

Arg 197 Gln G/A в гене, кодирующем N-ацетилтрансферазу 2 (NAT2);
-366 G/A в гене, кодирующем 5 липооксигеназу (ALOX5);
НОМ T2437C в гене, кодирующем белок теплового шока 70 (HSP 70);
+13924 T/A в гене, кодирующем активируемые кальцием хлорные каналы 1 (CLCA1);
-159 C/T в гене, кодирующем антиген дифференцировки моноцитов CD-14 (CD-14);
+49 C/T экзона 1 в гене, кодирующем Элафин;
-1607 1G/2G в промоторе гена, кодирующего матриксную металлопротеиназу 1 (MMP1), только в отношении аллеля 1G;

или одного или нескольких полиморфизмов, находящихся в неслучайном распределении с любым, одним или несколькими, из этих полиморфизмов;

где наличие или отсутствие одного или нескольких из указанных полиморфизмов является показателем риска развития у пациента одного или нескольких обструктивных заболеваний легких, выбранных из группы, состоящей из хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы, или как ХОБЛ, так и эмфиземы.

2. Способ по п.1, где наличие одного или нескольких полиморфизмов, выбранных из группы, состоящей из

-765 CC или CG генотипа в промоторе гена, кодирующего COX2;

+489 GG генотипа в гене, кодирующем TNF α ;

C89Y AA или AG генотипа в гене, кодирующем SMAD3;

161 GG генотипа в гене, кодирующем MBL2;

-1903 AA генотипа в гене, кодирующем SMA1;

Arg 197 Gln AA генотипа в гене, кодирующем NAT2;

-366 AA или AG генотипа в гене, кодирующем ALOX5;

НОМ T2437C TT генотипа в гене, кодирующем HSP 70;

+49 CT экзона 1 или TT генотипа в гене, кодирующем Элафин; или

-1607 1G1G или 1G2G генотипа в промоторе гена, кодирующего MMP1;

является показателем сниженного риска развития ХОБЛ, эмфиземы или и ХОБЛ, и эмфиземы вместе.

3. Способ по п.1, где наличие одного или нескольких полиморфизмов, выбранных из группы, состоящей из

105 AA генотипа в гене, кодирующем IL18;

-133 CC генотипа в промоторе гена, кодирующего IL18;

-675 5G5G генотипа в промоторе гена, кодирующего PAI-1;

874 TT генотипа в гене, кодирующем IFN- γ ;

+489 AA или AG генотипа в гене, кодирующем TNF α ;

C89Y GG генотипа в гене, кодирующем SMAD3;

E469K GG генотипа в гене, кодирующем ICAM1;

Gly 881 Arg GC или CC генотипа в гене, кодирующем NOD2;

-366 GG генотипа в гене, кодирующем ALOX5;

НОМ T2437C CC или CT генотипа в гене, кодирующем HSP 70;

+13924 AA генотипа в гене, кодирующем CLCA1; или

-159 CC генотипа в гене, кодирующем CD-14;

является показателем повышенного риска развития ХОБЛ, эмфиземы или и ХОБЛ, и эмфиземы вместе.

4. Способ по п.1, где указанный способ включает в себя анализ указанного образца на наличие или отсутствие одного или нескольких дополнительных полиморфизмов, выбранных из группы, состоящей из

16 Arg/Gly в гене, кодирующем β 2 адренергический рецептор (ADBR);

RU 2007145444 A

RU 2007145444 A

130 Arg/Gln (G/A) в гене, кодирующем интерлейкин 13 (IL13);
298 Asp/Glu (T/G) в гене, кодирующем синтазу оксида азота 3 (NOS3);
Pе 105 Val (A/G) в гене, кодирующем глутатион S трансферазу P (GST-P);
Glu 416 Asp (T/G) в гене, кодирующем белок, связывающий витамин D (VDBP);
Lys 420 Thr (A/C) в гене, кодирующем VDBP;
-1055 C/T в промоторе гена, кодирующего IL13;
-308 G/A в промоторе гена, кодирующего TNF α ;
-511 A/G в промоторе гена, кодирующего интерлейкин 1B (IL1B);
Tyr 113 His T/C в гене, кодирующем микросомальную эпоксидгидролазу (MEH);
Arg 139 G/A в гене, кодирующем MEH;
Gln 27 Glu C/G в гене, кодирующем ADBR;
-1607 1G/2G в промоторе гена, кодирующего MMP1 (только в отношении аллеля 2G);
-1562 C/T в промоторе гена, кодирующего MMP9;
M1 нуль в гене, кодирующем GST-1;
1237 G/A в 3'-области гена, кодирующего α 1-антитрипсин;
-82 A/G в промоторе гена, кодирующего MMP12;
T \rightarrow C в пределах 10 кодона гена, кодирующего TGF β ;
760 C/G в гене, кодирующем SOD3;
-1296 T/C в пределах промотора гена, кодирующего TIMP3;
S мутации в гене, кодирующем α 1-антитрипсин; или одного или нескольких полиморфизмов, находящихся в неслучайном распределении с одним или несколькими из этих полиморфизмов.

