



등록특허 10-2035877



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월23일
(11) 등록번호 10-2035877
(24) 등록일자 2019년10월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/68 (2018.01) *A61K 31/525* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) *G01N 33/50* (2017.01)
G01N 33/53 (2006.01) *G01N 33/68* (2006.01)
G16B 5/00 (2019.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7016192
- (22) 출원일자(국제) 2012년11월14일
심사청구일자 2017년10월27일
- (85) 번역문제출일자 2014년06월13일
- (65) 공개번호 10-2014-0100524
- (43) 공개일자 2014년08월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/065084
- (87) 국제공개번호 WO 2013/074676
국제공개일자 2013년05월23일

(30) 우선권주장
61/559,541 2011년11월14일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

J Clin Psychiatry, 70, Suppl 5, pp. 12-17
(2009)*

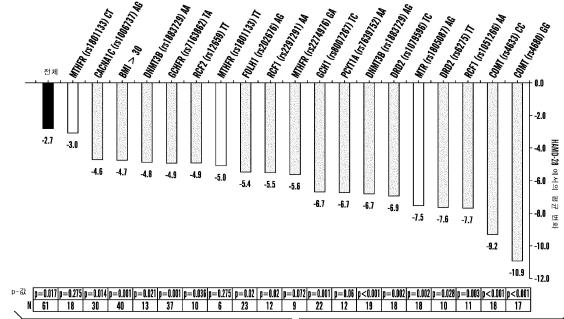
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 이준혁

(54) 발명의 명칭 **우울증이 있는 대상체를 위한 치료 양생법 선택을 위한 검정법 및 치료 방법****(57) 요약**

본원에서는 인간 대상체 유래의 시험 시료에서의, 예를 들어, 이에 제한되지는 않지만 MTHFR, MTR, 또는 MTRR 촉의 하나 이상의 핵산 다형현상의 등정, 및/또는 지엽성 바이오마커 (예를 들어, SAM, SAH, 및 4-HNE)의 발현 수준 결정에 의한 우울증이 있는 대상체에 대한 치료 양생법의 선택을 위한 신규한 검정, 시스템 및 키트가 개시된다. 그러한 바이오마커는 엽산-함유 화합물 (단독으로 또는 항우울제와 병용하여)을 이용해 우울증 대상체 치료의 유효성을 결정하는데 이용될 수 있다. 추가로, 그러한 바이오마커들은 치료-내성 우울증 (예를 들어, 하나 이상의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제에 대해 내성)이 있는 대상체에 대한 적절한 치료 양생법을 선택하는데 이용될 수 있다. 우울증이 있는 대상체의 치료 및/또는 대상체가 섭취하는 항우울제 약물의 유효성의 결정 또는 개선을 위한 방법 및 조성물이 또한 본원에 개시된다.

대 표 도

(72) 발명자

코치 주니어 해롤드 오

미국 70471 루이지애나주 맨드빌 투펠로 트레이스
46

크론레이지 데이비드

미국 70458 루이지애나주 슬라이텔 라이트하우스
포인트 170

명세서

청구범위

청구항 1

하기 단계를 포함하는, 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단된 인간 대상체에 대한 치료 양생법 선택을 위한 검정법:

(a) 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단된 인간 대상체로부터 미리 수득된 시험 시료를, 2 개 이상의 좌의 유전자형 결정에 적합화된 하나 이상의 유전자형결정 검정에 적용시키는 단계, 여기서 상기 2 개 이상의 좌는 하기와 같음:

i. rs1801133 로 표시되는, SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 는 각각 독립적으로 메틸렌트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임; 및

ii. rs1805087 로 표시되는, SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 는 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

(b) 상기 2 개 이상의 좌의 유전자형으로부터, 하나 이상의 SNP677 T 대립형질 및 하나 이상의 SNP2756 G 대립형질의 조합의 존재 여부를 검출하는 단계: 및

(c) 위치 SNP677 에서의 하나 이상의 T 대립형질 및 위치 SNP2756 에서의 하나 이상의 G 대립형질의 두가지 모두가 검출되는 경우, 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택하는 단계로서, 상기 엽산-함유 화합물이 6-(S)-5-메틸테트라히드로폴레이트인 단계.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서, 시험 시료가 혈액 시료, 뇨 시료, 구강 시료 및 타액 시료로 이루어지는 군으로부터 선택되는 검정법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 유전자형결정이 시험 시료를 임의의 하나의 SNP 측방의 프라이머 셋트를 이용해 증폭하는 단계를 포함하는 검정법.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 2 개 이상의 SNP 를 증폭하는 프라이머의 2 개 이상의 셋트가 멀티플렉스 증폭 검정에 이용되는 검정법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 치료 양생법이 항우울제 약물 선택 단계를 추가로 포함하는 검정법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 항우울제 약물이 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 포함하는 검정법.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 우울증이 주요 우울 장애인 검정법.

청구항 9

하기의 단일 뉴클레오티드 다형현상을 적어도 보유하는 인간 대상체에서의 우울증 치료에 사용하기 위한, 항우울제와 병용되는 엽산-함유 조성물로서, 상기 엽산이 6-(S)-5-메틸테트라하이드로풀레이트인 엽산-함유 조성물:

a. rs1801133 로 표시되는, 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 에서의 SNP677; 및

b. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 에서의 SNP2756.

