Selenbp1*, *Tmsb4x*, *Smagp*, *Diexf*, *Gabra6*, *Fyco1*, *Fosl1*, *Bucs1*, *Chrnd*, *Cacna1c*, *Slc7a5*, *Myo3b*, *Myt1*, *Aloxe3*, *Grm6*, *Itgal*, *Prm1*, *Pcmd2*, *Crtc1*, *Olr1075*,
 35 *Ctla2a*, *Olr1500*, *Txnip*, *Bcap29*, *Stk4*, *Myc*, *Tsc22d3*, *Msh4*, *Zc3h15*, *Uri1*, *Il10*,

Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19.

5 En otra realización aún más preferida del primer aspecto de la invención el método además comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende los genes descritos en la tabla 7. Preferiblemente se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes descritos en la tabla 1.

10 En otra realización aún más preferida del primer aspecto de la invención se refiere al método para la predicción y/o la prevención de las complicaciones asociadas a sobrepeso u obesidad se seleccionan de la lista que comprende: diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, hiperfagia, dislipemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, hígado graso,
15 hipertensión, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño, cáncer, artritis, artrosis y complicaciones psiquiátricas.

Por “diabetes tipo 2” o “diabetes mellitus tipo 2” se entiende una enfermedad metabólica caracterizada por altos niveles de glucosa en la sangre con alteraciones del sistema insulínico.

20 Por “resistencia a la insulina”, también llamada insulinoresistencia, se entiende una condición fisiológica en la cual las células no responden a las acciones normales de la hormona insulina.

Por “resistencia a la leptina” se entiende a una condición fisiológica en la cual las células no responden a las acciones normales de la hormona leptina.

25 Por “hiperfagia” se entiende un aumento excesivo de la sensación de apetito e ingestas excedidas de alimentos.

Por “dislipemia” o “dislipidemia” se entiende una serie de condiciones patológicas cuyo elemento en común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las condiciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre.

30 Preferiblemente, por dislipidemia se entiende hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Por “hipercolesterolemia” se entiende la presencia de niveles elevados de colesterol en la sangre.

5 Por “síndrome metabólico”, también conocido como “síndrome X”, “síndrome plurimetabólico”, o “síndrome de insulinoresistencia”, se entiende la conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan su probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus.

Por “hígado graso”, también conocido como “esteatosis hepática”, se entiende un desorden metabólico multifactorial que deriva del acúmulo de grasa en el hígado sin relación con el consumo de alcohol.

10 Por “hipertensión” o “hipertensión arterial” se entiende una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias.

Por “enfermedad cardiovascular” se entiende todo tipo de enfermedades relacionadas con el corazón o los vasos sanguíneos.

15 Por “apnea obstructiva del sueño”, “síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño”, “síndrome de hipersomnia y respiración periódica” o “síndrome de Pickwick asociado con obesidad” se entienden trastornos respiratorios que se producen durante el sueño y que se caracterizan por episodios repetidos de obstrucción o colapso de la vía aérea superior, debido a que la vía respiratoria se estrecha, se bloquea o se vuelve flexible.

20 Por “cáncer” se entiende una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos.

Por “artritis” se entiende la existencia de inflamación en alguna articulación.

25 Por “artrosis”, también denominada “osteoartritis” se entiende una enfermedad producida por el desgaste del cartílago, tejido que hace de amortiguador al proteger los extremos de los huesos y que favorece el movimiento de la articulación.

30 Por “complicaciones psiquiátricas” asociadas a la obesidad se entienden aquellas complicaciones psiquiátricas que pueden producirse como consecuencia de la obesidad, entre las que se destacan la baja autoestima, aislamiento social, ansiedad, depresión, trastornos emocionales, etc.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un método *in vitro* para la predicción y/o la prevención de sobrepeso, obesidad y/o sus complicaciones en un sujeto que comprende:

- 5 a. la detección y/o cuantificación de un producto de expresión del gen Lrp11 en una muestra biológica aislada de un sujeto;
- b. la asociación de la detección de una alteración significativa de la expresión a un mal pronóstico.

10 En adelante, nos referiremos a éste como al “método segundo de la invención”.

El término “in vitro” se refiere a que el método de la invención se realiza fuera del cuerpo del sujeto.

15 En la presente invención se demuestra que, por ejemplo, en el caso del gen Lrp11, un incremento en la expresión de este gen en relación a un valor de referencia control, se asocia a un mal pronóstico.

20 Una realización preferida del segundo aspecto de la invención se refiere al método que además comprende la comparación de los datos obtenidos de la muestra biológica aislada de un sujeto del paso (a), con valores de expresión de referencia, por ejemplo un control, de modo que si existe una diferencia significativa se considera que el producto de expresión está alterado y se asocia dicha alteración a un mal pronóstico. Dicha alteración puede ser tanto un aumento (sobreexpresión) significativo
25 o una disminución significativa (subexpresión). La alteración puede ser determinada por el “fold change” determinado por cualquier método conocido por el experto en la materia.

30 El término “análisis del perfil de expresión de ARNm” tal como se entiende en la presente invención se refiere a un análisis cuantitativo o semicuantitativo de los niveles de expresión de ARNm de genes mediante las siguientes metodologías actualmente disponibles, sin ser excluyentes unas de otras: *microarray* de expresión, SAGE (*Serial Analysis of Gene Expresión*, o Análisis en serie de la expresión génica), RT-PCR (cuantitativa o semicuantitativa), *Northern Blot*, *Dot Blot*, etc. En una forma de realización particular, los niveles de expresión del ARNm de los genes diana

seleccionados se determinan mediante PCR cuantitativa, preferiblemente PCR a tiempo real.

Para normalizar los valores de expresión del ARNm entre las diferentes muestras, es posible comparar los niveles de expresión del ARNm de interés en las muestras a ensayar con la expresión de un ARN de referencia. Un "ARN de referencia" como se usa aquí, se refiere a un ARN cuyos niveles de expresión no cambian o sólo cambian en cantidades limitadas entre los diferentes individuos, por ejemplo entre un sujeto control y un sujeto con propensión a padecer obesidad en la edad adulta. Preferiblemente, el ARN de referencia es ARNm derivado de genes de mantenimiento y que codifica proteínas que se expresan de forma constitutiva y que llevan a cabo funciones celulares esenciales. Los ejemplos de genes de mantenimiento para su uso en la presente invención incluyen 18S, GDI1, GAPDH, SURF4, PSMA6 y β -actina. En una forma de realización la cuantificación de la expresión génica relativa se calcula según el método comparativo Ct usando el gen de referencia como control endógeno. Los resultados finales se determinan según la fórmula $2^{-\Delta Ct}$ descrita previamente (Pfaffl, Nucleic Acids Res, 2001, 29(9): e45).

Se entiende como "mal pronóstico" en la presente invención al aumento del riesgo de desarrollo de sobrepeso, obesidad y/o enfermedades asociadas. Entendiéndose por "buen pronóstico" por lo tanto, lo contrario.

En una realización preferida del segundo aspecto de la invención, además en la etapa a) se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de Gls y/o Ubash3b; y en la etapa b) la alteración de la expresión de dichos genes se asocia con un mal pronóstico. Preferiblemente, en la etapa a) se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de Lrp11, Gls y Ubash3b; y en la etapa b) la alteración de la expresión de dichos genes se asocia con un mal pronóstico.

En otra realización preferida del segundo aspecto de la invención, además en la etapa a) se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x, o cualquiera de sus combinaciones y en la etapa b) la alteración de la expresión de dichos genes se asocian con un mal pronóstico. Preferiblemente, los genes detectados y/o cuantificados y cuya alteración de la expresión se asocia con un

mal pronóstico son Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x.

En otra realización preferida del segundo aspecto de la invención, además en la etapa
 5 a) se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6, o cualquiera de sus combinaciones y en la etapa b) la alteración de la expresión de dichos genes se asocian con un mal pronóstico. Preferiblemente los genes detectados y/o
 10 cuantificados y cuya alteración de la expresión se asocia con un mal pronóstico son Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6.

En otra realización preferida del segundo aspecto de la invención, además en la etapa
 15 a) se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19, o cualquiera
 20 de sus combinaciones y en la etapa b) la alteración de la expresión de dichos genes se asocian con un mal pronóstico. Preferiblemente, los genes detectados y/o cuantificados y cuya alteración de la expresión se asocia con un mal pronóstico son:
 25 Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3, Grm6, Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19.

En otra realización preferida del segundo aspecto de la invención, además en la etapa
 30 a) se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende los genes descritos en la tabla 7 y en la etapa b) la alteración en la expresión de dichos genes se asocian con un mal pronóstico. Preferiblemente, en el paso a) se detecta y/o cuantifica un producto de
 35 expresión de los genes descritos en la tabla 1 y en la etapa b) una alteración en la expresión de dichos genes se asocia con un mal pronóstico.

En una realización aún más preferida del segundo aspecto de la invención las complicaciones se seleccionan de la lista que comprende: diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, hiperfagia, dislipemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, hígado graso, hipertensión, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño, cáncer, artritis, artrosis, y complicaciones psiquiátricas .

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un método *in vitro* para diseñar un tratamiento individualizado para un sujeto que comprende detectar y/o cuantificar el producto de expresión del gen Lrp11 en una muestra biológica; en el que la alteración de la expresión es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina. En adelante, nos referiremos a éste como al “método tercero de la invención”.

En una realización preferida del tercer aspecto de la presente invención además se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Glis y/o Ubash3b. Preferiblemente se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Glis y Ubash3b y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

En otra realización preferida del tercer aspecto de la presente invención además se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x, o cualquiera de sus combinaciones y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina. Preferiblemente, se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

En otra realización más preferida del tercer aspecto de la presente invención además el método comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y

Grm6, o cualquiera de sus combinaciones y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina. Preferiblemente, se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Gls, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6 y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

En otra realización aún más preferida del tercer aspecto de la presente invención el método además comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19, o cualquiera de sus combinaciones y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina. Preferiblemente, se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Gls, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3, Grm6, Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19 y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

En una realización aún más preferida del tercer aspecto de la presente invención además el método comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende los genes descritos en la tabla 7 y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina. Preferiblemente, se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes descritos en la tabla 1 y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

En una realización aún más preferida del tercer aspecto de la presente invención la composición que comprende leptina es leche materna.

5 En otra realización aún más preferida del tercer aspecto de la presente invención las complicaciones se seleccionan de la lista que comprende: diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, hiperfagia, dislipemia hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, hígado graso, hipertensión, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño, cáncer, artritis, artrosis y complicaciones
10 psiquiátricas.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un método *in vitro* de evaluación de la efectividad de un tratamiento con leptina o con una composición que comprende leptina que comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión del
15 genes Lrp11 en una muestra biológica aislada de un sujeto que ha recibido dicho tratamiento.

En una realización preferida del cuarto aspecto de la presente invención además se detecta y/o cuantifica el producto de expresión de los genes Gls y/o Ubash3b.
20 Preferiblemente, se detecta y/o cuantifica el producto de expresión de los genes Lrp11, Gls y Ubash3b.

En una realización más preferida del cuarto aspecto de la presente invención además se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que
25 se seleccionan de la lista que comprende: Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x, o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente, se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Gls, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x.

30 En una realización aún más preferida del cuarto aspecto de la presente invención además el método comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6, o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente se
35 detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Gls, Ubash3b,

Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6.

5 En otra realización aún más preferida del cuarto aspecto de la presente invención además el método comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, 10 Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19, o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3, Grm6, Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, 15 Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19.

20 En otra realización aún más preferida del cuarto aspecto de la presente invención además el método comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende los genes descritos en la tabla 7. Preferiblemente se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes descritos en la tabla 1.

25 Por “producto de expresión” se entiende ARN mensajero (ARNm) o proteína.

Una realización aún más preferida del primer, segundo, tercer y cuarto aspecto de la presente invención se refiere a dichos métodos donde el producto de expresión es ARNm.

30

En una realización aún más preferida del primer, segundo, tercer y cuarto aspecto de la presente invención la muestra biológica se selecciona de la lista que comprende sangre, sangre periférica, sangre cardíaca, sangre de cordón umbilical, saliva, orina y linfa.

35

En otra realización aún más preferida del primer, segundo, tercer y cuarto aspecto de la presente invención el sujeto es un neonato.

5 En otra realización aún más preferida del primer, segundo, tercer y cuarto aspecto de la presente invención el sujeto es un humano.

El sujeto en la presente invención puede haber sufrido restricción nutricional.

10 Por “restricción nutricional” se entiende la limitación diaria de la ingesta de un nutriente por debajo de las necesidades nutricionales basales, ya sea la limitación energética total o restricción calórica o energética, la limitación de uno o más macronutrientes, en concreto carbohidratos, proteínas y/o lípidos, la limitación de uno o varios micronutrientes, como vitaminas, minerales, etc., o cualquier combinación de las anteriores. La restricción nutricional puede haberse sufrido durante la etapa fetal.

15 Por “etapa fetal” o “etapa de gestación” se entiende el tiempo que transcurre entre el momento de la concepción y el parto, considerándose todo el período o sólo un fragmento de dicho período.

20 Un quinto aspecto de la presente invención se refiere al uso del producto de expresión del gen Lrp11 como biomarcador para la predicción y/o la prevención de sobrepeso, obesidad y/o sus complicaciones en un sujeto.

Por “biomarcador” se entiende a la característica que es objetivamente cuantificable y evaluable como indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuesta a una intervención terapéutica.

25 Una realización preferida del quinto aspecto de la invención se refiere al uso que además comprende el uso del producto de expresión de los genes Gls y/o Ubash3b. Preferiblemente los genes son Lrp11, Gls y Ubash3b.

30 Una realización más preferida del quinto aspecto de la invención se refiere al uso que además comprende el uso de los genes se seleccionan de la lista Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x, o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente los genes son: Lrp11, Gls, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x.

Una realización aún más preferida del quinto aspecto de la invención se refiere al uso que además comprende el uso de los genes se seleccionan de la lista que comprende: Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6, o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente los genes son Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6.

Una realización aún más preferida del quinto aspecto de la invención se refiere al uso que además comprende el uso de los genes se seleccionan de la lista que comprende: Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctl2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbp1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19, o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente, los genes son Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3, Grm6, Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctl2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbp1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19.

Otra realización aún más preferida del quinto aspecto de la invención se refiere al uso que además comprende el uso de los genes descritos en la tabla 7. Preferiblemente los genes descritos en la tabla 1.