5. Способ оценки риска развития у пациента одного или нескольких обструктивных заболеваний легких, выбранных из ХОБЛ, эмфиземы или как ХОБЛ, так и эмфиземы, указанный способ включает в себя стадии:

(i) определения наличия или отсутствия по меньшей мере одного протективного полиморфизма, связанного со сниженным риском развития ХОБЛ, эмфиземы или и ХОБЛ, и эмфиземы вместе; и

(ii) при отсутствии по меньшей мере одного протективного полиморфизма, определение наличия или отсутствия по меньшей мере одного полиморфизма предрасположенности, связанного с повышенным риском развития ХОБЛ, эмфиземы или и ХОБЛ, и эмфиземы вместе;

где наличие одного или нескольких указанных протективных полиморфизмов является показателем сниженного риска развития ХОБЛ, эмфиземы или и ХОБЛ, и эмфиземы вместе, а отсутствие по меньшей мере одного протективного полиморфизма в сочетании с наличием по меньшей мере одного полиморфизма предрасположенности является показателем повышенного риска развития ХОБЛ, эмфиземы или и ХОБЛ, и эмфиземы вместе.

6. Способ по п.5, где указанный по меньшей мере один протективный полиморфизм выбран из группы, состоящей из

-765 C в промоторе гена, кодирующего COX2;
130 Arg/Gln A в гене, кодирующем IL13;
298 Asp/Glu T в гене, кодирующем NOS3;
Lys 420 Thr A в гене, кодирующем VDBP;
Glu 416 Asp T в гене, кодирующем VDBP;
Pе 105 Val A в гене, кодирующем GSTP-1;
S мутации в гене, кодирующем α 1-антитрипсин;
+489 G в гене, кодирующем TNF α ;
-308 G в гене, кодирующем TNF α ;

C89Y A в гене, кодирующем SMAD3;
161 G в гене, кодирующем MBL2;
-1903 A в гене, кодирующем CMA1;
Arg 197 Gln A в гене, кодирующем NAT2;
His 139 Arg G в гене, кодирующем MЕН;
-366 A в гене, кодирующем ALOX5;
НОМ 2437 Т в гене, кодирующем HSP 70;
экзон 1 +49 Т в гене, кодирующем Элафин;
Gln 27 Glu G в гене, кодирующем ADBR; или
-1607 1G в промоторе гена, кодирующего MMP1.

7. Способ по п.5, где указанный по меньшей мере один протективный полиморфизм представляет собой генотип, выбранный из группы, состоящей из

-765 CC или CG генотипа в промоторе гена, кодирующего COX2;

130 Arg/Gln AA генотипа в гене, кодирующем IL13;

298 Asp/Glu TT генотипа в гене, кодирующем NOS3;

Lys 420 Thr AA или AC генотипа в гене, кодирующем VDBP;

Glu 416 Asp TT или TG генотипа в гене, кодирующем VDBP;

Pe 105 Val AA генотипа в гене, кодирующем GSTP-1;

MS генотипа в гене, кодирующем α 1-антитрипсин;

+489 GG генотипа в гене, кодирующем TNF α ;

-308 GG генотипа в гене, кодирующем TNF α ;

C89Y AA или AG генотипа в гене, кодирующем SMAD3;

161 GG генотипа в гене, кодирующем MBL2;

-1903 AA генотипа в гене, кодирующем CMA1;

Arg 197 Gln AA генотипа в гене, кодирующем NAT2;

His 139 Arg GG генотипа в гене, кодирующем MЕН;

-366 AA или AG генотипа в гене, кодирующем ALOX5;

НОМ T2437C TT генотипа в гене, кодирующем HSP 70;

экзон 1 +49 CT или TT генотипа в гене, кодирующем Элафин;

Gln 27 Glu GG генотипа в гене, кодирующем ADBR; или

-1607 1G1G или 1G2G генотипа в промоторе гена, кодирующего MMP1.