청구항 10

삭제

청구항 11

제 9 항에 있어서, 엽산-함유 조성물이 5 mg 이상의 엽산 또는 7.5 내지 50 mg 의 엽산을 함유하는 엽산-함유 조성물.

청구항 12

제 9 항에 있어서, 우울증이 주요 우울 장애인 엽산-함유 조성물.

청구항 13

제 9 항에 있어서, 엽산-함유 조성물이 항우울제를 포함하는 엽산-함유 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 그의 전문이 본원에 참고문헌으로 포함되는, 2011년 11월 14일에 출원된 미국 가출원 61/559,541에 대한 권리를 35 U.S.C. § 119(e) 하에 청구한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명의 구현에는 일반적으로 우울증, 예를 들어 주요 우울 장애가 있는 대상체에 대한 치료 양생법의 선택을 위한 검정법, 방법 및 시스템에 관한 것이다. 본 발명은 또한 우울증, 예를 들어 주요 우울 장애가 있는 대상체를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

최근 추산되기도는 18 세 이상의 미국인 중 매년 1900 만명이 우울증을 앓는 것으로 나타난다. 엽산-결핍 상태와 우울증 사이에 어느 정도 관련성이 있는 것으로 보이는데 [1, 2 및 3], 이는 거대적아구성 빈혈에서 무수히 많은 신경정신병의 출현에 대한 선행기술에서의 관찰사실을 설명해 줄 수 있다 [4]. 최근, 여타 의학적 상태, 특히 신경관 손상 [5] 및 심혈관계 질환 [6] 과 엽산의 관련성 및 섭식 보충물 또는 "기능성식품"으로 시판되는 잡재적 항우울제 효능의 제품들 [7 및 8], 예컨대 S-아데노실-메티오닌 (SAME), 하이페리쿰 페르포라툼 (*hypericum perforatum*) (St. John's wort), 및 오메가-3-지방산이 점점 증가하여 대두되고 있다. 해당 분야에서는 우울증 장애, 특히 주요 우울 장애의 진행 및 관리 [9]에 대한 엽산 결핍, 대체 및 보충의 영향력 및 중추신경계 기능에서의 엽산의 추정되는 역할 [10, 11 및 12]에 대한 연구가 점차 늘어나고 있다. 과거 십년간 우울증 치료에 있어서 괄목할 발전이 있어 왔지만, 항우울제를 복용중인 환자의 29% 내지 46%에 달하는 환자들은 해당 치료에 대해 부분적으로 또는 전적으로 내성을 나타내고 있다. 치료-내성 우울증을 앓는 환자들은 대안이 거의 없다. 각 개인에 대해 모든 치료 양생법이 유효한 것은 아니기 때문에, 우울증이 있는 대상체에 대한 적절한 치료 양생법을 선택하는 것을 도울 수 있는 수단을 절실히 필요로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006]

개요

[0007]

주요 우울 장애와 같은 우울증이 있는 환자의 상당수는 통상적인 항우울제 약물, 예를 들어 선택적 세로토닌 재흡수 억제제에 대해 부분적으로 또는 전혀 응답성을 나타내지 않는다. 따라서, 그들이 적절한 항우울제 치료법을 받을 수 있도록 유효한 항우울제 치료요법을 개발하고/하거나 우울증이 있는 대상체들을 만족시킬 것이 절실히 요구되고 있다. 본원에 기재된 다양한 구현예의 국면들은 단일요법으로 또는 항우울제 약물에 대한 부가물로서의 우울증, 예를 들어 주요 우울 장애의 치료를 위한 엽산-함유 화합물의 사용에 대한 효능 응답성과 상관성이 있는 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP), 지엽성 바이오마커 및/또는 임상적인 특성들의 발견으로부터 기인한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 발명자들은 또한 본원에 기재된 그러한 마커 또는 조건들이 또한 치료-내성 우울증 (TRD) 이 있는, 예를 들어 하나 이상의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) 에 내성이 있는 대상체를 위한 더욱 유효한 치료법을 선택하는데 이용될 수 있다.

[0008]