Otra realización aún más preferida del quinto aspecto de la invención se refiere al uso donde el producto de expresión es ARNm.

Otra realización aún más preferida del quinto aspecto de la invención se refiere al uso donde las complicaciones se seleccionan de la lista que comprende: diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, hiperfagia, dislipemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, hígado graso, hipertensión, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño, cáncer, artritis, artrosis y complicaciones psiquiátricas.

35

Otra realización aún más preferida del quinto aspecto de la invención se refiere al uso donde el sujeto es un neonato.

5 Otra realización aún más preferida del quinto aspecto de la invención se refiere al uso donde el sujeto es un humano.

Un sexto aspecto de la invención se refiere a un kit que comprende primers, sondas y/o anticuerpos específicos para detectar y/o cuantificar un producto de expresión del gen Lrp11. Preferiblemente, además se detecta y/o cuantifica el producto de expresión de los genes Glis y/o Ubash3b, más preferiblemente se detecta y/o cuantifica el producto de expresión de los genes Lrp11, Glis y Ubash3b.

15 Una realización preferida del sexto aspecto de la invención se refiere a un kit que además comprende primers, sondas y/o anticuerpos específicos para detectar y/o cuantificar un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x, o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente de los genes Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x.

20 Otra realización preferida del sexto aspecto de la invención se refiere a un kit que además comprende primers, sondas y/o anticuerpos específicos para detectar y/o cuantificar un producto de expresión de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6, o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente de los genes Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6.

30 Otra realización preferida del sexto aspecto de la invención se refiere a un kit que además comprende primers, sondas y/o anticuerpos específicos para detectar y/o cuantificar un producto de expresión de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctl2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Ii10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19, o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente de los genes Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10,

Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3, Grm6, Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19.

Otra realización aún más preferida del sexto aspecto de la invención se refiere a un kit que además comprende primers, sondas y/o anticuerpos específicos para detectar y/o cuantificar un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende los genes descritos en la tabla 7. Preferiblemente comprende primers, sondas y/o anticuerpos específicos para detectar y/o cuantificar un producto de expresión de los genes descritos en la tabla 1.

Otra realización preferida del sexto aspecto de la invención se refiere al kit donde el producto de expresión es ARNm.

Un séptimo aspecto de la presente invención se refiere al uso del kit del sexto aspecto de la invención para la predicción y/o la prevención de sobrepeso, obesidad y/o sus complicaciones en un sujeto.

Un octavo aspecto de la presente invención se refiere al uso del kit del sexto aspecto de la invención para diseñar un tratamiento individualizado útil para la predicción y/o la prevención de sobrepeso, obesidad y/o sus complicaciones en un sujeto.

Un noveno aspecto de la presente invención se refiere al uso del kit del sexto aspecto de la invención para la evaluación de la efectividad de un tratamiento con leptina en un sujeto.

Una realización preferida del séptimo, octavo y noveno aspectos de la invención se refiere al uso donde las complicaciones se seleccionan de la lista que comprende: diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, hiperfagia, dislipemia hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, hígado graso, hipertensión, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño, cáncer, artritis, artrosis y complicaciones psiquiátricas.

35

Otra realización preferida del séptimo, octavo y noveno aspectos de la invención se refiere al uso donde el sujeto es un neonato.

5 Otra realización preferida del séptimo, octavo y noveno aspectos de la invención se refiere al uso donde el sujeto es un humano

10 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figura se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

15

Figura 1. Resumen de los principales procesos en los que están implicados los 224 genes que han experimentado cambios en su expresión génica en los PBMCs de ratas de 25 días como resultado de una restricción calórica materna durante la gestación.

20

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad de la presente invención.

25

Material y métodos:

Procedimiento general de selección de los grupos de ratas a estudiar

30 Se estudiaron crías de ratas sometidas a restricción calórica durante la gestación (como grupo más propenso a desarrollar obesidad), y tratadas durante la lactancia con dosis fisiológicas de leptina. Para obtenerlas, se cruzaron ratas hembra vírgenes Wistar de unos 200-250g con ratas macho. Se determinó el éxito de la concepción comprobando la presencia de esperma tras un frotis vaginal. Tras el apareamiento y concepción confirmada, cada hembra se ubicó en una jaula individual con libre acceso a agua. Las ratas se mantuvieron en una habitación con temperatura controlada

(22°C) y un ciclo de 12 h de luz-oscuridad. Un primer grupo de ratas control (n= 7) se mantuvo con libre acceso a pienso estándar (3000 Kcal/Kg).

Un segundo grupo de ratas fue sometida a una restricción calórica del 20%, respecto al grupo de madres control, durante los primeros 12 días de gestación (n=10), considerando el día de la concepción como día 0. Tras estos 12 días de restricción de comida se las dejó libre acceso al pienso. El primer día del nacimiento se ajustó el número de crías a 10 por madre, y se distribuyeron al azar en dos grupos: un grupo que se trató con el vehículo y un grupo que se trató con leptina. En concreto, desde el día 1 al día 20 de lactancia, y durante las dos primeras horas del ciclo de luz, se suministró diariamente y de manera oral, usando una pipeta, 20 µL del vehículo (agua) al grupo CR o una solución de leptina murina disuelta en agua al grupo tratado con leptina (CR-Leptina). La cantidad de leptina que se daba a los animales se iba incrementando progresivamente desde 1 ng de leptina el día 1 a 43.8 ng de leptina el día 20; cantidades que fueron calculadas para suministrar cinco veces la cantidad media de la ingesta diaria de leptina tomada a partir de la leche materna (Pico *et al.*, Int. J. Obes., 2007, 31(8): 1199-1209).

Las crías de las madres control, denominado grupo control, también recibieron diariamente 20 µL del vehículo (agua) desde el día 1 al día 20 de vida. Tras el destete, a día 21, todas las crías fueron alimentadas con una dieta normolipídica hasta su sacrificio a la edad de 25 días.

Así pues, se estudiaron las muestras de tres grupos de ratas machos: crías de madres alimentadas *ad libitum* (controles) (n=10-11), crías de ratas sometidas a una restricción calórica durante la primera mitad del embarazo (CR) (n=10-11) y crías CR suplementadas diariamente con una dosis fisiológica de leptina por vía oral durante toda la lactancia (CR-Leptina) (n=10-11).

Durante el periodo de estudio, se realizó el seguimiento del peso corporal y la ingesta. El día del sacrificio, se recogieron muestras de sangre para la posterior obtención de plasma y aislamiento de PBMCs. Se realizó un *array* de todo el genoma.

Procedimiento general del análisis del perfil de expresión génica de PBMCs por microarrays.

El aislamiento de las muestras de ARN de los PBMCs se realizó mediante una extracción con columnas EZNA® TOTAL RNA kit I (Omega Bio-Tek Inc., Norcross, GA, USA) siguiendo las instrucciones comerciales.

5 Se analizaron las muestras de ARN en el Bioanalizador Agilent 2100 con los chips RNA 6000 Nano chip (Agilent Technologies, South Queensferry, United Kingdom). Para asegurar una alta calidad del ARN, sólo las muestras con un número de integridad del ARN (RIN) ≥ 8 fueron usadas para el microarray (n=8/grupo). Entonces, 0,08 μg de ARN de cada muestra fue retrotranscrito a ADN complementario (ADNc) usando el *Agilent Low Input Quick Amp Labeling kit* (Agilent Technologies, Inc., CA, USA), siguiendo el protocolo del fabricante. La mitad del ADNc de cada muestra se usó para la amplificación lineal del ARNc y el marcaje con cyanina-3 (Cy3) o Cy5. Las condiciones de transcripción y marcaje fueron: 40 °C durante 2 h. A continuación el ARNc marcado y amplificado fue purificado usando las columnas *Qiagen Rneasy MiniSpin columns* (Qiagen, Madrid, Spain). La incorporación del marcaje y la concentración de RNAc se cuantificó mediante espectrofotómetro NanoDrop ND 1000 (NanoDrop Technologies, Ins., Wilmington, DE). De las 24 muestras, 20 fueron seleccionadas para el análisis del microarray. A continuación, 825 ng de ARNc de cada muestra marcado con Cy5 y 825 ng de una mezcla del ARNc de todas las muestras, marcada con Cy3, se hibridaron en los microarrays de Agilent de todo el genoma de rata 4x44K G4131F (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA) durante 17 h a 65°C en cámaras de hibridación dentro de un horno en agitación a 10 rpm (Agilent Technologies). Después, los *arrays* se lavaron con "GE wash buffer 2" durante 1 min a 37 °C, seguido por acetonitrilo durante 1 min a temperatura ambiente, y finalmente se bañaron con una solución estabilizadora y se secaron durante 30 min a temperatura ambiente siguiendo las instrucciones del fabricante (Agilent Technologies).

Los arrays se escanearon con Agilent Microarray Scanner (Agilent Technologies). Se cuantificó la intensidad de la señal de cada *spot* y los datos en bruto se extrajeron mediante el software *Feature Extraction Software versión 10.10.1.1* (Agilent Technologies). La corrección del fondo se realizó mediante *Babelomics* (Medina et al., Nucleic Acids Res, 2010, 38:W210-W213), un conjunto de herramientas web para el análisis de datos de microarrays. Las diferencias en la expresión génica entre los diferentes grupos de animales, CR vs controles; CR vs CR-Leptina; CR-Leptina vs controles, se llevó a cabo utilizando el paquete *Limma* (Smyth, Stat. Appl. Genet. Mol

Biol, 3, Article3, 2004) de Bioconductor (Gentleman *et al.*, *Genome Biol*, 5(10), R80, 2004), implementado en la plataforma web *Babelomics*. La metodología *Limma* efectúa el estadístico t que se calcula para cada gen; incluyendo los valores de p y los valores de cambio múltiple o *fold changes* (FC) en inglés. El umbral de significancia se fijó en $p \leq 0.010$. A continuación, la lista de genes con la estadística se analizó manualmente según su información biológica, obtenida usando las bases de datos disponibles (Genecards, KEGG, NCBI, Reactome, UniProt, USCN, WikiPathways) basadas en los dominios biológicos clave, como su función molecular y proceso biológico. Todos los genes se asignaron a los diferentes procesos biológicos según su función.

Ejemplo 1. Cambios en el perfil transcriptómico de PBMCs tras una restricción calórica materna durante la gestación.

En el análisis del *microarray* se testaron 45220 sondas (4x44K G2519F; Agilent Technologies). En total, la expresión de 473 genes fue significativamente diferente entre los animales del grupo Control y los del grupo CR. De éstos, 249 fueron clasificados como desconocidos y por lo tanto no se tuvieron en cuenta para el análisis siguiente. De los 224 restantes, 166 estaban sobreexpresados y 58 subexpresados en el grupo CR respecto a los controles. Los principales procesos en los que estaban implicados estos genes se pueden englobar en: maquinaria transcripcional y traduccional, sistema inmune, señalización, recambio celular, metabolismo proteico y de poliaminas, transporte, metabolismo lipídico, etc. (Figura 1).

En la Tabla 2 se representa la lista de los 224 genes que vieron alterada su expresión en los animales del grupo CR respecto el grupo control, incluyendo el valor de la significancia p y el FC (respecto al grupo control) para cada gen resultantes del análisis estadístico realizado. Un valor de FC positivo indica sobreexpresión en el grupo CR respecto del grupo control (166 genes) y un valor de FC negativo indica subexpresión en el grupo CR respecto del grupo control (58 genes).

Estos resultados muestran que la restricción calórica materna durante la gestación es capaz de producir cambios en el perfil de expresión génica de los PBMCs de la descendencia a una edad temprana, anterior a la aparición de las alteraciones descritas en la edad adulta para estos animales. Por lo tanto, la alteración del perfil de expresión génica de estos genes en las células sanguíneas puede usarse como herramienta para identificar biomarcadores tempranos de enfermedad.

Ejemplo 2. Tratamiento con leptina

De los 224 genes que vieron alterados su expresión como consecuencia de la restricción calórica materna durante el embarazo (tabla 2), 218 restablecieron la normalidad total o parcialmente en el grupo CR-Leptina (ver tabla 1). Resultaron en una reversión total 22 genes (tabla 5) y lo hicieron de forma parcial 196. Por lo tanto estos resultados confirman que el tratamiento con leptina es capaz de revertir los efectos negativos asociados a la restricción energética durante la etapa fetal.

En la Tabla 1 se representan, en primer lugar, los 218 genes que restablecieron la normalidad total o parcialmente en el grupo CR-Leptina. Los 22 primeros son los que restablecieron significativamente su expresión en los animales del grupo CR-leptina respecto al grupo CR, incluyendo el valor de la significancia y el *FC* (respecto al grupo CR) específicos de cada gen, resultantes del análisis estadístico realizado (recogidos en la tabla 5). Los 196 genes siguientes corresponden a los que restablecieron parcialmente su expresión en los animales del grupo CR-Leptina respecto el grupo CR, incluyendo el valor de la significancia y el *FC* (respecto al grupo CR y respecto al grupo control) de cada gen, resultantes del análisis estadístico realizado. Además, se incluye el gen *IRX3* que muestra una pauta de cambios similares, sin alcanzar el umbral de significancia estadística de los anteriores, por su plausibilidad biológica más claramente asociada a la obesidad, en comparación con cualquier otro gen descrito hasta la fecha. Asimismo también se incluyen el valor de la significancia y el *FC* comparando el grupo CR vs Controles. Para cada una de las comparaciones, un valor de *FC* positivo indica sobreexpresión y un valor de *FC* negativo indica subexpresión. A modo de ejemplo, en el caso del *Lrp11*, en el grupo CR se da una sobreexpresión respecto del grupo control, y esta sobreexpresión revierte con el tratamiento con leptina.