8. Способ по п.7, где указанный способ включает в себя дополнительную стадию определения наличия или отсутствия по меньшей мере одного дополнительного протективного полиморфизма, выбранного из группы, состоящей из

+760GG или +760CG в гене, кодирующем SOD3;

-1296TT в промоторе гена, кодирующего TIMP3; или

CC (гомозиготный P аллель) в пределах 10 кодона гена, кодирующего TGF β .

9. Способ по любому из пп.5-8, где указанный по меньшей мере один полиморфизм предрасположенности представляет собой генотип, выбранный из группы, состоящей из

105 AA в гене, кодирующем интерлейкин 18;

-133 CC в промоторе гена, кодирующего интерлейкин 18;

-675 5G5G в промоторе гена, кодирующего ингибитор активатора плазминогена 1;

-1055 TT в промоторе гена, кодирующего интерлейкин 13;

874 AA в гене, кодирующем интерферон- γ ;

+489 AA или AG в гене, кодирующем TNF α ;

-308 AA или AG в гене, кодирующем TNF α ;

C89Y GG в гене, кодирующем SMAD3;

E469K GG в гене, кодирующем ICAM1;

Gly 881 Arg GC или CC в гене, кодирующем NOD2;

RU 2007145444 A

RU 2007145444 A

- 511 GG в гене, кодирующем IL1B;
- Тур 113 His TT в гене, кодирующем МЕН;
- 366 GG в гене, кодирующем ALOX5;
- НОМ Т2437С СС или СТ в гене, кодирующем HSP 70;
- +13924 AA в гене, кодирующем CLCA1; или
- 159 СС в гене, кодирующем CD-14.

10. Способ по п.9, где указанный способ включает в себя стадию определения наличия или отсутствия по меньшей мере одного дополнительного полиморфизма предрасположенности, выбранного из группы, состоящей из

- 82 AA в промоторе гена, кодирующего MMP12;
- 1607 2G2G в промоторе гена, кодирующего MMP1;
- 1562СТ или -1562ТТ в промоторе гена, кодирующего MMP9; или
- 1237AG или 1237AA (генотипы Tt или tt аллелей) в 3'-области гена, кодирующего α 1-антитрипсин.

11. Способ по любому из пп.5-8, где наличие двух или нескольких протективных полиморфизмов вне зависимости от наличия одного или нескольких полиморфизмов предрасположенности является показателем сниженного риска развития ХОБЛ, эмфиземы или и ХОБЛ, и эмфиземы вместе.

12. Способ по п.1 или 5, где указанный способ включает в себя анализ одного или нескольких эпидемиологических факторов риска.

13. Один или несколько нуклеотидных зондов и/или праймеров для использования в способе по любому из пп.1-5, где один или несколько нуклеотидных зондов и/или праймеров перекрывают, или могут использоваться для перекрывания полиморфных областей генов, в которых присутствует анализируемый полиморфизм.

14. Микрочип нуклеиновой кислоты, который включает в себя субстрат, представляющий последовательности нуклеиновой кислоты, способные гибридизоваться с последовательностями нуклеиновых кислот, кодирующих один или несколько полиморфизмов, выбранных из группы, определенной в п.1, или последовательностями, комплементарными им.

15. Способ определения риска развития у пациента ХОБЛ, эмфиземы ии и ХОБЛ, и эмфиземы вместе, указанный способ включает в себя стадии:

(i) получения результата одного или нескольких генетических тестов образца, полученного от указанного пациента; и (ii) анализа этого результата на наличие или отсутствие одного или нескольких полиморфизмов, выбранных из группы, состоящей из

- 765 C/G в промоторе гена, кодирующего циклооксигеназу 2 (COX2);
- 105 C/A в гене, кодирующем интерлейкин 18 (IL18);
- 133 G/C в промоторе гена, кодирующего IL18;
- 675 4G/5G в промоторе гена, кодирующего ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1);
- 874 A/T в гене, кодирующем интерферон- γ (IFN- γ);
- +489 G/A в гене, кодирующем тканевой фактор некроза α (TNF α);
- C89Y A/G в гене, кодирующем SMAD3;
- E 469 K A/G в гене, кодирующем молекулу внутриклеточной адгезии 1 (ICAM1);
- Gly 881Arg G/C в гене, кодирующем каспазу (NOD2);
- 161 G/A в гене, кодирующем манноза-связывающий лектин 2 (MBL2);
- 1903 G/A в гене, кодирующем химазу 1 (CMA1);
- Arg 197 Gln G/A в гене, кодирующем N-ацетилтрансферазу 2 (NAT2);
- 366 G/A в гене, кодирующем 5 липооксигеназу (ALOX5);
- НОМ Т2437С в гене, кодирующем белок теплового шока 70 (HSP 70);