특히, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법에 적합한 환자 (예를 들어, 주요 우울 장애 및/또는 TRD 환자)의 표식이 될 수 있는 바이오마커 중 하나 또는 이들의 조합에는, 이에 제한되지 않으나, 다음과 같은 rs 번호로 식별되는 하나 이상의 SNP 가 포함된다: 메틸렌테트라하이드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR)에 존재하는 rs1801133; MTHFR에 존재하는 rs2274976; 메티오닌 신타아제 (MTR)에 존재하는 rs1805087; 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR)에 존재하는 rs1801394; 칼슘 채널, 전압-의존형, L-타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C)에 존재하는 rs1006737; DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B)에 존재하는 rs1883729; GTP 시클로하이드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR)에 존재하는 rs7163862; 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2)에 존재하는 rs12659; 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) (FOLH1)에 존재하는 rs202676; 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1)에 존재하는 rs2297291; 환원된 폴레이트 담지체 단백질 1 (RCF1)에 존재하는 rs1051266; GTP 시클로하이드롤라아제 1 (GCH1)에 존재하는 rs8007267; 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A)에 존재하는 rs7639752; 도파민 수용체 D2 (DRD2)에 존재하는 rs6275; DRD2에 존재하는 rs1079596; DRD2에 존재하는 rs11240594; 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT)에 존재하는 rs4633; COMT에 존재하는 rs4680; 도파민 능동 수송자 (DAT, 또는 SLC6A3)에 존재하는 rs250682; 포름이미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제 (FTCD)에 존재하는 rs2277820; 메틸렌테트라하이드로폴레이트 디히드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1)에 존재하는 rs2236225; 및 이들의 임의의 조합; 및/또는 S-아데노실 메티오닌 (SAM), S-아데노실 호모시스테인 (SAH), 4-히드록시노네날 (4-HNE), 고감도 c-반응성 단백질 (hsCRP), 및 이들의 임의의 조합 중 하나 이상의 발현. 추가적으로 또는 대안적으로, 인간 대상체가 비만인지 여부의 결정 (예를 들어, BMI 값으로 측정)이 또한 우울증 또는 우울증의 위험이 있는 환자에 대한 적절한 치료 양생법 (예를 들어, 엽산-함유 화합물의 포함 또는 미포함)의 선택을 위한 바이오마커로 이용될 수 있다. 본원에 개시된 그러한 바이오마커들 각각 또는 그들의 조합이, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 수용하는 것에 대해 우울증을 갖고 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단된 환자를 식별하는데 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 본원에 기재된 하나 이상의 바이오마커를 보유하고 있는 것으로 선택되는 대상체에서, 우울증

(예를 들어, 주요 우울 장애) 의 치료를 위한 항우울제의 부재시에 이용될 수 있다. 대안적인 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 본원에 개시된 하나 이상의 바이오마커를 보유하는 것에 대해 선택된 대상체에서 단독으로 또는 우울증 (예를 들어, 주요 우울 장애) 의 치료를 위한 항우울제와 병용하여 이용될 수 있다. 한 구현예에서, 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) 를 포함할 수 있다. SSRI 의 예시에는, 이에 제한되지 않으나, 플루옥세틴 (fluoxetine), 시탈로프람 (citalopram), 파록세틴 (paroxetine), 에스시탈로프람 (escitalopram), 세르트랄린 (sertraline), 및 이들의 임의의 조합이 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009]

따라서, 본원에는 우울증 또는 우울증의 위험이 있는 대상체를 치료하고/하거나 우울증 또는 우울증의 위험이 있는 대상체에 권장되거나 또는 적용되는 치료 양생법의 유효성을 개선하는, 우울증 또는 우울증의 위험이 있는 대상체를 위한 치료 양생법을 선택하기 위한 검정법, 방법, 시스템 및 키트가 제공된다. 본원에는 또한 본원에 기재된 바이오마커 또는 조건들 중 하나 이상 (예를 들어, 둘 이상) 또는 이들의 임의의 조합을 보유한 선택된 대상체 (예를 들어, 인간 대상체) 에서의 우울증 치료용의 엽산-함유 조성물이 제공된다.

[0010]

한 국면에서, 본원에서는 우울증 또는 우울증의 위험이 있는 인간 대상체를 위한 치료 양생법 선택을 위한 검정법이 제공된다. 상기 검정법은 하기 단계를 포함한다:

[0011]

(a) 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단된 인간 대상체의 시험 시료를, 하기 중 둘 이상의 바이오마커의 파라미터 결정을 위한 하나 이상의 분석에 적용하는 단계;

[0012]

(i) SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라하이드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0013]

(ii) SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27 (rs2274976 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8 은 각각 독립적으로 MTHFR 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0014]

(iii) SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임

[0015]

(iv) SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 (rs1801394 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0016]

(v) SEQ ID NO. 11 의 위치 27 (rs1006737 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 11 이 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0017]

(vi) SEQ ID NO. 12 의 위치 27 (rs1883729 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 12 가 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0018]

(vii) SEQ ID NO. 13 의 위치 27 (rs7163862 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 13 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0019]

(viii) SEQ ID NO. 14 의 위치 27 (rs12659 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 14 가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0020]

(ix) SEQ ID NO. 15 의 위치 27 (rs202676 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 15 가 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0021]

(x) SEQ ID NO. 16 의 위치 27 (rs2297291 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 16 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0022]

(xi) SEQ ID NO. 17 의 위치 27 (rs1051266 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 17 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0023]

(xii) SEQ ID NO. 18 의 위치 27 (rs8007267 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 18 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