La selección y priorización de los genes se realizó según el valor de la “p” al comparar los niveles de expresión entre el grupo control y el grupo CR, según los resultados del microarray. Ahora bien, de entre los 22 genes en los que encontramos una reversión total en los niveles de expresión con el tratamiento con leptina (tabla 5), y todos ellos con una “p” muy buena, en la priorización se ha tenido en cuenta también los que fueron fácilmente cuantificables por RT-qPCR (es decir que se detectase la expresión con una RT-qPCR hecha en condiciones normales, sin tener que utilizar condiciones particulares para incrementar la sensibilidad), y que el patrón de expresión descrito en los machos fuese el mismo también en las hembras. Esto nos permitió seleccionar 9

genes (tabla 4) dentro del grupo de los 22 (tabla 5) que siguen un patrón similar en machos y en hembras y en los que se observa, al hacer un análisis conjunto en ambos sexos, una reversión con el tratamiento con leptina. Asimismo, dentro de estos 9 genes, que muestran un patrón similar en machos y hembras, se seleccionaron un grupo de 3 genes (tabla 3) que fueron para los que tanto en machos como en hembras, analizados separadamente, obtuvimos un valor más significativo por RT-qPCR, tanto al comparar el grupo CR con el control, como al comparar el grupo CR-Leptina con el CR. Dentro del grupo de los tres genes mencionados, se observó que el gen *Lrp11* era el mejor en cuanto a su “p” asociada.

Estos resultados obtenidos son sorprendentes, ya que los estudios previos realizados en el grupo de investigación LBNB mostraban que las crías de ratas sometidas a restricción calórica durante la gestación adquieren una mayor propensión a desarrollar obesidad y alteraciones metabólicas asociadas en la edad adulta (Palou *et al.*, *Nutr Metab*, 2010, 7: 69-79; Palou *et al.*, *J Nutr Biochem*, 2012, 23, 1627-1639). Dichas alteraciones no son evidentes en edades tempranas sino que se manifiestan generalmente en edad adulta. Al investigar la posible utilidad de medir en células sanguíneas o en otras muestras de fácil obtención, los niveles o concentraciones de varios millares de parámetros (varios millares de diferentes ARNm) descubrimos, sorprendentemente, que determinadas combinaciones de niveles de expresión de ARNs mensajeros de genes concretos (*Lrp11* y combinaciones de éste con otros genes, los descritos en las tablas 3, 4, 5, 6 y 1), representaban fielmente biomarcadores tempranos de que el organismo en desarrollo, por malnutrición anterior o por otras causas, había adquirido la propensión a acumular un exceso de grasa que le podía conducir a diferentes grados de sobrepeso o incluso a obesidad y otras alteraciones o enfermedades asociadas, en diferentes etapas de su vida futura.

Otro aspecto sorprendente de la invención se refiere a que con los métodos de la invención se es capaz de identificar los sujetos con alto riesgo de sobrepeso o las complicaciones relacionadas en la edad adulta y que son potencialmente candidatos a recibir lactancia materna exclusiva o alimentación con leche de formulación comercial suplementada con leptina durante el período de lactancia. Los autores de la presente invención han observado de forma asombrosa que la suplementación oral con dosis fisiológicas de leptina durante la lactancia es capaz de revertir los cambios producidos en el perfil de expresión génica de los PBMCs causada por la restricción materna. Por lo tanto, la presente invención permite la identificación de sujetos con alto riesgo de

padecer sobrepeso u otras complicaciones en la edad adulta que pueden evitar o prevenir el desarrollo de éstas mediante la alimentación exclusiva con lactancia materna o con leche suplementada con leptina durante el período de lactancia.

Tabla 1. Grupo de 219 genes utilizados para el establecimiento del riesgo de padecer obesidad u alteraciones relacionadas. Se trata en primer lugar de los 22 genes que ven alterada su expresión génica de forma muy significativa en los sujetos que han padecido restricción calórica fetal y que revierten dicha alteración mediante la suplementación oral con dosis fisiológicas de leptina durante la lactancia, junto con los 196 genes que ven alterada, con mayor significancia, su expresión tras la restricción calórica fetal y que revierten parcialmente dicha alteración tras la suplementación oral con dosis fisiológicas de leptina durante la lactancia. Además, se incluye el gen IRX3 que muestra una pauta de cambios similares, sin alcanzar el umbral de significancia estadística de los anteriores, por su plausibilidad biológica demostrada relacionada con la obesidad. Se incluyen: Símbolo, siendo la abreviatura oficial del gen; ID, el código identificativo de la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI); Nombre oficial completo del gen en español. Asimismo, también se incluyen el valor de la significancia (p) y los valores de cambio múltiple (o *fold changes* en inglés, FC) resultantes del análisis estadístico de los ejemplos 1 y 2 comparando el grupo CR con el grupo control, el grupo CR-Leptina con el grupo CR y el grupo CR-Leptina con el grupo control.

Símbolo	CR vs Control		CR-Leptina vs CR		CR-Leptina vs Control	
	p	FC	p	FC	p	FC
Lrp11	0,002	0,70	0,001	-0,77	0,690	-0,08
Gls	0,008	0,74	0,007	-0,80	0,797	-0,07
Ubash3b	0,010	0,45	0,000	-0,65	0,212	-0,20
Crmp1	0,004	0,82	0,008	-0,78	0,142	0,04
Gla	0,004	0,88	0,004	-0,96	0,770	-0,08
Paox	0,008	0,62	0,010	-0,64	0,939	-0,02
Rnf10	0,003	-1,22	0,010	1,11	0,777	-0,11
Selenbp1	0,001	-0,93	0,007	0,81	0,644	-0,12
Tmsb4x	0,010	0,84	0,010	-0,91	0,815	-0,07
Smagp	0,000	-0,50	0,006	0,41	0,468	-0,09

ES 2 546 896 B1

Diexf	0,002	0,73	0,006	-0,66	0,749	0,07
Gabra6	0,002	-1,00	0,004	0,96	0,876	-0,04
Fyco1	0,003	0,57	0,010	-0,51	0,751	0,06
Fosl1	0,003	-0,64	0,009	0,60	0,824	-0,04
Bucs1	0,004	-0,47	0,004	0,51	0,804	0,04
Chrnd	0,006	-0,56	0,004	0,62	0,745	0,06
Cacna1c	0,006	-0,65	0,009	0,66	0,960	0,01
Slc7a5	0,007	-0,87	0,000	1,20	0,266	0,33
Myo3b	0,007	-0,42	0,010	0,43	0,943	0,01
Myt1	0,007	-0,57	0,005	0,64	0,730	0,07
Aloxe3	0,009	-0,54	0,005	0,63	0,655	0,09
Grm6	0,010	-0,66	0,004	0,79	0,561	0,14
Itgal	0,000	0,71	0,067	0,31	0,033	-0,40
Prm1	0,000	0,56	0,017	0,37	0,241	-0,18
Pcmt2	0,000	0,72	0,018	0,45	0,158	-0,27
Crtc1	0,000	-0,89	0,019	-0,53	0,121	0,36
Olr1075	0,001	-0,95	0,366	-0,23	0,015	0,72
Ctla2a	0,001	0,88	0,243	0,28	0,026	-0,60
Olr1500	0,001	0,71	0,012	0,51	0,347	-0,19
Txnip	0,001	0,91	0,079	0,46	0,098	-0,46
Bcap29	0,001	0,76	0,144	0,32	0,057	-0,45
Stk4	0,002	0,74	0,324	0,21	0,023	-0,53
Myc	0,002	1,04	0,048	0,61	0,173	-0,43
Tsc22d3	0,002	0,86	0,066	0,46	0,138	-0,39
Msh4	0,002	-0,61	0,141	-0,26	0,075	0,35
Zc3h15	0,002	0,58	0,179	0,23	0,059	-0,35
Uri1	0,002	0,95	0,532	0,17	0,014	-0,78
Il10	0,002	-0,59	0,042	-0,36	0,224	0,23
Zfp503	0,002	-0,52	0,316	-0,15	0,031	0,37

ES 2 546 896 B1

Ldlrap1	0,002	0,81	0,258	0,27	0,043	-0,54
Cirh1a	0,002	0,67	0,183	0,27	0,066	-0,40
Acp6	0,002	0,75	0,122	0,35	0,101	-0,40
Olr1394	0,002	0,72	0,373	0,19	0,027	-0,53
Osbpl1a	0,002	0,75	0,304	0,23	0,037	-0,52
Cd2	0,002	0,78	0,202	0,30	0,062	-0,48
Bcl2	0,002	0,96	0,351	0,27	0,031	-0,69
Meis3	0,003	0,64	0,198	0,25	0,068	-0,39
Serpinf2	0,003	0,48	0,360	0,13	0,032	-0,35
Pkia	0,003	0,92	0,286	0,30	0,046	-0,62
Cd40lg	0,003	0,99	0,196	0,39	0,072	-0,60
Slc9a3r1	0,003	0,51	0,032	0,35	0,335	-0,16
Bcap31	0,003	0,71	0,487	0,15	0,024	-0,56
Prmt3	0,003	0,74	0,281	0,25	0,052	-0,49
Ebpl	0,003	0,77	0,150	0,35	0,106	-0,42
Cd247	0,003	0,75	0,096	0,40	0,160	-0,35
Wash2	0,003	0,59	0,399	0,15	0,033	-0,43
Tgm1	0,003	-0,87	0,024	-0,64	0,432	0,23
Rps19	0,003	0,78	0,386	0,21	0,035	-0,57
Uba5	0,004	0,91	0,199	0,37	0,084	-0,54
RT1-EC2	0,004	1,22	0,088	0,67	0,183	-0,55
RT1-A3	0,004	1,06	0,093	0,57	0,176	-0,49
Mpp5	0,004	0,73	0,411	0,19	0,035	-0,54
Pla2g12a	0,004	0,77	0,358	0,22	0,042	-0,54
Glt1d1	0,004	-0,71	0,536	-0,14	0,023	0,57
Stau2	0,004	0,77	0,608	0,12	0,019	-0,65
Olr1602	0,004	-0,71	0,055	-0,45	0,274	0,26
Mtss1	0,004	0,62	0,238	0,23	0,073	-0,39

ES 2 546 896 B1

Vapb	0,004	0,51	0,805	0,04	0,011	-0,47
Ppp1r12c	0,004	0,49	0,400	0,13	0,039	-0,36
Pacs1	0,004	0,60	0,175	0,26	0,105	-0,34
Calr	0,004	-0,64	0,490	-0,14	0,029	0,50
Txlng	0,004	0,63	0,722	0,07	0,015	-0,56
Satb1	0,004	0,90	0,176	0,40	0,112	-0,50
P4ha2	0,004	-0,79	0,022	-0,62	0,520	0,18
Olr239	0,005	-0,52	0,020	-0,42	0,557	0,11
Ifi44l	0,005	1,01	0,223	0,40	0,089	-0,61
Serpnb6b	0,005	0,86	0,268	0,31	0,072	-0,55
Dhx32	0,005	0,49	0,714	0,06	0,016	-0,44
Ddx50	0,005	0,61	0,367	0,18	0,049	-0,43
Zpbp2	0,005	0,60	0,253	0,22	0,079	-0,38
Arl5a	0,005	0,55	0,202	0,23	0,103	-0,32
Amotl2	0,005	-0,61	0,356	-0,18	0,052	0,43
Cyth1	0,005	0,70	0,186	0,30	0,112	-0,39
Nap1l1	0,005	0,68	0,628	0,11	0,022	-0,57
Pfkip	0,005	0,62	0,241	0,24	0,087	-0,38
Lat	0,005	0,96	0,266	0,35	0,078	-0,61
Npr1	0,005	-0,40	0,012	-0,35	0,735	0,05
Hpse	0,005	0,82	0,484	0,19	0,036	-0,63
Slc16a8	0,005	-0,51	0,267	-0,19	0,081	0,32
Ncor1	0,005	0,54	0,629	0,09	0,024	-0,45
Dmrtc1a	0,005	-0,75	0,481	-0,17	0,037	0,58
Avil	0,005	-0,55	0,565	-0,10	0,029	0,45
Lcmt1	0,005	0,58	0,149	0,28	0,151	-0,30
Amigo1	0,005	0,87	0,336	0,28	0,062	-0,59
Cd99l2	0,005	0,95	0,132	0,48	0,170	-0,47
Fcar	0,006	-0,84	0,110	-0,45	0,200	0,39
Ii15	0,006	0,65	0,171	0,30	0,135	-0,35
Prtn3	0,006	-0,69	0,657	-0,10	0,023	0,59
Olr107	0,006	-0,64	0,490	-0,15	0,037	0,50
Cnga1	0,006	0,72	0,168	0,33	0,138	-0,39

ES 2 546 896 B1

Eef2	0,006	0,58	0,633	0,09	0,024	-0,49
Zfp638	0,006	0,45	0,722	0,05	0,019	-0,40
B3gnt8	0,006	-0,61	0,614	-0,10	0,026	0,50
Prpsap1	0,006	0,57	0,833	0,04	0,014	-0,53
Panx1	0,006	0,59	0,855	0,04	0,013	-0,55
Wdr77	0,006	0,63	0,199	0,27	0,119	-0,36
Gnl1	0,006	0,60	0,529	0,13	0,034	-0,47
Abat	0,006	0,69	0,159	0,33	0,150	-0,36
Spo11	0,006	0,62	0,234	0,25	0,101	-0,37
Cd38	0,006	0,81	0,314	0,27	0,072	-0,54
Trmt11	0,006	0,55	0,436	0,14	0,046	-0,41
Pgrmc1	0,006	0,80	0,592	0,14	0,029	-0,66
Gar1	0,006	0,78	0,716	0,09	0,021	-0,69
Nphs1	0,006	-0,68	0,118	-0,36	0,202	0,31
Olr500	0,006	0,58	0,032	0,44	0,493	-0,14
Rasa4	0,006	0,53	0,098	0,30	0,241	-0,23
Ets1	0,006	1,05	0,163	0,50	0,154	-0,55
Arhgef1	0,006	0,63	0,243	0,25	0,103	-0,38
Steap4	0,006	-0,51	0,214	-0,22	0,118	0,29
Nt5c3l	0,006	0,76	0,084	0,46	0,272	-0,30
Rps11	0,006	0,75	0,569	0,14	0,033	-0,61
Ftsjd1	0,007	0,54	0,666	0,08	0,025	-0,46
Gstp1	0,007	0,59	0,477	0,14	0,044	-0,45
Ppp1r9a	0,007	-0,60	0,287	-0,22	0,088	0,38
Faah	0,007	0,79	0,137	0,41	0,187	-0,39
Stat4	0,007	0,80	0,113	0,44	0,225	-0,36
Lef1	0,007	0,89	0,114	0,49	0,223	-0,40
Rgs1	0,007	1,73	0,333	0,58	0,076	-1,16
Slc34a3	0,007	0,59	0,062	0,39	0,352	-0,20
Pdcd4	0,007	0,59	0,309	0,21	0,084	-0,39
Prkcq	0,007	0,95	0,274	0,36	0,097	-0,59
Paqr5	0,007	0,97	0,177	0,46	0,154	-0,51
Cmtm3	0,007	0,53	0,206	0,23	0,133	-0,30