+13924 T/A в гене, кодирующем активируемые кальцием хлорные каналы 1 (CLCA1);

-159 C/T в гене, кодирующем антиген дифференцировки моноцитов CD-14 (CD-14);

экзон 1 +49 C/T в гене, кодирующем Элафин;

-1607 1G/2G в промоторе гена, кодирующего матриксную металлопротеиназу 1 (MMP1), только в отношении аллеля 1G;

или одного или нескольких полиморфизмов, которые находятся в неслучайном распределении с любым одним или несколькими из этих полиморфизмов;

где результат, указывающий на наличие или отсутствие одного или нескольких указанных полиморфизмов является показателем риска развития у пациента ХОБЛ, эмфиземы или и ХОБЛ, и эмфиземы вместе.

16. Применение по меньшей мере одного полиморфизма в оценке риска развития у пациента ХОБЛ, эмфиземы или и ХОБЛ, и эмфиземы вместе, где указанный по меньшей мере один полиморфизм выбран из группы, состоящей из

-765 C/G в промоторе гена, кодирующего циклооксигеназу 2 (COX2);

105 C/A в гене, кодирующем интерлейкин 18 (IL18);

-133 G/C в промоторе гена, кодирующего IL18;

-675 4G/5G в промоторе гена, кодирующего ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1);

874 A/T в гене, кодирующем интерферон-γ (IFN-γ);

+489 G/A в гене, кодирующем тканевой фактор некроза α (TNFα);

C89Y A/G в гене, кодирующем SMAD3;

E 469 K A/G в гене, кодирующем молекулу внутриклеточной адгезии 1 (ICAM1);

Gly 881Arg G/C в гене, кодирующем каспазу (NOD2);

161 G/A в гене, кодирующем манноза-связывающий лектин 2 (MBL2);

-1903 G/A в гене, кодирующем химазу 1 (CMA1);

Arg 197 Gln G/A в гене, кодирующем N-ацетилтрансферазу 2 (NAT2);

-366 G/A в гене, кодирующем 5 липооксигеназу (ALOX5);

НОМ T2437C в гене, кодирующем белок теплового шока 70 (HSP 70);

+13924 T/A в гене, кодирующем активируемые кальцием хлорные каналы 1 (CLCA1);

-159 C/T в гене, кодирующем антиген дифференцировки моноцитов CD-14 (CD-14);

экзон 1 +49 C/T в гене, кодирующем Элафин;

-1607 1G/2G в промоторе гена, кодирующего матриксную металлопротеиназу 1 (MMP1), только в отношении аллеля 1G; или

одного или нескольких полиморфизмов, находящихся в неслучайном распределении с любым из указанных полиморфизмов.

17. Применение по п.16, где указанное применение находится в сочетании с применением по меньшей мере одного дополнительного полиморфизма, выбранного из группы, состоящей из

16Arg/Gly в гене, кодирующем ADBR;

130 Arg/Gln (G/A) в гене, кодирующем IL13;

298 Asp/Glu (T/G) в гене, кодирующем NOS3;

Pe 105 Val (A/G) в гене, кодирующем GSTP;

Glu 416 Asp (T/G) в гене, кодирующем VDBP;

Lys 420 Thr (A/C) в гене, кодирующем VDBP;

-1055 C/T в промоторе гена, кодирующего IL13;

S мутации в гене, кодирующем α1-антитрипсин;

-308 G/A в промоторе гена, кодирующего TNFα;

-511 A/G в промоторе гена, кодирующего IL1B;

RU 2007145444A

RU 2007145444A

Тур 113 His T/C в гене, кодирующем МЕН;
His 139 Arg G/A в гене, кодирующем МЕН;
Gln 27 Glu C/G в гене, кодирующем ADBR;
-1607 1G/2G в промоторе гена, кодирующего MMP1;
-1562 C/T в промоторе гена, кодирующего MMP9;
M1 (GSTM1) нуль в гене, кодирующем GST-1;
1237 G/A в 3'-области гена, кодирующего α 1-антитрипсин;
-82 A/G в промоторе гена, кодирующего MMP12;
T→C в пределах 10 кодона гена, кодирующего TGF β ;
760 C/G в гене, кодирующем SOD3;
-1296 T/C в промоторе гена, кодирующего TIMP3; или
S мутации в гене, кодирующем α 1-антитрипсин.