- [0024] (xiii) SEQ ID NO. 19 의 위치 27 (rs7639752 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 19 가 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0025] (xiv) SEQ ID NO. 20 의 위치 27 (rs6275 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 20 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0026] (xv) SEQ ID NO. 21 의 위치 27 (rs1079596 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 21 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0027] (xvi) SEQ ID NO. 22 의 위치 27 (rs11240594 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 22 가 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0028] (xvii) SEQ ID NO. 23 의 위치 27 (rs4633 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 23 이 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0029] (xviii) SEQ ID NO. 24 의 위치 27 (rs4680 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 24 가 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0030] (xix) SEQ ID NO. 25 의 위치 27 (rs250682 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 25 가 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0031] (xx) SEQ ID NO. 26 의 위치 27 (rs2277820 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 26 이 포름이미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0032] (xxi) SEQ ID NO. 27 의 위치 27 (rs2236225 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 27 이 메틸렌테트라하이드로폴레이트 디하이드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0033] (xxii) SAM 및 SAH 의 발현 수준;
- [0034] (xxiii) 4-HNE 의 발현 수준;
- [0035] (xxiv) hsCRP 의 발현 수준; 및 이들의 임의의 조합; 및
- [0036] (b) 둘 이상의 바이오마커의 측정된 파라미터로부터, 임의로는 비-인간 기계를 이용해, 하기로부터 선택되는 하나 이상의 조건의 존재여부를 결정하는 단계:
- [0037] (A) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP;
- [0038] (B) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27 (rs2274976 로 식별) 에서의 SNP;
- [0039] (C) 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별) 에서의 SNP;
- [0040] (D) 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 (rs1801394 로 식별) 에서의 SNP;
- [0041] (E) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 11 의 위치 27 (rs1006737 로 식별) 에서의 SNP;
- [0042] (F) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 12 의 위치 27 (rs1883729 로 식별) 에서의 SNP;
- [0043] (G) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 13 의 위치 27 (rs7163862 로 식별) 에서의 SNP;
- [0044] (H) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 14 의 위치 27 (rs12659 로 식별) 에서의 SNP;
- [0045] (I) 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 15 의 위치 27 (rs202676 로 식별) 에서의 SNP;
- [0046] (J) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 16 의 위치 27 (rs2297291 로 식별) 에서의 SNP;
- [0047] (K) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 17 의 위치 27 (rs1051266 로 식별) 에서의 SNP;
- [0048] (L) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 18 의 위치 27 (rs8007267 로 식별) 에서의 SNP;
- [0049] (M) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 19 의 위치 27 (rs7639752 로 식별) 에서의 SNP;

- [0050] (N) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 20의 위치 27 (rs6275로 식별)에서의 SNP;
- [0051] (O) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 21의 위치 27 (rs1079596로 식별)에서의 SNP;
- [0052] (P) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 22의 위치 27 (rs11240594로 식별)에서의 SNP;
- [0053] (Q) 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 23의 위치 27 (rs4633로 식별)에서의 SNP;
- [0054] (R) 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 24의 위치 27 (rs4680로 식별)에서의 SNP;
- [0055] (S) 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 25의 위치 27 (rs250682로 식별)에서의 SNP;
- [0056] (T) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 26의 위치 27 (rs2277820로 식별)에서의 SNP;
- [0057] (U) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 26의 위치 1958 (rs2236225로 식별)에서의 SNP;
- [0058] (V) 예정 기준 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH의 발현 수준 비율;
- [0059] (W) 예정 기준 값보다 더 큰 4-HNE의 발현 수준;
- [0060] (X) 혈장 시료에서 측정되는 리터 당 약 2.3 mg을 초과하는 hsCRP의 발현; 및 이들의 임의의 조합.
- [0061] 단계 b)에서의 분석 결과를 토대로, 상기 기재된 조건들 중 하나 이상이 검출되는 경우, 검정법은 추가로 인간 대상체를 위해 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택하고 임의로 적용하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0062] 본 국면 및 본원에 기재된 모든 여타 국면의 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 SNP는 하나 또는 2개의 엽산-응답성 대립형질을 포함할 수 있다. 오직 예시로서, SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27 (rs1801133로 식별)에서의 SNP는 1개의 티민 "T" 대립형질, 또는 2개의 티민 "T" 대립형질을 포함할 수 있다.
- [0063] 본원에 기재된 (i) 내지 (xxiv) 중 둘 이상의 마커의 임의의 조합은 본원에 기재된 시험 시료에서 결정될 수 있다. 본원에 기재된 둘 이상의 바이오마커의 예시 조합은 둘 이상의 SNP 좌의 유전자형; 또는 하나 이상의 SNP 좌의 유전자형 및 하나 이상의 표시된 바이오마커 (예를 들어, 4-HNE)의 발현 수준의 조합; 또는 둘 이상의 표시된 바이오마커 (예를 들어, SAM, SAH)의 발현 수준을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 둘 이상의 바이오마커의 선택된 조합에 따라서는, 시험 시료는 하나 이상의 분석, 예를 들어 이에 제한되지 않으나 유전자형 검정, 발현 검정 (예를 들어, 단백질 및/또는 전사물 수준) 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 분석에 적용될 수 있다.
- [0064] 따라서, 일부 구현예에서, 검정법은 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단된 인간 대상체 유래의 시험 시료를 둘 이상의 좌의 유전자형 결정에 적합화된 하나 이상의 유전자형 검정에 적용하는 단계를 포함할 수 있으며, 여기서 상기 둘 이상의 좌는 다음과 같다: (i) SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27 (rs1801133로 식별) 및 (ii) SEQ ID NO. 2의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27 (rs1805087로 식별). 상기 구현예에서, 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 (또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27) 또는 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 (또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27)에서의 하나 이상 SNP의 검출, 또는 상기 언급된 두 SNP 전부의 검출은 인간 대상체에 대한 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법의 선택 및 임의적 적용을 지시한다.
- [0065] 일부 구현예에서, 유전자형 검정은 시험 시료를 본원에 기재된 임의의 한 SNP의 양측에 있는 프라이머의 셋트를 이용해 증폭하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 둘 이상 (예를 들어, 셋 이상, 넷 이상, 다섯 이상)의 SNP를 증폭하는 둘 이상 (예를 들어, 셋 이상, 넷 이상, 다섯 이상)의 프라이머 셋트가 멀티플렉스 증폭 검정에 이용될 수 있다.
- [0066] 일부 구현예에서, 시험 본원에 기재된 시료는 셋 이상, 넷 이상, 다섯 이상의 바이오마커 (i) 내지 (xxiv)의 파라미터 결정에 적용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 검정법은 하기 단계를 포함할 수 있다: (a) 대상체의 시험 시료를 하기 조건들 중 하나 이상의 존재여부 또는 부재여부를 결정할 하나 이상의 분석 (예를 들어, 유전자형 및/또는 발현 분석)에 적용하는 단계:

- [0067] i. 예정 기준 비율보다 더 작은 s-아데노실 메티오닌 (SAM) 대 s-아데노실 호모시스테인 (SAH) 의 발현 비율;
- [0068] ii. 예정 기준 값보다 더 큰 4-히드록시노네날 (4-HNE) 의 발현;
- [0069] iii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO: 1 의 위치 677 에서의 단일 뉴클레오티드 다형 현상 (SNP), 여기서 SEQ ID NO: 1 은 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0070] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO: 2 의 위치 2756 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO: 2 는 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임; 및
- [0071] v. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO: 3 의 위치 66 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO: 3 은 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0072] 상기 조건들 중 하나 이상이 존재하는 것으로 결정되면, 검정법은 추가로 인간 대상체를 위해 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택하고, 임의로는 적용하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0073] 본 국면 및 본원에 기재된 모든 여타 국면의 일부 구현예에서, 혈청 시료에서 측정시 SAM 대 SAH 의 발현 비율이 예정 기준 비율, 예를 들어 3.0 보다 더 작다면, 또는 약 2.8 보다 더 작다면, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택할 것을 권장받고/받거나 임의로는 적용받을 수 있다. 한 구현예에서, 혈장 시료에서 측정하여 SAM 대 SAH 의 발현 비율이 2.71 보다 더 작은 경우, 이는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택할 것을 권장받고/받거나 임의로는 적용받을 대상체의 표식이다. 일부 구현예에서, 혈장 시료에서 측정시 SAM 대 SAH 의 발현 비율이 2.71 을 초과하는 경우, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택할 것을 권장받지도, 임의로는 적용받지도 않는다. 시험 시료 공급원, 예를 들어 혈액 시료 대비 구강 시료에 따라서는, 혈액 시료에 대한 예정 기준 비율이 예를 들어 구강 시료와는 상이할 수 있다.
- [0074] 본 국면 및 본원에 기재된 여타 국면의 일부 구현예에서, 혈장 시료에서 측정시 4-HNE 의 발현이 예정 기준 값보다 더 큰 경우, 예를 들어 리터 당 약 3 mg 보다 더 큰 경우, 또는 리터 당 약 3.2 mg 보다 더 큰 경우, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받고/받거나 임의로는 적용받을 수 있다. 한 구현예에서, 혈장 시료에서 측정시 4-HNE 의 발현이 리터당 3.28 mg 이상인 경우, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받고/받거나 임의로는 적용받을 수 있다. 일부 구현예에서, 혈장 시료에서 측정시 4-HNE 의 발현이 혈장 리터 당 3.28 mg 미만인 경우, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받지도 적용받지도 않는다. 시험 시료 공급원, 예를 들어 혈액 시료 대비 구강 시료에 따라서는, 혈액 시료에 대한 예정 기준 비율이 예를 들어 구강 시료와는 상이할 수 있다.
- [0075] 본 국면 및 본원에 기재된 여타 국면의 일부 구현예에서, 검정은 인간 대상체가 비만인지 여부를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 인간 대상체가 비만인 것으로 결정되는 경우, 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 인간 대상체를 위해 선택하고, 임의로는 인간 대상체에 적용한다. 인간 대상체에서의 비만 결정 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 이에 제한되지 않으나, 체질량 지수 (BMI) 측정, 복부 지방 측정 (예를 들어, 허리둘레 또는 허리-힙 비율 측정), 체지방 측정, 피지후 두께, 수중체중법 (농도계측), 배기량 체적측정, 컴퓨터 단층촬영법 (CT) 및 자기 공명 영상 (MRI), 및 이중 에너지 X-선 방사선흡수계측법 (DEXA), 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 검정법은 인간 대상체가 비만인지 여부를 결정하기 위해 인간 대상체의 체질량 지수 (BMI) 를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있으며, 대상체에서 BMI 값이 30 kg/m^2 이상인 것으로 측정되는 경우, 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 인간 대상체를 위해 선택하고, 임의로는 인간 대상체에 적용한다. 일부 구현예에서, 인간 대상체의 BMI 값이 30 kg/m^2 미만인 경우, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법은 인간 대상체에 권장하거나 또는 적용하는 것이 바람직 하지 않을 수 있다.
- [0076] 일부 구현예에서, 검정법은 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 1298 에서의 SNP 의 존재여부 또는 부재여부를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있는데, 여기서 하나 이상의 싸이토신 "C" 를 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 1298 에서의 SNP 의 존재여부는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법이 권장되고 임의로는 적용되는 대상체의 표식이다.
- [0077] 일부 구현예에서, 검정법은 고감도 c-반응성 단백질 (hsCRP) 의 발현을 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있는데, 여기서 혈장 시료에서 측정시 혈장 리터 당 약 2.3 mg 를 초과하는 hsCRP 발현은 엽산-함유 화합물을 포함