ES 2 546 896 B1

Coro2b	0,007	0,42	0,065	0,28	0,344	-0,15
Icos	0,007	0,70	0,435	0,19	0,054	-0,52
Bmp8a	0,007	-0,90	0,464	-0,23	0,049	0,67
Zfp259	0,007	0,47	0,220	0,20	0,125	-0,27
Kcnmb4	0,007	0,81	0,190	0,37	0,146	-0,44
Nipal1	0,007	0,52	0,254	0,20	0,107	-0,31
Pigl	0,007	0,62	0,445	0,16	0,053	-0,46
Zfp709	0,007	0,51	0,234	0,21	0,119	-0,30
Commd7	0,008	0,63	0,192	0,29	0,149	-0,34
Tspan6	0,008	0,53	0,279	0,20	0,101	-0,33
Chpt1	0,008	0,67	0,763	0,07	0,022	-0,60
Ywhaz	0,008	0,62	0,822	0,05	0,019	-0,57
Ret	0,008	0,90	0,173	0,43	0,168	-0,47
Gipc3	0,008	-0,83	0,355	-0,27	0,076	0,57
Rbm3	0,008	0,46	0,170	0,22	0,173	-0,24
Tcf12	0,008	0,80	0,649	0,13	0,031	-0,67
St8sia1	0,008	0,91	0,472	0,23	0,053	-0,68
Nlk	0,008	0,57	0,884	0,03	0,017	-0,54
Smyd2	0,008	0,70	0,191	0,32	0,156	-0,38
Plcg1	0,008	0,57	0,159	0,29	0,186	-0,29
Ctnna1	0,008	0,66	0,426	0,18	0,062	-0,47
Dnmt3a	0,008	0,73	0,366	0,23	0,076	-0,50
Stk33	0,008	-0,69	0,322	-0,24	0,090	0,45
Mpzl1	0,008	-0,53	0,249	-0,22	0,121	0,32
Noc2l	0,008	0,61	0,646	0,10	0,033	-0,52
Olr1481	0,008	-0,43	0,194	-0,20	0,158	0,23
Aph1a	0,008	-0,43	0,429	-0,12	0,063	0,31
Dyrk2	0,008	0,65	0,195	0,30	0,158	-0,35
Pglyrp4	0,008	-0,60	0,354	-0,19	0,082	0,40
Cd2ap	0,008	0,57	0,639	0,09	0,034	-0,47
Ii7r	0,008	0,84	0,594	0,16	0,039	-0,69
Shprh	0,008	0,55	0,096	0,33	0,292	-0,22
Tgm6	0,009	-0,49	0,528	-0,11	0,047	0,38

ES 2 546 896 B1

Hpcal1	0,009	0,45	0,331	0,16	0,090	-0,30
Itk	0,009	1,07	0,143	0,56	0,213	-0,51
Evl	0,009	0,92	0,355	0,30	0,083	-0,62
Pafah1b3	0,009	0,54	0,366	0,17	0,080	-0,37
Cdh19	0,009	-0,82	0,204	-0,37	0,154	0,45
Plscr2	0,009	0,53	0,941	0,01	0,016	-0,52
Scnn1b	0,009	0,49	0,242	0,20	0,131	-0,28
Unc13d	0,009	0,54	0,658	0,08	0,033	-0,45
Ctsw	0,009	0,72	0,218	0,32	0,147	-0,40
Nob1	0,009	0,55	0,526	0,12	0,048	-0,43
Pstk	0,009	0,59	0,359	0,19	0,083	-0,40
Upf3b	0,009	0,46	0,354	0,15	0,085	-0,31
Tsr2	0,009	0,61	0,380	0,19	0,078	-0,42
C1galt1	0,009	0,69	0,428	0,19	0,066	-0,49
Rnf125	0,009	0,94	0,216	0,42	0,150	-0,52
Olr439	0,009	0,74	0,722	0,09	0,028	-0,64
Csnk1g2	0,009	0,56	0,373	0,18	0,081	-0,38
Kdm6b	0,009	-0,48	0,502	-0,12	0,055	0,37
Camk4	0,009	0,81	0,539	0,18	0,049	-0,63
Muc5b	0,009	-0,93	0,794	-0,09	0,024	0,84
Camp	0,009	-0,54	0,273	-0,21	0,121	0,33
Axin2	0,009	0,65	0,234	0,28	0,143	-0,37
Churc1	0,009	-0,52	0,099	-0,31	0,306	0,20
Ptpn9	0,009	0,48	0,639	0,08	0,037	-0,40
Zap70	0,009	1,08	0,234	0,47	0,144	-0,62
Slc18a2	0,010	0,72	0,275	0,28	0,122	-0,44
Kcnq4	0,010	-0,69	0,022	-0,60	0,724	0,09
Tbx3	0,010	-0,52	0,309	-0,19	0,107	0,33
Oxsm	0,010	0,50	0,263	0,20	0,129	-0,30
Phemx	0,010	0,60	0,501	0,15	0,057	-0,46
Mx1	0,010	0,89	0,146	0,47	0,227	-0,42
Znhit6	0,010	0,69	0,432	0,20	0,070	-0,50
RGD1559724	0,010	0,75	0,406	0,22	0,077	-0,53

RGD1564300	0,010	0,70	0,533	0,16	0,052	-0,54
Dgka	0,010	0,92	0,205	0,42	0,168	-0,49
Elane	0,010	-0,60	0,355	-0,20	0,092	0,40
Slc9a9	0,010	0,56	0,331	0,20	0,100	-0,36
Ireb2	0,010	0,66	0,843	0,05	0,022	-0,61
Tcrb	0,010	0,77	0,152	0,40	0,222	-0,36
Skap1	0,010	0,94	0,195	0,44	0,178	-0,50
Heca	0,010	0,57	0,352	0,19	0,094	-0,38
Adsl	0,010	0,48	0,368	0,16	0,090	-0,33
Slc12a7	0,010	0,56	0,349	0,19	0,096	-0,37
Gnpnat1	0,010	0,60	0,488	0,15	0,062	-0,45
Sirt5	0,010	0,60	0,496	0,15	0,060	-0,45
Ii21r	0,010	0,78	0,208	0,36	0,170	-0,42
Gdi1	0,010	0,47	0,689	0,07	0,035	-0,40
Eif3e	0,010	0,56	0,606	0,10	0,044	-0,45
Nol9	0,010	0,54	0,478	0,14	0,064	-0,40
Gart	0,010	0,48	0,467	0,13	0,067	-0,35
Mthfr	0,010	-0,57	0,389	-0,18	0,086	0,39
Isca1	0,010	-0,74	0,917	-0,03	0,020	0,71
IRX3	0,069	0,26	0,497	-0,10	0,254	0,16

Tabla 2. Listado de los 224 genes que experimentaron cambios en el perfil de expresión génica en los PBMCs de ratas de 25 días como resultado de una restricción calórica materna durante la gestación. Además, se incluye el gen *Ir3* que muestra una pauta de cambios similares, sin alcanzar el umbral de significancia estadística de los anteriores, por su plausibilidad biológica demostrada relacionada con la obesidad. Se incluyen: Símbolo, siendo la abreviatura oficial del gen; ID, el código identificativo de la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI); Nombre oficial y completo del gen en español, y el proceso biológico en el que se encuentra implicado el gen de interés.

Símbolo	ID	Nombre	Proceso biológico
Lrp11	NM_001106217	Proteína relacionada con el receptor de las	Metabolismo (lípidos)

Símbolo	ID	Nombre	Proceso biológico
		lipoproteínas de baja densidad 11	
Gls	NM_001109968	Glutaminasa	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Ubash3b	NM_001191792	Contiene un dominio asociado a la ubiquitina y SH3, B	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Crmp1	NM_012932	Proteína mediadora de la respuesta a la colapsina 1	Sistema nervioso
Gla	NM_001108820	Galactosidasa, alfa	Metabolismo (carbohidratos)
Paox	NM_001106311	Poliamina oxidasa	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Rnf10	NM_001011904	Proteína de dedo de zinc tipo RING 10	Sistema nervioso
Selenbp1	NM_080892	Proteína de unión al selenio 1	Recambio celular
Tmsb4x	NM_031136	Timosina beta 4, ligado a X	Citoesqueleto
Smagp	NM_182817	Glucoproteína pequeña de adhesión celular	Comunicación celular
Diexf	NM_001013986	Homólogo al factor de expansión del órgano digestivo (pez cebra)	Recambio celular
Gabra6	NM_021841	Receptor A del ácido gamma-aminobutírico (GABA), alfa 6	Señalización nerviosa
Fyco1	NM_001106870	Contiene un dominio FYVE y de bobina en espiral 1	Transporte
Fosl1	NM_012953	Antígeno análogo a fos 1	Recambio celular
Bucs1	NM_001108502	Butiril coenzima A sintetasa 1	Metabolismo (lípidos)
Chrnd	NM_019298	Receptor colinérgico, nicotínico, delta	Señalización nerviosa
Cacna1c	ENSRNOT00000009343	Canal de calcio dependiente de voltaje, tipo L, subunidad 1C	Señalización
Slc7a5	NM_017353	Transportador de soluto de la familia 7 (Transportador de aminoácidos de cadena ligera, sistema L) miembro 5	Transporte
Myo3b	NM_001191901	Miosina IIIB	Citoesqueleto
Myt1	NM_001108615	Factor de transcripción de la mielina 1	Sistema nervioso
Aloxe3	NM_001105793	Araquinodato lipooxigenasa 3	Metabolismo (lípidos)
Grm6	NM_022920	Receptor de glutamato, metabotrófico 6	Señalización nerviosa
Itgal	NM_001033998	Integrina alfa L	Maquinaria

Símbolo	ID	Nombre	Proceso biológico
			transcripcional/ traduccional
Prr1	NM_001002850	Protamina 1	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Pcmd2	NM_001107810	Contiene un dominio de la proteína L-isoaspartato (D-aspartato) O-metiltransferasa 2	Comunicación celular
Crtc1	NM_001047115	Coactivador 1 de la transcripción regulado por CREB	Recambio celular
Olr1075	NM_001000421	Receptor olfativo 1075	Sistema inmune
Ctla2a	NM_001109115	Proteína asociada a los linfocitos T citotóxicos 2 alfa	Transporte
Olr1500	NM_001000942	Receptor olfativo 1500	Metabolismo (central)
Txnip	NM_001008767	Proteína que interacciona con la tiorredoxina	Percepción sensorial
Bcap29	NM_001006980	Proteína asociada al receptor de células B, 29	Percepción sensorial
Stk4	NM_001107800	Serina/treonina quinasa 4	Metabolismo (lípidos)
Myc	NM_012603	Oncogén de la mielocitomatosis	Recambio celular
Tsc22d3	NM_031345	Familia del dominio TSC22, miembro 3	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Msh4	NM_001106477	MutS homólogo 4 (de E. coli)	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Zc3h15	NM_001010963	Contiene dedo de zinc tipo CCCH 15	Transporte (kidney)
Uri1	NM_001107507	URI1, chaperona análoga a la prefoldina	Metabolismo (lípidos)
Il10	NM_012854	Interleuquina 10	Sistema inmune
Zfp503	NM_001107250	Proteína de dedo de zinc 503	Sistema inmune
Ldlrap1	NM_001109271	Proteína adaptadora del receptor de lipoproteínas de baja densidad 1	Recambio celular (cell cycle)
Cirh1a	NM_001009640	Cirrosis, autosómica recesiva 1A	Recambio celular
Acp6	NM_001031645	Fosfatasa ácida 6, lisofosfatídica	Metabolismo (lípidos)
Olr1394	NM_001001091	Receptor olfativo 1394	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Osbpl1a	NM_172023	Análogo a la proteína de unión al oxisterol 1A	Percepción sensorial

Símbolo	ID	Nombre	Proceso biológico
Cd2	NM_012830	Molécula Cd2	Señalización
Bcl2	NM_016993	Célula B CLL/ linfoma 2	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Meis3	NM_001108472	Meis homeobox 3	Metabolismo (lípidos)
Serpinf2	NM_001011892	Inhibidor de la peptidasa serpina, subtipo F (alfa-2 antiplasmina, factor derivado del epitelio pigmentario), miembro 2	Citoesqueleto
Pkia	FQ211701	Inhibidor alfa de proteína quinasa (dependiente de AMPc, catalítica)	Señalización
Cd40lg	NM_053353	Ligando CD40	Sangre
Slc9a3r1	NM_021594	Transportador de soluto de la familia 9 (intercambiador de sodio/hidrógeno), miembro 3 regulador 1	Sistema inmune
Bcap31	NM_001004224	Proteína asociada al receptor de células B, 31	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Prmt3	NM_053557	Proteína arginina metiltransferasa 3	Sistema inmune
Ebpl	NM_001108381	Análogo a la proteína de unión al emopamil	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Cd247	NM_170789	Molécula Cd247	Sistema inmune
Wash2	NM_001127390	Homólogo 2 de la familia de proteínas WAS	Maquinaria transcripcional/traduccional
Tgm1	NM_031659	Transglutaminasa 1, polipéptido K	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Rps19	NM_001037346	Proteína ribosomal S19	Citoesqueleto
Uba5	NM_001009669	Enzima activadora del modificador tipo ubiquitina 5	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
RT1-EC2	M10094	RT1 clase Ib, locus EC2	Sistema inmune
RT1-A3	NM_001008830	RT1 clase I, locus A3	Sistema inmune
Mpp5	NM_001108034	Proteína de membrana, palmitoilada 5 (miembro 5 de la subfamilia MAGUK p55)	Sistema nervioso
Pla2g12a	NM_001108565	Fosfolipasa A2, grupo XIIA	Metabolismo (lípidos)
Glt1d1	ENSRNOT00000064526	Contiene un dominio glucosiltransferasa 1	Metabolismo (carbohidratos)
Stau2	NM_001007149	Homólogo 2 de staufer, proteína de unión al ARN (Drosophila)	Sistema nervioso
Olr1602	NM_001000909	Receptor olfativo 1602	Percepción sensorial