18. Антительный микрочип, который включает в себя субстрат, представляющий антитела, способные связываться с продуктом экспрессии гена, экспрессия которого положительно регулируется или отрицательно регулируется при ассоциации с полиморфизмом предрасположенности или протективным полиморфизмом, выбранным из группы, определенной в п.1.

19. Способ скрининга соединений, модулирующих экспрессию и/или активность гена, экспрессия которого положительно регулируется или отрицательно регулируется при ассоциации с полиморфизмом предрасположенности или протективным полиморфизмом, выбранным из группы, определенной в п.2 или 3, указанный способ включает в себя стадии

контактирования кандидатного соединения с клеткой, содержащей полиморфизм предрасположенности или протективный полиморфизм, выбранный из группы, определенной в п.2 или 3, у которого была определена связь с положительной регуляцией или отрицательной регуляцией экспрессии гена; и

измерение экспрессии указанного гена после контакта с указанным кандидатным соединением,

где изменение уровня экспрессии после стадии контактирования по сравнению с уровнем экспрессии до стадии контактирования является показателем способности соединения модулировать экспрессию и/или активность указанного гена.

20. Способ по п.19, где указанная клетка представляет собой клетку легких человека, которую предварительно подвергли скринингу для подтверждения присутствия указанного полиморфизма.

21. Способ по п.20, где указанная клетка содержит полиморфизм предрасположенности, связанный с отрицательной регуляцией экспрессии указанного гена и указанный скрининг проводят на кандидатные соединения, которые положительно регулируют экспрессию указанного гена.

22. Способ по п.20, где указанная клетка содержит полиморфизм предрасположенности, связанный с отрицательной регуляцией указанного гена и указанный скрининг проводят на кандидатные соединения, которые положительно регулируют экспрессию указанного гена.

23. Способ по п.20, где указанная клетка содержит протективный полиморфизм, связанный с положительной регуляцией экспрессии указанного гена и указанный скрининг проводят на кандидатные соединения, которые дополнительно положительно регулируют экспрессию указанного гена.

24. Способ по п.20, где указанная клетка содержит протективный полиморфизм, связанный с отрицательной регуляцией экспрессии указанного гена и указанный скрининг проводят на кандидатные соединения, которые дополнительно отрицательно регулируют экспрессию указанного гена.

25. Набор для оценки риска развития у пациента одного или нескольких обструктивных заболеваний легких, выбранных из ХОБЛ, эмфиземы, или как ХОБЛ, так и эмфиземы, указанный набор включает в себя средства анализа образца, полученного от указанного пациента на наличие или отсутствие одного или нескольких полиморфизмов, выбранных из группы, состоящей из

-765 C/G в промоторе гена, кодирующего циклооксигеназу 2 (COX2);

105 C/A в гене, кодирующем интерлейкин 18 (IL18);

-133 G/C в промоторе гена, кодирующего IL18;

-675 4G/5G в промоторе гена, кодирующего ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1);

874 A/T в гене, кодирующем интерферон- γ (IFN- γ);

+489 G/A в гене, кодирующем тканевой фактор некроза α (TNF α);

C89Y A/G в гене, кодирующем SMAD3;

E 469 K A/G в гене, кодирующем молекулу внутриклеточной адгезии 1 (ICAM1);

Gly 881Arg G/C в гене, кодирующем каспазу (NOD2);

161 G/A в гене, кодирующем манноза-связывающий лектин 2 (MBL2);

-1903 G/A в гене, кодирующем химазу 1 (CMA1);

Arg 197 Gln G/A в гене, кодирующем N-ацетилтрансферазу 2 (NAT2);

-366 G/A в гене, кодирующем 5 липооксигеназу (ALOX5);

НОМ T2437C в гене, кодирующем белок теплового шока 70 (HSP 70);

+13924 T/A в гене, кодирующем активируемые кальцием хлорные каналы 1 (CLCA1);

-159 C/T в гене, кодирующем антиген дифференцировки моноцитов CD-14 (CD-14);

экзон 1 +49 C/T в гене, кодирующем Элафин;

-1607 1G/2G в промоторе гена, кодирующего матриксную металлопротеиназу 1 (MMP1), только в отношении аллеля 1G;

или одного или нескольких полиморфизмов, которые находятся в неслучайном распределении с любым, одним или несколькими, из этих полиморфизмов.

A
4
4
4
5
4
1
7
0
0
2
R
U

R
U
2
0
0
7
1
4
5
4
4
4
A