하는 치료 양생법이 권장되며 임의로는 적용되는 대상체의 표식이다. 일부 구현예에서, hsCRP 의 발현이 혈장 시료에서 측정시 혈장 리터 당 약 2.3 mg 미만인 경우, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법의 권장에도 그리고 적용에도 해당되지 않는다. 시료 공급원, 예를 들어 혈액 시료 대 구강 시료에 따라서는, hsCRP 발현에 있어서 혈장 시료가 여타 시료, 예를 들어 구강 시료과 상이할 수 있다.

[0078] 우울증이 있는 인간 대상체의 시험 시료에서 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) 의 존재여부 검출은 일반적으로 인간 대상체가 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법에 적용가능함을 표시하기에 충분한 반면에, 일부 구현예에서, 인간 대상체를 위해 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택하거나 또는 적용하기 위해 선택되는 바이오마커들에 해당하는 둘 이상의 조건, 셋 이상의 조건, 넷 이상의 조건 또는 그 이상의 조건의 존재여부를 검출하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조건 (A) 내지 (X) 중 어느 것도 인간 대상체에서 나타나지 않으면, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받지 않는다.

[0079] 따라서, 본 국면 및 본원에 기재된 여타 국면의 일부 구현예에서, 시험 시료는 본원에 기재된 조건 (A) 내지 (X) 중 하나 이상, 둘 이상, 셋 이상, 넷 이상, 다섯 또는 여섯 이상을 결정하기 위해 분석될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 시험 시료는 대상체가 최소한 MTHFR 및 MTR 좌에서 각각 위치 677 및 2756 에 위치된 SNP 를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 분석될 수 있다. 일부 구현예에서, 시험 시료는 대상체가 비만인지 여부를 결정하기 위해 (예를 들어, 대상체가 적어도 30 kg/m^2 이상의 BMI 값을 갖고 있는지 여부), 그리고 MTR 및 MTRR 좌의 위치 2756 및 66 에 각각 위치된 SNP 중 적어도 하나 또는 두가지 모두를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 분석될 수 있다. 일부 구현예에서, 시험 시료는 대상체가 비만인지 여부 (예를 들어, 대상체가 적어도 30 kg/m^2 이상의 BMI 값을 갖고 있는지 여부), 및 MTHFR 및 MTR 좌의 위치 677 및 2756 에 위치된 SNP 중 적어도 하나 또는 두가지 모두를 결정하기 위해 분석될 수 있다. 다른 구현예에서, 시험 시료는 대상체가 30 kg/m^2 이상의 BMI 값을 갖고 MTR 좌의 위치 2756 에 위치된 SNP 를 가졌는지 여부를 결정하기 위해 분석될 수 있다. 일부 구현예에서, 시험 시료는 대상체가 예정 기준 비율보다 적어도 더 작은 SAM/SAH 비율 및 MTR 좌의 위치 2756 에 위치된 SNP 를 가졌는지 여부를 결정하기 위해 분석될 수 있다. 일부 구현예에서, 시험 시료는 대상체가 적어도 예정 표준보다 더 큰 4-HNE 발현 및 MTR 및 MTRR 좌의 각각의 위치 2756 및 66 에 위치된 SNP 를 가졌는지 여부를 결정하기 위해 분석될 수 있다. 모든 조건 (A) 내지 (X) 의 임의의 조합이 조한 본원에 기재된 검정법에서 분석될 수 있음을 감안할 수 있다.

[0080] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 조건들 (A) 내지 (X) 중 하나 이상, 둘 이상, 셋 또는 그 이상의 조건이 시험 시료에 존재하는 것으로 결정된 경우, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법이 권장 또는 선택되며, 임의로는 인간 대상체에 적용된다.

[0081] 일부 구현예에서, 인간 대상체가 본원에 기재된 조건들 (A) 내지 (X) 중 하나 이상, 둘 이상, 또는 셋 또는 그 이상의 조건 (및 인간 대상체의 비만 지표, 예를 들어 30 kg/m^2 이상의 BMI 값) 을 만족시키는 경우, 대상체는 엽산-함유 화합물을 적용 또는 처방받을 수 있다.