Símbolo	ID	Nombre	Proceso biológico
Mtss1	NM_001130563	Supresor de metástasis 1	Recambio celular
Vapb	NM_021847	Proteína B y C asociada a VAMP (proteína de membrana asociada a vesículas)	Transporte
Ppp1r12c	NM_001191946	Proteína fosfatasa 1, subunidad reguladora 12C	Citoesqueleto
Pacs1	NM_134406	Proteína 1 implicada en el ordenamiento del conjunto de fosforina ácida	Transporte
Calr	NM_022399	Calreticulina	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Txlng	ENSRNOT00000006843	Taxilina gamma	Recambio celular
Satb1	NM_001012129	SATB homeobox 1	Maquinaria transcripcional/ traduccional
P4ha2	NM_001108275	Prolil 4-hidroxilasa, polipéptido alfa II	Metabolismo (central)
Olr239	NM_001000211	Receptor olfativo 239	Percepción sensorial
Ifi44l	XM_227820	Análogo a la proteína 44 inducida por interferón	Sistema inmune
Serpin6b	NM_001012214	Inhibidor de la peptidasa de serina (o cisteína), subtipo B, miembro 6b	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Dhx32	NM_001130039	Polipéptido de caja DEAH (Asp-Glu-Ala-His) 32	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Ddx50	NM_001013198	Polipéptido de caja DEAH (Asp-Glu-Ala-Asp) 50	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Zpbp2	NM_001007011	Proteína de unión a la zona pelúcida 2	Otros
Arl5a	ENSRNOT000000009181	Análogo al factor de ribosilación del ADP 5A	Otros
Amotl2	NM_031717	Análogo a la angiomiota 2	Otros
Cyth1	NM_053910	Citohesina 1	Transporte
Nap1l1	NM_053561	Análogo a la proteína de ensamblaje de nucleosomas 1	Recambio celular
Pfkb	L25387	Fosfofructoquinasa, plaquetaria	Metabolismo (carbohidratos)
Lat	NM_030853	Ligador para la activación de las células T	Sistema inmune
Npr1	NM_012613	Receptor del péptido natriurético A / guanilato ciclasa A (receptor del péptido atrionatriurético A)	Señalización

Símbolo	ID	Nombre	Proceso biológico
Hpse	NM_022605	Heparanasa	Metabolismo (carbohidratos)
Slc16a8	NM_031744	Transportador de soluto de la familia 16, miembro 8 (Transportador del ácido carboxílico 3)	Transporte
Ncor1	XM_001077495	Correpresor del receptor nuclear 1	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Dmrtc1a	NM_001025288	Familia C1A análoga a DMRT	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Avil	NM_024401	Advilina	Citoesqueleto
Lcmt1	NM_199405	Leucina carboximetiltransferasa 1	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Amigo1	BC167749	Molécula de adhesión 1 con dominio tipo Ig	Sistema nervioso
Cd99l2	NM_134459	Análogo a la molécula CD99 2	Comunicación celular
Fcar	NM_201992	Receptor de Fc IgA	Sistema inmune
Il15	NM_013129	Interleuquina 15	Sistema inmune
Prtn3	NM_001024264	Proteinasa 3	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Olr107	NM_001000148	Receptor olfativo 107	Percepción sensorial
Cnga1	NM_053497	Canal dependiente de nucleótidos cíclicos alfa 1	Percepción sensorial
Eef2	NM_017245	Factor de elongación de la traducción eucariótica 2	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Zfp638	NM_001107868	Proteína de dedo de zinc 638	Maquinaria transcripcional/ traduccional
B3gnt8	NM_001107492	UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa 9	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Prpsap1	NM_022545	Proteína asociada a la fosforribosil pirofosfato sintetasa 1	Metabolismo (nucleótidos)
Panx1	NM_199397	Pannexina 1	Comunicación celular
Wdr77	NM_001008771	Dominio repetido WD 77	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Gnl1	NM_212500	Análogo a la proteína de unión al nucleótido de guanina	Sistema inmune
Abat	NM_031003	4-aminobutirato aminotransferasa	Señalización nerviosa

Símbolo	ID	Nombre	Proceso biológico
Spo11	NM_001108964	Homólogo de la proteína meiótica SPO11 unida covalentemente a DSB (<i>S. cerevisiae</i>)	Otros
Cd38	NM_013127	Molécula CD38	Señalización
Trmt11	ENSRNOT00000019436	Homólogo de la ARNt metiltransferasa 11 (<i>S. cerevisiae</i>)	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Pgrmc1	NM_021766	Componente de membrana del receptor de progesterona 1	Sistema nervioso
Gar1	NM_001024306	Homólogo de la ribonucleoproteína GAR1 (<i>levadura</i>)	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Nphs1	NM_022628	Nefrosis 1, congénita, tipo Finlandés	Otros
Olr500	NM_001000680	Receptor olfativo 500	Percepción sensorial
Rasa4	XM_002724808	Activador 4 de la proteína p21 RAS	Señalización
Ets1	L20681	Homólogo 1 del oncogén del virus v-ets de la eritoblastosis E26	Recambio celular
Arhgef1	NM_021694	Factor Rho intercambiador de nucleótidos de guanina (GEF) 1	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Steap4	NM_001044265	Miembro 4 de la familia STEAP	Metabolismo (central)
Nt5c3l	NM_001007723	5'-nucleotidasa, citosólica tipo-III	Metabolismo (nucleótidos)
Rps11	NM_031110	Proteína ribosomal S11	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Ftsjd1	NM_001106186	Contiene el dominio FtsJ de la metiltransferasa 1	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Gstp1	NM_012577	Glutation S-transferasa pi 2	Otros
Ppp1r9a	NM_053473	Proteína fosfatasa 1, subunidad reguladora 9A	Señalización nerviosa
Faah	NM_024132	Ácido graso amida hidrolasa	Metabolismo (lípidos)
Stat4	NM_001012226	Transductor de señal y activador de la transcripción 4	Señalización
Lef1	NM_130429	Factor de unión 1 al potenciador linfóide	Recambio celular
Rgs1	NM_019336	Regulador 1 de la señalización por proteína G	Señalización
Slc34a3	NM_139338	Transportador de soluto de la familia 34 (fosfato de	Transporte

Símbolo	ID	Nombre	Proceso biológico
		sodio), miembro 3	
Pdcd4	NM_022265	Muerte celular programada 4	Recambio celular
Prkcq	ENSRNOT00000025901	Proteína quinsa C, teta	Señalización
Paqr5	NM_001014092	Miembro V de la familia de receptores de progesterona y adiponectina	Señalización
Cmtm3	NM_001106164	Proteína 3 que contiene un dominio transmembrana MARVEL análogo a CKLF	Comunicación celular
Coro2b	ENSRNOT00000020951	Coronina, proteína de unión a actina, 2B	Citoesqueleto
Icos	NM_022610	Co-estimulador inducible de células T	Sistema inmune
Bmp8a	NM_001109432	Proteína morfogénica del hueso 8a	Recambio celular
Zfp259	NM_001137646	Proteína de dedo de zinc 259	Recambio celular
Kcnmb4	NM_023960	Canal de potasio de gran conductancia activado por calcio, subfamilia M, miembro beta 4	Transporte
Nipal1	NM_001106003	Contiene un dominio análogo a NIPA 1	Transporte
Pigl	ENSRNOT00000004113	Biosíntesis del anclaje fosfatidilinositol glicano, clase L	Metabolismo (lípidos)
Zfp709	NM_153731	Proteína de dedo de zinc 709	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Commd7	NM_001030029	Contiene un dominio COMM 7	Señalización
Tspan6	NM_001100672	Tetraspanina 6	Señalización
Chpt1	NM_001007750	Colina fosfotransferasa 1	Metabolismo (lípidos)
Ywhaz	NM_013011	Proteína de activación de la tirosina 3-monooxigenasa/triptófano 5-monooxigenasa, polipéptido zeta	Señalización
Ret	NM_001110099	Proto-oncogen ret	Señalización
Gipc3	NM_001109282	Miembro 3 de la familia GIPC que contiene el dominio PDZ	Recambio celular
Rbm3	NM_053696	Motivo de unión al ARN (RNP1, RRM) proteína 3	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Tcf12	NM_013176	Factor de transcripción 12	Maquinaria transcripcional/

Símbolo	ID	Nombre	Proceso biológico
			traduccional
St8sia1	NM_012813	ST8 alfa-N-acetil-neuraminida alfa-2,8-sialiltransferasa 1	Metabolismo (lípidos)
Nlk	NM_001191924	Quinasa análoga a nemo	Señalización
Smyd2	NM_206851	Contiene un dominio MYND y SET 2	Modificaciones epigenéticas
Plcg1	NM_013187	Fosfolipasa C, gamma 1	Señalización
Ctnna1	NM_001106649	Catenina (proteína asociada a la cadherina), análogo alfa 1	Comunicación celular
Dnmt3a	NM_001003958	ADN (citosina-5)-metiltransferasa 3 alfa	Modificaciones epigenéticas
Stk33	ENSRNOT00000019597	Serina/treonina quinasa 33	Citoesqueleto
Mpz1	NM_001007728	Análogo a la proteína de mielina cero 1	Señalización
Noc2l	NM_001033897	Homólogo del complejo nucleolar asociado 2 (S. Cerevisiae)	Maquinaria transcripcional/traduccional
Olr1481	NM_001000527	Receptor olfativo 1481	Percepción sensorial
Aph1a	NM_001014255	Homólogo A anterior farínge defectuoso 1 (C. Cerevisiae)	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Dyrk2	NM_001108100	Tirosina quinasa de especificidad dual regulada por fosforilación	Recambio celular
Pglyrp4	NM_001191708	Proteína de reconocimiento de peptidoglicano 4	Sistema inmune
Cd2ap	NM_181475	Proteína asociada a CD2	Citoesqueleto
Il7r	NM_001106418	Receptor de la interlequina 7	Señalización
Shprh	NM_001107470	Helicasa SNF2 con dominio PHD y RING enlazadora de histona	Recambio celular
Tgm6	ENSRNOT00000009097	Transglutaminasa 6	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Hpcal1	NM_017356	Análogo a la hipocalcina 1	Señalización nerviosa
Itk	NM_001108825	Quinasa de células T inducible por IL2	Sistema inmune
Evl	NM_024147	Análogo a Enah/Vasp	Citoesqueleto
Pafah1b3	NM_053654	Acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas, isoforma 1b, subunidad 3	Sistema nervioso
Cdh19	NM_001009448	Cadherina 19, tipo 2	Comunicación celular
Plscr2	NM_001014094	Fosfolípido escramblasa 2	Sangre
Scnn1b	NM_012648	Canal de sodio, no	Transporte

Símbolo	ID	Nombre	Proceso biológico
		dependiente de voltaje, beta	
Unc13d	NM_138844	Homólogo D de UNC-13 (C. elegans)	Sistema inmune
Ctsw	NM_001024242	Catepsina W	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Nob1	NM_199086	Homólogo 1 de la proteína de unión a NIN1/RPN12 (S. cerevisiae)	Maquinaria transcripcional/traduccional
Pstk	ENSRNOT00000027967	Similar a fosfoeril-ARNt quinasa	Maquinaria transcripcional/traduccional
Upf3b	NM_001135873	Homólogo B del regulador UPF3 de transcritos antisentido (levadura)	Maquinaria transcripcional/traduccional
Tsr2	NM_001115027	Homólogo del TSR2, de acumulación de ARNr 20S (S. cerevisiae)	Maquinaria transcripcional/traduccional
C1galt1	NM_022950	Sintasa central 1, glicoproteína-N-acetilgalactosamina 3-beta-galactosiltransferasa, 1	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Rnf125	NM_001108424	Proteína de dedo de zinc 125	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Olr439	NM_001000281	Receptor olfativo 439	Percepción sensorial
Csnk1g2	NM_023102	Caseína quinasa 1, gamma 2	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Kdm6b	NM_001108829	Desmetilasa específica de lisina 6B	Modificaciones epigenéticas
Camk4	NM_012727	Proteína quinasa IV dependiente de calcio/calmodulina	Señalización
Muc5b	ENSRNOT00000028967	Mucina 5B oligomérica, formadora de gel en el moco	Otros
Camp	CB577971	Péptido antimicrobiano catelicidina	Sistema inmune
Axin2	NM_024355	Axina 2	Señalización
Churc1	NM_001106741	Proteína que contiene el dominio churchill	Sistema nervioso
Ptpn9	NM_001013040	Proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 9	Sangre
Zap70	NM_001012002	Proteína quinasa asociada a la cadena zeta (TCR)	Sistema inmune
Slc18a2	NM_013031	Transportador de soluto de la familia 18 (monoamino vesicular), miembro 2	Transporte
Kcnq4	AF249748	Canal de potasio dependiente de voltaje,	Señalización nerviosa

Símbolo	ID	Nombre	Proceso biológico
		subfamilia similar a KQT, miembro 4	
Tbx3	NM_181638	Caja T 3	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Oxsm	NM_001100508	3-oxoacil-ACP sintasa, mitocondrial	Metabolismo (lípidos)
Phemx	XM_002725757	Expresión pan-hematopoyética	Sangre
Mx1	NM_173096	Resistencia a mixovirus (virus de la gripe) 1	Sistema inmune
Znhit6	NM_001106203	Que contiene dedo de zinc tipo-HIT 6	Maquinaria transcripcional/ traduccional
RGD155 9724	ENSRNOT000000478 82	Similar a la proteína ribosomal 40S S19	Maquinaria transcripcional/ traduccional
RGD156 4300	BC168162	Similar a la fosfoseril-ARNt quinasa	Maquinaria transcripcional/ traduccional
Dgka	NM_080787	Diacilglicerol quinasa, alfa	Señalización
Elane	NM_001106767	Elastasa, expresada en neutrófilos	Sangre
Slc9a9	XM_001064905	Transportador de soluto de la familia 9 (intercambiador de sodio/hidrógeno), isoforma 9	Transporte
Ireb2	NM_022863	Proteína de unión al elemento sensible al hierro 2	Metabolismo (central)
Tcrb	BC091428	Cadena beta del receptor de células T	Sistema inmune
Skap1	NM_173311	Fosfoproteína 1 asociada a la quinasa src	Sistema inmune
Heca	NM_001107514	Homólogo del headcase (Drosophila)	Recambio celular
Adsl	NM_001130503	Adenilosuccinato liasa	Metabolismo (nucleótidos)
Slc12a7	NM_001013144	Transportador de soluto de la familia 12 (Transportadores de potasio/cloruro), miembro 7	Transporte
Gnpnat1	NM_001134757	Glucosamina-fosfato N-acetiltransferasa 1	Metabolismo (carbohidratos)
Sirt5	NM_001004256	Sirtuina 5	Modificaciones epigenéticas
Il21r	NM_001012469	Receptor de la interlequina 21	Señalización
Gdi1	NM_017088	inhibidor de la disociación de GDP 1	Señalización