[0082] 본원에 기재된 검정법들 중 일부 구현예는, 예를 들어 우울증을 갖고 있거나 또는 우울증의 위험을 갖고 있는 대상체에 대한 적절한 치료 양생법을 선택하기 위한 치료 전략의 일부분으로서 포함될 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 또 다른 국면은 우울증을 갖고 있거나 또는 우울증의 위험을 갖고 있는 것으로 진단된 인간 대상체의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 우울증이 있는 인간 대상체의 치료 방법은 본원에 제공된 검정법의 하나 이상의 구현예를 실시하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체가 본원에 제공된 검정법에 기재된 조건들 중 하나 이상을 만족시키는 경우, 치료 방법은 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 대상체에게 적용 또는 처방하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0083] 따라서, 한 구현예에서, 상기 방법은 인간 대상체의 시험 시료에서 본원에 기재된 바이오마커 (i) 내지 (xxiv) 중 둘 이상 (셋 이상, 넷 이상, 다섯 또는 그 이상을 포함) 의 파라미터를 결정하는 단계; 및, 본원에 기재된 조건들 (A) 내지 (X) 중 하나 이상 (둘 이상, 셋 이상, 넷 이상, 다섯 또는 이상 포함) 또는 그의 임의의 조합이 시험 시료에서 검출된 경우, 인간 대상체에게 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 적용하는 단계를 포함한다.

[0084] 특별한 구현예에서, 상기 방법은 인간 대상체의 시험 시료에서 인간 대상체의 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 (또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27) 및 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 (또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27) 에서의 둘 이상의

좌에서의 유전자형을 결정하는 단계; 및 하기 조건들 중 하나 또는 두가지 모두가 검출되는 경우, 인간 대상체에 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 적용하는 단계를 포함할 수 있다: (i) SEQ ID NO. 1의 위치 677 (또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27)에 제시되는 하나 이상의 티민 "T" 대립형질; 및 (ii) SEQ ID NO. 2의 위치 2756 (또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27)에 제시되는 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질. 이들 구현예에서, 해당 방법은 본원에 기재된 임의의 조건 (A) 내지 (X)의 존재여부 또는 부재여부를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0085] 일부 구현예에서, 우울증이 있는 인간 대상체의 치료 방법은 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 조성물을, 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단되고, 추가로 본원에 기재된 조건 (A) 내지 (X) 중 하나 이상 (둘 이상, 셋 이상, 넷 또는 그 이상 포함) 또는 임의의 조합을 보유하는 것으로 추가로 결정된 인간 대상체에 적용하는 단계를 포함할 수 있다.

[0086] 특정 구현예에서, 방법은 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 조성물을 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단되고, 하기의 SNP 중 하나 이상 또는 이들의 조합을 보유하는 것으로 결정된 인간 대상체에게 적용하는 단계를 포함할 수 있다: (i) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27에서의 SNP (rs1801133로 식별), 및 (ii) 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27에서의 SNP. 그러한 구현예에서, 방법은 본원에 기재된 임의의 조건 (A) 내지 (X)의 존재여부 또는 부재여부를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0087] 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법이 적용되는 대상체는 비만인 것으로 추가로 결정될 수 있다 (예를 들어, 약 30 kg/m² 이상의 BMI 값을 가짐).

[0088] 본 국면 및 본원에 기재된 여타 국면의 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 우울증, 예를 들어 주요 우울 장애와 관련된 하나 이상의 증상 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나 우울한 기분, 불면증, 불안, 불안감 및/또는 체중 감소 포함)을 감소시키기에 유효한 양으로 적용될 수 있다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물의 유효량은 인간에 대한 1 일 적용시마다 적어도 약 0.1 내지 약 1 mg/체중 kg로 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물의 유효량은 적어도 약 7.5 mg/일 내지 약 50 mg/일 적용을 인간 대상체에게 제공할 수 있다. 한 구현예에서, 엽산-함유 화합물의 유효량은 적어도 약 15 mg/일의 엽산 적용을 인간 대상체에게 제공할 수 있다.

[0089] 엽산-함유 화합물의 유효량은 임의의 적합한 적용 경로를 통해, 예를 들어 경구 적용로 1 일 단일 적용량으로 또는 대안적으로 여러번 나뉘어진 1 일 적용량으로 적용될 수 있다.

[0090] 본원에 기재된 바와 같이 우울증 치료를 위해 선택된 인간 대상체에게 적용되는 유효량은 식품 보조제로서 섭취되는 일반적인 양 (50 내지 600 µg/일) 보다는 훨씬 더 많다. 일부 구현예에서, 선택된 인간 대상체에게 적용되는 엽산의 유효량은 식품 보조제로서 섭취되는 일반적인 양보다 적어도 약 2-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 25-배, 적어도 약 50-배, 적어도 약 100-배, 적어도 약 250-배, 적어도 약 500-배, 적어도 약 1000-배이거나 또는 이보다 더 많을 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 서방형 또는 지연 방출 조성물로 제형화되는 것이 바람직하다. 예를 들어, 한 구현예에서, 엽산-함유 화합물을 포함하는 조성물은 엽산-함유 화합물의 유효량을 적용 후 3 내지 6 시간, 또는 4 내지 5 시간에 걸쳐 방출하도록 제형화될 수 있다.