Símbolo	ID	Nombre	Proceso biológico
Eif3e	NM_001011990	Factor 3 de iniciación de la traducción eucariótica, subunidad E	Maquinaria transcripcional/traducciona
Nol9	ENSRNOT00000013535	Proteína nucleolar 9	Maquinaria transcripcional/traducciona
Gart	BC087644	Fosforibosilglicinamida formiltransferasa	Metabolismo (nucleótidos)
Mthfr	ENSRNOT00000011384	Metileno tetrahidrofolato reductasa (NAD(P)H)	Metabolismo (central)
Isca1	NM_181626	Homólogo a la proteína de andamiaje de centros de hierro-azufre 1 (<i>S. cerevisiae</i>)	Metabolismo (central)
Irx3	NM_001107413	Iroquois homeobox 3	Sistema nervioso (desarrollo neural)
Defa24	NM_001013053	Defensina, alfa, 24	Sistema inmune
Cmya5	XM_001068814	Asociado a la cardiomiopatía 5	Sistema inmune
Trim23	NM_001100637	Contiene motivo tripartito 23	Metabolismo (proteínas/poliaminas)
Dsg2	XM_001054396	Desmogleína 2	Recambio celular
Tph2	NM_173839	Triptófano hidroxilasa 2	Señalización nerviosa
Slpi	NM_053372	Inhibidor de peptidasa de secreción de leucocitos	Sistema inmune

Tabla 3. Grupo de 3 genes utilizados para el establecimiento del riesgo de padecer obesidad u alteraciones relacionadas. Se incluyen: Símbolo, siendo la abreviatura oficial del gen; ID, el código identificativo de la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI); Nombre oficial completo del gen en español.

Símbolo	ID	Nombre
Lrp11	NM_001106217	Proteína relacionada con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad 11
Gls	NM_001109968	Glutaminasa
Ubash3b	NM_001191792	Contiene un dominio asociado a la ubiquitina y SH3, B

Tabla 4. Grupo de 9 genes utilizados para el establecimiento del riesgo de padecer obesidad u alteraciones relacionadas. Se incluyen: Símbolo, siendo la abreviatura oficial del gen; ID, el código identificativo de la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI); Nombre oficial completo del gen en español.

Símbolo	ID	Nombre
Lrp11	NM_001106217	Proteína relacionada con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad 11
Gls	NM_001109968	Glutaminasa
Ubash3b	NM_001191792	Contiene un dominio asociado a la ubiquitina y SH3, B
Crmp1	NM_012932	Proteína mediadora de la respuesta a la colapsina 1
Gla	NM_001108820	Galactosidasa, alfa
Paox	NM_001106311	Poliamina oxidasa
Rnf10	NM_001011904	Proteína de dedo de zinc tipo RING 10
Selenbp1	NM_080892	Proteína de unión al selenio 1
Tmsb4x	NM_031136	Timosina beta 4, ligado a X

Tabla 5. Grupo de 22 genes utilizados para el establecimiento del riesgo de padecer obesidad u alteraciones relacionadas. Se incluyen: Símbolo, siendo la abreviatura oficial del gen; ID, el código identificativo de la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI); Nombre oficial completo del gen en español.

Símbolo	ID	Nombre
Lrp11	NM_001106217	Proteína relacionada con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad 11
Gls	NM_001109968	Glutaminasa
Ubash3b	NM_001191792	Contiene un dominio asociado a la ubiquitina y SH3, B
Crmp1	NM_012932	Proteína mediadora de la respuesta a la colapsina 1
Gla	NM_001108820	Galactosidasa, alfa
Paox	NM_001106311	Poliamina oxidasa
Rnf10	NM_001011904	Proteína de dedo de zinc tipo RING 10
Selenbp1	NM_080892	Proteína de unión al selenio 1
Tmsb4x	NM_031136	Timosina beta 4, ligado a X
Smagp	NM_182817	Glucoproteína pequeña de adhesión celular
Diexf	NM_001013986	Homólogo al factor de expansión del órgano digestivo (pez cebra)
Gabra6	NM_021841	Receptor A del ácido gamma-aminobutírico (GABA), alfa 6
Fyco1	NM_001106870	Contiene un dominio FYVE y de bobina en espiral 1
Fosl1	NM_012953	Antígeno análogo a fos 1
Bucs1	NM_001108502	Butiril coenzima A sintetasa 1
Chrnd	NM_019298	Receptor colinérgico, nicotínico, delta
Cacna1c	ENSRNOT00000009343	Canal de calcio dependiente de voltaje, tipo L, subunidad 1C

Símbolo	ID	Nombre
Slc7a5	NM_017353	Transportador de soluto de la familia 7 (Transportador de aminoácidos de cadena ligera, sistema L) miembro 5
Myo3b	NM_001191901	Miosina IIIB
Myt1	NM_001108615	Factor de transcripción de la mielina 1
Aloxe3	NM_001105793	Araquinodato lipooxigenasa 3
Grm6	NM_022920	Receptor de glutamato, metabotrófico 6

Tabla 6. Grupo de 58 genes utilizados para el establecimiento del riesgo de padecer obesidad u alteraciones relacionadas. Se incluyen: Símbolo, siendo la abreviatura oficial del gen; ID, el código identificativo de la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI); Nombre oficial completo del gen en español.

Símbolo	ID	Nombre
Lrp11	NM_001106217	Proteína relacionada con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad 11
Gls	NM_001109968	Glutaminasa
Ubash3b	NM_001191792	Contiene un dominio asociado a la ubiquitina y SH3, B
Crmp1	NM_012932	Proteína mediadora de la respuesta a la colapsina 1
Gla	NM_001108820	Galactosidasa, alfa
Paox	NM_001106311	Poliamina oxidasa
Rnf10	NM_001011904	Proteína de dedo de zinc tipo RING 10
Selenbp1	NM_080892	Proteína de unión al selenio 1
Tmsb4x	NM_031136	Timosina beta 4, ligado a X
Smagp	NM_182817	Glucoproteína pequeña de adhesión celular
Diexf	NM_001013986	Homólogo al factor de expansión del órgano digestivo (pez cebra)
Gabra6	NM_021841	Receptor A del ácido gamma-aminobutírico (GABA), alfa 6
Fyco1	NM_001106870	Contiene un dominio FYVE y de bobina en espiral 1
Fosl1	NM_012953	Antígeno análogo a fos 1
Bucs1	NM_001108502	Butiril coenzima A sintetasa 1
Chrnd	NM_019298	Receptor colinérgico, nicotínico, delta
Cacna1c	ENSRNOT00000009343	Canal de calcio dependiente de voltaje, tipo L, subunidad 1C
Slc7a5	NM_017353	Transportador de soluto de la familia 7 (Transportador de aminoácidos de cadena ligera, sistema L) miembro 5
Myo3b	NM_001191901	Miosina IIIB

Símbolo	ID	Nombre
Myt1	NM_001108615	Factor de transcripción de la mielina 1
Aloxe3	NM_001105793	Araquinodato lipooxigenasa 3
Grm6	NM_022920	Receptor de glutamato, metabotrófico 6
Itgal	NM_001033998	Integrina alfa L
Prr1	NM_001002850	Protamina 1
Pcmt2	NM_001107810	Contiene un dominio de la proteína L-isoaspartato (D-aspartato) O-metiltransferasa 2
Crtc1	NM_001047115	Coactivador 1 de la transcripción regulado por CREB
Olr1075	NM_001000421	Receptor olfativo 1075
Ctla2a	NM_001109115	Proteína asociada a los linfocitos T citotóxicos 2 alfa
Olr1500	NM_001000942	Receptor olfativo 1500
Txnip	NM_001008767	Proteína que interacciona con la tiorredoxina
Bcap29	NM_001006980	Proteína asociada al receptor de células B, 29
Stk4	NM_001107800	Serina/treonina quinasa 4
Myc	NM_012603	Oncogén de la mielocitomatosis
Tsc22d3	NM_031345	Familia del dominio TSC22, miembro 3
Msh4	NM_001106477	MutS homólogo 4 (de E. coli)
Zc3h15	NM_001010963	Contiene dedo de zinc tipo CCCH 15
Uri1	NM_001107507	URI1, chaperona análoga a la prefoldina
Il10	NM_012854	Interleuquina 10
Zfp503	NM_001107250	Proteína de dedo de zinc 503
Ldlrap1	NM_001109271	Proteína adaptadora del receptor de lipoproteínas de baja densidad 1
Cirh1a	NM_001009640	Cirrosis, autosómica recesiva 1A
Acp6	NM_001031645	Fosfatasa ácida 6, lisofosfatídica
Olr1394	NM_001001091	Receptor olfativo 1394
Osbpl1a	NM_172023	Análogo a la proteína de unión al oxisterol 1A
Cd2	NM_012830	Molécula Cd2
Bcl2	NM_016993	Célula B CLL/ linfoma 2
Meis3	NM_001108472	Meis homeobox 3
Serpinf2	NM_001011892	Inhibidor de la peptidasa serpina, subtipo F (alfa-2 antiplasmina, factor derivado del epitelio pigmentario), miembro 2
Pkia	FQ211701	Inhibidor alfa de proteína quinasa (dependiente de AMPc, catalítica)
Cd40lg	NM_053353	Ligando CD40
Slc9a3r1	NM_021594	Transportador de soluto de la familia 9 (intercambiador de sodio/hidrógeno), miembro 3 regulador 1
Bcap31	NM_001004224	Proteína asociada al receptor de células B, 31
Prmt3	NM_053557	Proteína arginina metiltransferasa 3

Símbolo	ID	Nombre
Ebpl	NM_001108381	Análogo a la proteína de unión al emopamil
Cd247	NM_170789	Molécula Cd247
Wash2	NM_001127390	Homólogo 2 de la familia de proteínas WAS
Tgm1	NM_031659	Transglutaminasa 1, polipéptido K
Rps19	NM_001037346	Proteína ribosomal S19

Tabla 7. Grupo de los 161 genes restantes utilizados para el establecimiento del riesgo de padecer obesidad u alteraciones relacionadas. Se incluyen: Símbolo, siendo la abreviatura oficial del gen; ID, el código identificativo de la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI); Nombre oficial completo del gen en español.

Símbolo	ID	Nombre
Uba5	NM_001009669	Enzima activadora del modificador tipo ubiquitina 5
RT1-EC2	M10094	RT1 clase Ib, locus EC2
RT1-A3	NM_001008830	RT1 clase I, locus A3
Mpp5	NM_001108034	Proteína de membrana, palmitoilada 5 (miembro 5 de la subfamilia MAGUK p55)
Pla2g12a	NM_001108565	Fosfolipasa A2, grupo XIA
Glt1d1	ENSRNOT00000064526	Contiene un dominio glucosiltransferasa 1
Stau2	NM_001007149	Homologo 2 de staufer, proteína de unión al ARN (<i>Drosophila</i>)
Olr1602	NM_001000909	Receptor olfativo 1602
Mtss1	NM_001130563	Supresor de metástasis 1
Vapb	NM_021847	Proteína B y C asociada a VAMP (proteína de membrana asociada a vesículas)
Ppp1r12c	NM_001191946	Proteína fosfatasa 1, subunidad reguladora 12C
Pacs1	NM_134406	Proteína 1 implicada en el ordenamiento del conjunto de fosforina ácida
Calr	NM_022399	Calreticulina
Txlng	ENSRNOT00000006843	Taxilina gamma
Satb1	NM_001012129	SATB homeobox 1
P4ha2	NM_001108275	Proil 4-hidroxilasa, polipéptido alfa II
Olr239	NM_001000211	Receptor olfativo 239
Ifi44l	XM_227820	Análogo a la proteína 44 inducida por interferón
Serpnb6b	NM_001012214	Inhibidor de la peptidasa de serina (o cisteína), subtipo B, miembro 6b
Dhx32	NM_001130039	Polipéptido de caja DEAH (Asp-Glu-Ala-His) 32

Símbolo	ID	Nombre
Ddx50	NM_001013198	Polipéptido de caja DEAH (Asp-Glu-Ala-Asp) 50
Zpbp2	NM_001007011	Proteína de unión a la zona pelúcida 2
Arl5a	ENSRNOT00000009181	Análogo al factor de ribosilación del ADP 5A
Amotl2	NM_031717	Análogo a la angiomiocina 2
Cyth1	NM_053910	Citohesina 1
Nap1l1	NM_053561	Análogo a la proteína de ensamblaje de nucleosomas 1
Pfkb	L25387	Fosfofructoquinasa, plaquetaria
Lat	NM_030853	Ligador para la activación de las células T
Npr1	NM_012613	Receptor del péptido natriurético A / guanilato ciclasa A (receptor del péptido atrionatriurético A)
Hpse	NM_022605	Heparanasa
Slc16a8	NM_031744	Transportador de soluto de la familia 16, miembro 8 (Transportador del ácido carboxílico 3)
Ncor1	XM_001077495	Correpresor del receptor nuclear 1
Dmrtc1a	NM_001025288	Familia C1A análoga a DMRT
Avil	NM_024401	Advilina
Lcmt1	NM_199405	Leucina carboximetiltransferasa 1
Amigo1	BC167749	Molécula de adhesión 1 con dominio tipo Ig
Cd99l2	NM_134459	Análogo a la molécula CD99 2
Fcar	NM_201992	Receptor de Fc IgA
Il15	NM_013129	Interleuquina 15
Prtn3	NM_001024264	Proteína 3
Olr107	NM_001000148	Receptor olfativo 107
Cnga1	NM_053497	Canal dependiente de nucleótidos cíclicos alfa 1
Eef2	NM_017245	Factor de elongación de la traducción eucariótica 2
Zfp638	NM_001107868	Proteína de dedo de zinc 638
B3gnt8	NM_001107492	UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa 9
Prpsap1	NM_022545	Proteína asociada a la fosforribosil pirofosfato sintetasa 1
Panx1	NM_199397	Pannexina 1
Wdr77	NM_001008771	Dominio repetido WD 77
Gnl1	NM_212500	Análogo a la proteína de unión al nucleótido de guanina
Abat	NM_031003	4-aminobutirato aminotransferasa
Spo11	NM_001108964	Homólogo de la proteína meiótica SPO11 unida covalentemente a DSB (<i>S. cerevisiae</i>)
Cd38	NM_013127	Molécula CD38
Trmt11	ENSRNOT00000019436	Homólogo de la ARNt metiltransferasa 11 (<i>S. cerevisiae</i>)
Pgrmc1	NM_021766	Componente de membrana del receptor de

Símbolo	ID	Nombre
		progesterona 1
Gar1	NM_001024306	Homólogo de la ribonucleoproteína GAR1 (levadura)
Nphs1	NM_022628	Nefrosis 1, congénita, tipo Finlandés
Olr500	NM_001000680	Receptor olfativo 500
Rasa4	XM_002724808	Activador 4 de la proteína p21 RAS
Ets1	L20681	Homólogo 1 del oncogén del virus v-ets de la eritoblastosis E26
Arhgef1	NM_021694	Factor Rho intercambiador de nucleótidos de guanina (GEF) 1
Steap4	NM_001044265	Miembro 4 de la familia STEAP
Nt5c3l	NM_001007723	5'-nucleotidasa, citosólica tipo-III
Rps11	NM_031110	Proteína ribosomal S11
Ftsjd1	NM_001106186	Contiene el dominio FtsJ de la metiltransferasa 1
Gstp1	NM_012577	Glutation S-transferasa pi 2
Ppp1r9a	NM_053473	Proteína fosfatasa 1, subunidad reguladora 9A
Faah	NM_024132	Ácido graso amida hidrolasa
Stat4	NM_001012226	Transductor de señal y activador de la transcripción 4
Lef1	NM_130429	Factor de unión 1 al potenciador linfoide
Rgs1	NM_019336	Regulador 1 de la señalización por proteína G
Slc34a3	NM_139338	Transportador de soluto de la familia 34 (fosfato de sodio), miembro 3
Pdcd4	NM_022265	Muerte celular programada 4
Prkcq	ENSRNOT00000025901	Proteína quinsa C, teta
Paqr5	NM_001014092	Miembro V de la familia de receptores de progesterona y adiponectina
Cmtm3	NM_001106164	Proteína 3 que contiene un dominio transmembrana MARVEL análogo a CKLF
Coro2b	ENSRNOT00000020951	Coronina, proteína de unión a actina, 2B
Icos	NM_022610	Co-estimulador inducible de células T
Bmp8a	NM_001109432	Proteína morfogénica del hueso 8a
Zfp259	NM_001137646	Proteína de dedo de zinc 259
Kcnmb4	NM_023960	Canal de potasio de gran conductancia activado por calcio, subfamilia M, miembro beta 4
Nipa1	NM_001106003	Contiene un dominio análogo a NIPA 1
Pigl	ENSRNOT00000004113	Biosíntesis del anclaje fosfatidilinositol glicano, clase L
Zfp709	NM_153731	Proteína de dedo de zinc 709
Commd7	NM_001030029	Contiene un dominio COMM 7
Tspan6	NM_001100672	Tetraspanina 6
Chpt1	NM_001007750	Colina fosfotransferasa 1

Símbolo	ID	Nombre
Ywhaz	NM_013011	Proteína de activación de la tirosina 3-monooxigenasa/triptofano 5-monooxigenasa, polipéptido zeta
Ret	NM_001110099	Proto-oncogen ret
Gipc3	NM_001109282	Miembro 3 de la familia GIPC que contiene el dominio PDZ
Rbm3	NM_053696	Motivo de unión al ARN (RNP1, RRM) proteína 3
Tcf12	NM_013176	Factor de transcripción 12
St8sia1	NM_012813	ST8 alfa-N-acetil-neuraminida alfa-2,8-sialiltransferasa 1
Nlk	NM_001191924	Quinasa análoga a nemo
Smyd2	NM_206851	Contiene un dominio MYND y SET 2
Plcg1	NM_013187	Fosfolipasa C, gamma 1
Ctnn1	NM_001106649	Catenina (proteína asociada a la cadherina), análogo alfa 1
Dnmt3a	NM_001003958	ADN (citosina-5-)-metiltransferasa 3 alfa
Stk33	ENSRNOT00000019597	Serina/treonina quinasa 33
Mpzl1	NM_001007728	Análogo a la proteína de mielina cero 1
Noc2l	NM_001033897	Homólogo del complejo nucleolar asociado 2 (S. Cerevisiae)
Olr1481	NM_001000527	Receptor olfativo 1481
Aph1a	NM_001014255	Homólogo A anterior farínge defectuoso 1 (C. Cerevisiae)
Dyrk2	NM_001108100	Tirosina quinasa de especificidad dual regulada por fosforilación
Pglyrp4	NM_001191708	Proteína de reconocimiento de peptidoglicano 4
Cd2ap	NM_181475	Proteína asociada a CD2
Il7r	NM_001106418	Receptor de la interlequina 7
Shprh	NM_001107470	Helicasa SNF2 con dominio PHD y RING enlazadora de histona
Tgm6	ENSRNOT00000009097	Transglutaminasa 6
Hpcal1	NM_017356	Análogo a la hipocalcina 1
Itk	NM_001108825	Quinasa de células T inducible por IL2
Evl	NM_024147	Análogo a Enah/Vasp
Pafah1b3	NM_053654	Acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas, isoforma 1b, subunidad 3
Cdh19	NM_001009448	Cadherina 19, tipo 2
Plscr2	NM_001014094	Fosfolípido escramblasa 2
Scnn1b	NM_012648	Canal de sodio, no dependiente de voltaje, beta
Unc13d	NM_138844	Homólogo D de UNC-13 (C. elegans)
Ctsw	NM_001024242	Catepsina W
Nob1	NM_199086	Homólogo 1 de la proteína de unión a NIN1/RPN12

Símbolo	ID	Nombre
		(S. cerevisiae)
Pstk	ENSRNOT00000027967	Similar a fosfoferil-ARNt quinasa
Upf3b	NM_001135873	Homólogo B del regulador UPF3 de transcritos antisentido (levadura)
Tsr2	NM_001115027	Homólogo del TSR2, de acumulación de ARNr 20S (S. cerevisiae)
C1galt1	NM_022950	Sintasa central 1, glicoproteína-N-acetilgalactosamina 3-beta-galactosiltransferasa, 1
Rnf125	NM_001108424	Proteína de dedo de zinc 125
Olr439	NM_001000281	Receptor olfativo 439
Csnk1g2	NM_023102	Caseína quinasa 1, gamma 2
Kdm6b	NM_001108829	Desmetilasa específica de lisina 6B
Camk4	NM_012727	Proteína quinasa IV dependiente de calcio/calmodulina
Muc5b	ENSRNOT00000028967	Mucina 5B oligomérica, formadora de gel en el moco
Camp	CB577971	Péptido antimicrobiano catelicidina
Axin2	NM_024355	Axina 2
Churc1	NM_001106741	Proteína que contiene el dominio churchill
Ptpn9	NM_001013040	Proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 9
Zap70	NM_001012002	Proteína quinasa asociada a la cadena zeta (TCR)
Slc18a2	NM_013031	Transportador de soluto de la familia 18 (monoamino vesicular), miembro 2
Kcnq4	AF249748	Canal de potasio dependiente de voltaje, subfamilia similar a KQT, miembro 4
Tbx3	NM_181638	Caja T 3
Oxsm	NM_001100508	3-oxoacil-ACP sintasa, mitocondrial
Phemx	XM_002725757	Expresión pan-hematopoyética
Mx1	NM_173096	Resistencia a mixovirus (virus de la gripe) 1
Znhit6	NM_001106203	Que contiene dedo de zinc tipo-HIT 6
RGD1559724	ENSRNOT00000047882	Similar a la proteína ribosomal 40S S19
RGD1564300	BC168162	Similar a la fosfoferil-ARNt quinasa
Dgka	NM_080787	Diacylglicerol quinasa, alfa
Elane	NM_001106767	Elastasa, expresada en neutrófilos
Slc9a9	XM_001064905	Transportador de soluto de la familia 9 (intercambiador de sodio/hidrógeno), isoforma 9
Ireb2	NM_022863	Proteína de unión al elemento sensible al hierro 2
Tcrb	BC091428	Cadena beta del receptor de células T
Skap1	NM_173311	Fosfoproteína 1 asociada a la quinasa src
Heca	NM_001107514	Homólogo del headcase (Drosophila)
Adsl	NM_001130503	Adenilosuccinato liasa

Símbolo	ID	Nombre
Slc12a7	NM_001013144	Transportador de soluto de la familia 12 (Transportadores de potasio/cloruro), miembro 7
Gnpnat1	NM_001134757	Glucosamina-fosfato N-acetiltransferasa 1
Sirt5	NM_001004256	Sirtuina 5
Il21r	NM_001012469	Receptor de la interlequina 21
Gdi1	NM_017088	inhibidor de la disociación de GDP 1
Eif3e	NM_001011990	Factor 3 de iniciación de la traducción eucariótica, subunidad E
Nol9	ENSRNOT00000013535	Proteína nucleolar 9
Gart	BC087644	Fosforibosilglicinamida formiltransferasa
Mthfr	ENSRNOT00000011384	Metileno tetrahidrofolato reductasa (NAD(P)H)
Isca1	NM_181626	Homólogo a la proteína de andamiaje de centros de hierro-azufre 1 (<i>S. cerevisiae</i>)
Irx3	NM_001107413	Iroquois homeobox 3

REIVINDICACIONES

1. Método de obtención de datos útiles para la predicción y/o la prevención de sobrepeso, obesidad y/o sus complicaciones que comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión del gen Lrp11 en una muestra biológica aislada de un sujeto.
5
2. Método según la reivindicación 1 donde además se detecta y/o cuantifica un producto de expresión del gen Gls y/o Ubash3b.
- 10 3. Método según la reivindicación 2 donde se detecta y/o cuantifica los genes Lrp11, Gls y Ubash3b.
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde además se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x, o cualquiera de sus combinaciones.
15
5. Método según la reivindicación 4 donde se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Gls, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x.
20
6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5 que además comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6, o cualquiera de sus combinaciones.
25
7. Método según la reivindicación 6 donde se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Gls, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6.
30
8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6 que además comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los

- genes que se seleccionan de la lista que comprende: Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y
- 5 Rps19, o cualquiera de sus combinaciones.
9. Método según la reivindicación 8 donde se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5,
- 10 Myo3b, Myt1, Aloxe3, Grm6, Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19.
- 15 10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9 que además comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende los genes descritos en la tabla 7.
- 20 11. Método según la reivindicación 10 donde se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes descritos en la tabla 1.
12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde las complicaciones se seleccionan de la lista que comprende: diabetes tipo 2, resistencia a la insulina,
- 25 resistencia a la leptina, hiperfagia, dislipemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, hígado graso, hipertensión, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño, cáncer, artritis, artrosis y complicaciones psiquiátricas.
- 30 13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde el producto de expresión es ARNm.
14. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde la muestra biológica se selecciona de la lista que comprende sangre, sangre periférica, sangre
- 35 cardíaca, sangre de cordón umbilical suero, saliva, orina y linfa.

15. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde el sujeto es un neonato.
- 5 16. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde el sujeto es un humano.
17. Método *in vitro* para la predicción y/o la prevención de sobrepeso, obesidad y/o sus complicaciones en un sujeto que comprende:
- 10 a. la detección y/o cuantificación de un producto de expresión del gen Lrp11 en una muestra biológica aislada de un sujeto;
- b. la asociación de la detección de una alteración significativa de la expresión a un mal pronóstico.
18. Método *in vitro* según la reivindicación 17 donde además en la etapa a) se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de Gls y/o Ubash3b; y en la etapa b) la alteración de la expresión de dichos genes se asocian con un mal pronóstico.
- 15 19. Método *in vitro* según la reivindicación 18 donde en la etapa a) se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de Lrp11, Gls y Ubash3b; y en la etapa b) la alteración de la expresión de dichos genes se asocian con un mal pronóstico.
- 20 20. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19 donde además en la etapa a) se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x, o cualquiera de sus combinaciones y en la etapa b) la alteración de la expresión de dichos genes se asocian con un mal pronóstico.
- 25 21. Método *in vitro* según la reivindicación 20 donde los genes detectados y/o cuantificados y cuya alteración de la expresión se asocia con un mal pronóstico son Lrp11, Gls, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x.
- 30 22. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 20 o 21 donde además en la etapa a) se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6, o
- 35

cualquiera de sus combinaciones y en la etapa b) la alteración de la expresión de dichos genes se asocian con un mal pronóstico.

23. Método *in vitro* según la reivindicación 22 donde los genes detectados y/o
5 cuantificados y cuya alteración de la expresión se asocia con un mal pronóstico son Lrp11, Gls, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6.
- 10 24. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 22 o 23 donde además en la etapa a) se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2,
15 Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19, o cualquiera de sus combinaciones y en la etapa b) la alteración de la expresión de dichos genes se asocian con un mal pronóstico.
- 20 25. Método *in vitro* según la reivindicación 24 donde los genes detectados y/o cuantificados y cuya alteración de la expresión se asocia con un mal pronóstico son: Lrp11, Gls, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3, Grm6, Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a,
25 Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19.
- 30 26. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 24 o 25 donde además en la etapa a) se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende los genes descritos en la tabla 7 y en la etapa b) la alteración en la expresión de dichos genes se asocian con un mal pronóstico.
- 35 27. Método *in vitro* según la reivindicación 26 donde en el paso a) se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes descritos en la tabla 1 y en la

etapa b) una alteración en la expresión de dichos genes se asocia con un mal pronóstico.

- 5 28. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27 donde las complicaciones se seleccionan de la lista que comprende: diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, hiperfagia, dislipemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, hígado graso, hipertensión, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño, cáncer, artritis, artrosis, y complicaciones psiquiátricas .
- 10 29. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 28 donde el producto de expresión es ARNm.
- 15 30. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 29 donde la muestra biológica se selecciona de la lista que comprende sangre, sangre periférica, sangre cardíaca, sangre de cordón umbilical, saliva, orina y linfa.
- 20 31. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 30 donde el sujeto es un neonato.
32. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 31 donde el sujeto es un humano.
- 25 33. Método *in vitro* para diseñar un tratamiento individualizado para un sujeto que comprende detectar y/o cuantificar el producto de expresión del gen Lrp11 en una muestra biológica; en el que la alteración de la expresión es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.
- 30 34. Método *in vitro* según la reivindicación 33 donde además se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Gls y/o Ubash3b y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.
- 35 35. Método *in vitro* según la reivindicación 34 donde se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Gls y Ubash3b y donde la alteración de

la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

5 36. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35 donde además se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x, o cualquiera de sus combinaciones y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

10

37. Método *in vitro* según la reivindicación 36 donde se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

15

38. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 36 o 37 que además comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6, o cualquiera de sus combinaciones y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

20

25 39. Método *in vitro* según la reivindicación 38 donde se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6 y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

30

40. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 38 o 39 que además comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394,

35

Osbp1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19, o cualquiera de sus combinaciones y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

5

41. Método *in vitro* según la reivindicación 40 donde se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3, Grm6, Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbp1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19 y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

10

15

42. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 40 o 41 que además comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende los genes descritos en la tabla 7 y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

20

43. Método *in vitro* según la reivindicación 39 donde se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes descritos en la tabla 1 y donde la alteración de la expresión de dichos genes es indicativa de que el tratamiento a administrar es leptina o una composición que comprende leptina.

25

44. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 43 donde la composición que comprende leptina es leche materna.

30

45. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 44 donde las complicaciones se seleccionan de la lista que comprende: diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, hiperfagia, dislipemia hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, hígado graso, hipertensión, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño, cáncer, artritis, artrosis y complicaciones psiquiátricas.

35

46. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 45 donde el producto de expresión es ARNm.
- 5 47. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 46 donde la muestra biológica se selecciona de la lista que comprende sangre, sangre periférica, sangre cardíaca, sangre de cordón umbilical, saliva, orina y linfa.
48. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 47 donde el sujeto es
10 un neonato.
49. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 48 donde el sujeto es un humano.
- 15 50. Método *in vitro* de evaluación de la efectividad de un tratamiento con leptina o con una composición que comprende leptina que comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión del gene Lrp11 en una muestra biológica aislada de un sujeto que ha recibido dicho tratamiento.
- 20 51. Método *in vitro* según la reivindicación 50 donde además se detecta y/o cuantifica el producto de expresión de los genes Gls y/o Ubash3b.
52. Método *in vitro* según la reivindicación 51 donde se detecta y/o cuantifica el producto de expresión de los genes Lrp11, Gls y Ubash3b.
- 25 53. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52 donde además se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x, o cualquiera de sus combinaciones.
- 30 54. Método *in vitro* según la reivindicación 53 donde se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Gls, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x.
- 35 55. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 50 a 54 que además comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al

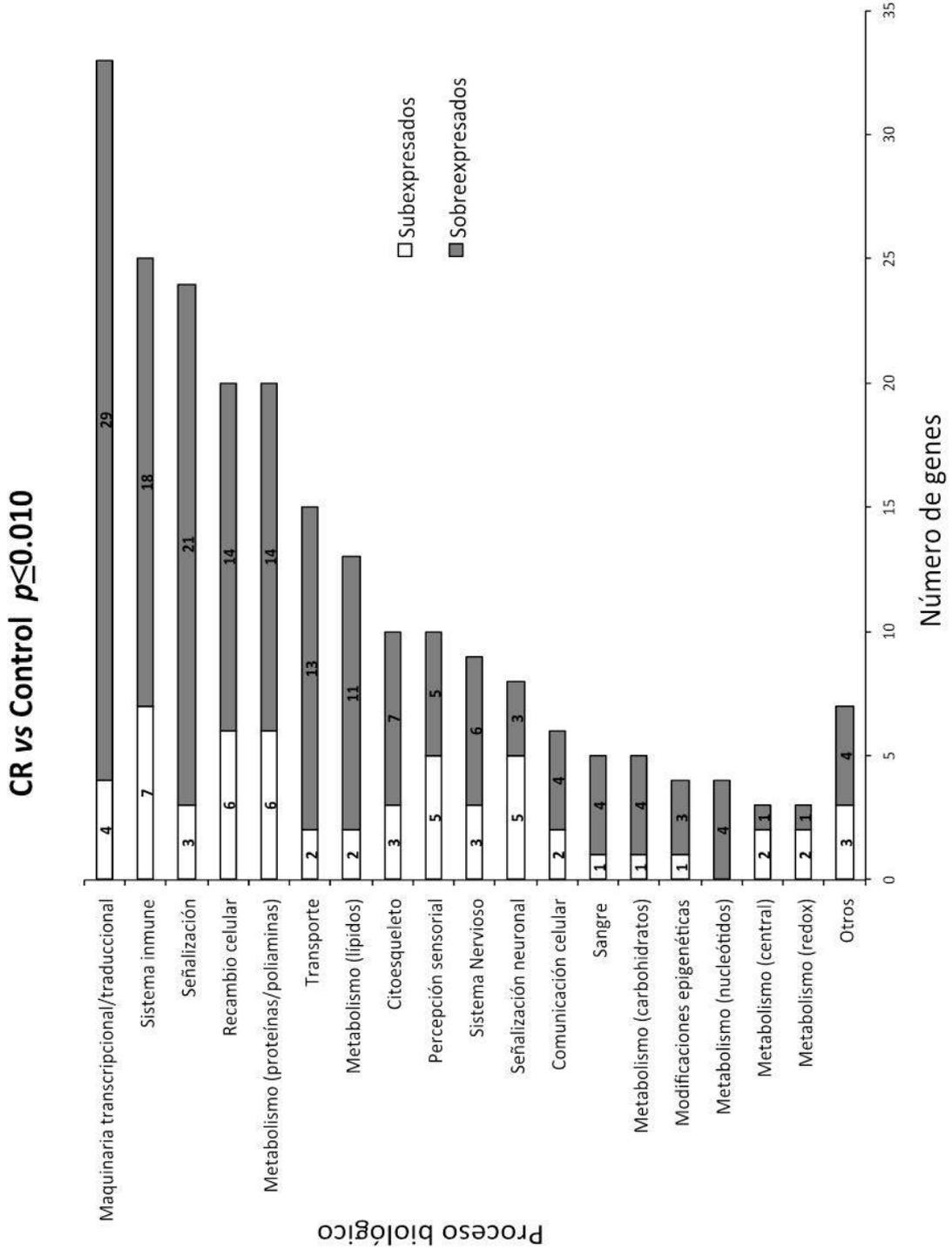
menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6, o cualquiera de sus combinaciones.

- 5 56. Método *in vitro* según la reivindicación 55 donde se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6.
- 10 57. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 55 o 56 que además comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende: Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, 15 Osbp1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19, o cualquiera de sus combinaciones.
58. Método *in vitro* según la reivindicación 57 donde se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, 20 Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3, Grm6, Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctla2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbp1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y 25 Rps19.
59. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 57 o 58 que además comprende la detección y/o cuantificación de un producto de expresión de al menos uno de los genes que se seleccionan de la lista que comprende los genes 30 descritos en la tabla 7.
60. Método *in vitro* según la reivindicación 59 donde se detecta y/o cuantifica un producto de expresión de los genes descritos en la tabla 1.
- 35 61. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 50 a 60 donde el producto de expresión es ARNm.

62. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 50 a 61 donde la muestra biológica se selecciona de la lista que comprende sangre, sangre periférica, sangre cardíaca, sangre de cordón umbilical, saliva, orina y linfa.
- 5
63. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 50 a 62 donde el sujeto es un neonato.
64. Método *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 50 a 63 donde el sujeto es un humano.
- 10
65. Uso del producto de expresión del gen Lrp11 como biomarcador para la predicción y/o la prevención de sobrepeso, obesidad y/o sus complicaciones en un sujeto.
- 15
66. Uso según la reivindicación 65 que además comprende el uso del producto de expresión de los genes Gls y/o Ubash3b.
67. Uso según la reivindicación 66 donde los genes son Lrp11, Gls y Ubash3b
- 20
68. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 65 a 67 donde además los genes se seleccionan de la lista Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x, o cualquiera de sus combinaciones.
69. Uso según la reivindicación 68 donde los genes son: Lrp11, Gls, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1 y Tmsb4x.
- 25
70. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 68 o 69 donde además los genes se seleccionan de la lista que comprende: Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fos11, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6, o cualquiera de sus combinaciones.
- 30
71. Uso según la reivindicación 70 donde los genes son Lrp11, Gls, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gabra6, Fyco1, Fos11, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3 y Grm6.
- 35

72. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 70 o 71 donde además los genes se seleccionan de la lista que comprende: Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctl2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19, o cualquiera de sus combinaciones.
73. Uso según la reivindicación 72 donde los genes son Lrp11, Glis, Ubash3b, Crmp1, Gla, Paox, Rnf10, Selenbp1, Tmsb4x, Smagp, Diexf, Gbra6, Fyco1, Fosl1, Bucs1, Chrnd, Cacna1c, Slc7a5, Myo3b, Myt1, Aloxe3, Grm6, Itgal, Prm1, Pcmt2, Crtc1, Olr1075, Ctl2a, Olr1500, Txnip, Bcap29, Stk4, Myc, Tsc22d3, Msh4, Zc3h15, Uri1, Il10, Zfp503, Ldlrap1, Cirh1a, Acp6, Olr1394, Osbpl1a, Cd2, Bcl2, Meis3, Serpinf2, Pkia, Cd40lg, Slc9a3r1, Bcap31, Prmt3, Ebpl, Cd247, Wash2, Tgm1 y Rps19.
74. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 72 o 73 que además comprende los genes descritos en la tabla 7.
75. Uso según la reivindicación 74 donde además comprende los genes descritos en la tabla 1.
76. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 65 a 75 donde el producto de expresión es ARNm.
77. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 65 a 76 donde las complicaciones se seleccionan de la lista que comprende: diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, hiperfagia, dislipemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, hígado graso, hipertensión, enfermedad cardiovascular, apnea obstructiva del sueño, cáncer, artritis, artrosis, y complicaciones psiquiátricas.
78. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 65 a 77 donde el sujeto es un neonato.
79. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 65 a 78 donde el sujeto es un humano.

FIG. 1





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ②① N.º solicitud: 201430428
②② Fecha de presentación de la solicitud: 26.03.2014
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **G01N33/68** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	LINDER K. et al. Differentially expressed genes in visceral or subcutaneous adipose tissue of obese men and women. <i>Journal of Lipid Research</i> . 2004. Vol. 45, páginas: 148-154, todo el documento.	1-97
A	TERRA X. et al. FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2011. Vol. 164, páginas: 539-547, todo el documento.	1-97
A	LAHIRY P. et al. <i>APOC1 T45S</i> polymorphism is associated with reduced obesity indices and lower plasma concentrations of leptin and apolipoprotein C-I in aboriginal Canadians. <i>Journal of Lipid Research</i> . 2010. Vol. 51, páginas: 843-848, página 843, resumen.	1-97
A	WO 2011117084 A1 (CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE [IT/IT]) 29.09.2011, página1, línea 1 – página 3, línea 3.	1-97

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
20.11.2014

Examinador
M. D. García Grávalos

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

G01N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, USPTO PATENT DATABASE, JPO PATENT DATABASE, PUBMED, GOOGLE PATENTS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 20.11.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-97	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-97	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	LINDER K. et al. Journal of Lipid Research. 2004. Vol. 45, páginas: 148-154.	2004
D02	TERRA X. et al. European Journal of Endocrinology. 2011. Vol. 164, páginas: 539-547.	2011
D03	LAHIRY P. et al. Journal of Lipid Research. 2010. Vol. 51, páginas: 843-848.	2010
D04	WO 2011117084 A1	29.09.2011

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud divulga un método para predicción y/o prevención de padecer sobrepeso, obesidad y posibles alteraciones asociadas mediante la detección de los productos de expresión del gen *Lrp11*, solo o combinado con determinados genes. Se refiere también al uso de los productos de expresión del gen *Lrp11* y los asociados en la presente invención como biomarcadores para tales patologías (reivindicaciones 1-79).

El documento D01 divulga un estudio relacionado con la diferente expresión de ciertos genes en muestras de tejido visceral o adiposo subcutáneo en hombres y mujeres obesos (ver todo el documento).

El documento D02 divulga la proteína FABP4 como biomarcador de adiposidad y del síndrome metabólico en mujeres que padecen obesidad mórbida (ver todo el documento).

El documento D03 divulga el polimorfismo *APOC1 T45S* como marcador de obesidad en humanos. Un estudio realizado en una población de aborígenes de Canadá muestra que la presencia de este polimorfismo en un sujeto es indicativo de reducción de la obesidad y disminución de los niveles de leptina y de apolipoproteína C-I en plasma (ver página 843, resumen).

El documento D04 divulga un método de diagnóstico y/o tratamiento de obesidad y/o síndrome metabólico, basado en la detección de auto-anticuerpos frente a antígenos expresados en el tejido adiposo (ver página 1, línea 1 - página 3, línea 3).

1. NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 6.1 y Art. 8.1 LP 11/1986)

El objeto técnico de la presente solicitud de invención es un método para predicción y/o prevención de padecer sobrepeso, obesidad y posibles alteraciones asociadas mediante la detección de los productos de expresión del gen *Lrp11*, solo o combinado con determinados genes. Se refiere también al uso de los productos de expresión del gen *Lrp11* y los asociados en la presente invención como biomarcadores para tales patologías.

1.1. REIVINDICACIONES 1-79

No se ha encontrado ningún documento en el estado de la técnica que divulgue el gen *Lrp11* como marcador genético para predicción y/o prevención de padecer sobrepeso, obesidad y posibles alteraciones asociadas.

En consecuencia, las reivindicaciones 1-97 cumplen con los requisitos de novedad y de actividad inventiva (Art. 6.1 y Art. 8.1 LP11/1986).

Aunque los documentos D01 - D04 anticipan biomarcadores para obesidad y alteraciones asociadas, éstos no guardan relación con el marcador reivindicado por lo que se considera que estos documentos se refieren al estado de la técnica y no son relevantes en relación a la novedad y actividad inventiva del objeto de la invención.