[0091] 임의의 당업계에 공지된 엽산-함유 화합물이 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X)를 보유하는 것으로 선별된 인간 대상체를 위해 선별 및/또는 임의로는 적용될 수 있다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 L-메틸폴레이트 화합물을 함유할 수 있다. 한 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 6(S)-5-메틸테트라하이드로폴레이트 또는 그의 유도체를 함유할 수 있다.

[0092] 본 국면 및 본원에 기재된 여타 국면의 일부 구현예에서, 치료 양생법은 추가로 항우울제 액물을 선택하는 단계 및 임의의 적용 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항우울제는, 이에 제한되지는 않으나, 플루옥세틴 (fluoxetine), 시탈로프람 (citalopram), 파록세틴 (paroxetine), 에스시탈로프람 (escitalopram), 세르트랄린 (sertraline), 및 이들의 임의의 조합을 포함하는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 포함할 수 있다.

[0093] 그러한 구현예에서, 항우울제 약물은 엽산-함유 화합물과 동일 조성물로 적용될 수 있다. 대안적인 구현예에서, 항우울제 약물 및 엽산-함유 화합물은 동시에 (예를 들어, 동시적으로) 또는 순차적으로 (예를 들어, 하나씩), 또는 임의의 일시적 적용 양생법으로 별도의 조성물로 적용될 수 있는데, 여기서 엽산-함유 화합물의 아주반트 효과는, 엽산-함유 화합물이 부재할 시 효능에 비해 항우울제 약물의 효능을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항

우울제 및/또는 엽산-함유 화합물은 단일 적용량으로 또는 나뉘어지 적용량으로 적용될 수 있다. 항우울제 약물 및 엽산-함유 화합물에 대한 일정 기간 (예를 들어, 1 일마다)에 걸쳐 적용되는 투약 횟수는 상동하거나 또는 상이할 수 있다. 항우울제 약물 및 엽산-함유 화합물은 동일 또는 상이 경로를 통해 적용될 수 있다.

[0094] 본 국면 및 본원에 기재된 여타 국면의 일부 구현예에서, 항우울제 약물과 병용하여 적용되는 엽산-함유 화합물의 아쥬반트 효과는 가산성일 수 있다.

[0095] 본 국면 및 본원에 기재된 여타 국면의 일부 구현예에서, 항우울제 약물과 병용하여 적용되는 엽산-함유 화합물의 아쥬반트 효과는 상승적일 수 있다.

[0096] 본원에 제공되는 추가적인 국면은, 예를 들어 본원에 기재된 검정법을 이용해, 인간 대상체가 아쥬반트로서 엽산 또는 그의 유도체를 받아들일 수 있는지 여부를 결정함으로써, 인간에 적용되는 항우울제의 유효성을 결정 및/또는 개선하는 방법이 제공된다. 그러한 국면의 일부 구현예에서, 대상체가 본원에 제공되는 조건 (A) 내지 (X) 중 하나 이상을 만족시키는 경우, 항우울제에 대한 아쥬반트로서 유효량의 엽산을 포함하는 화합물을 대상체에게 적용 또는 처방하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 엽산의 예시 유효량은 약 7.5 mg/일 내지 약 50 mg/일이거나, 한 구현예에서 유효량은 약 15 mg/일 이상이다. 한 구현예에서, 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 예를 들어 이에 제한되지 않으나, 플루옥세틴, 시탈로프람, 파록세틴, 에스시탈로프람, 헤르트랄린 및 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0097] 본원에 제공되는 또다른 국면은 예를 들어 본원에 기재된 검정법으로 결정된 하나 이상의 조건을 가진 대상체를 식별함으로써, 대상체에 의해 섭취될 항우울제의 유효성 또는 효능을 개선하는 방법이다. 따라서, 상기 국면의 일부 구현예에서, 방법은, 대상체가 본원에 제공된 검정법에서 결정되는 하나 이상의 조건을 만족시키는 경우, 항우울제에 대한 아쥬반트로서 유효량의 엽산을 함유하는 화합물을 대상체에게 적용 또는 처방하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 엽산의 예시적인 유효량은 약 15 mg/일 이상이다. 한 구현예에서, 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 예를 들어 이에 제한되지 않으나, 플루옥세틴, 시탈로프람, 파록세틴, 에스시탈로프람, 헤르트랄린 및 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0098] 본원에 기재된 검정법 및/또는 방법의 임의의 국면에 사용할 컴퓨터 시스템이 또한 제공된다. 예를 들어, 본원에 제공되는 한 구현예는 하나 이상의 대상체로부터 수득되는 하나 이상의 시험 시료로부터 데이터를 수득하기 위한 컴퓨터 시스템이다. 상기 시스템은 하기를 포함한다: (a) 하나 이상의 시험 시료를 수용하고, 하나 이상의 시험 시료 상에서 하나 이상의 분석을 실시하여 본원에 기재된 둘 이상의 바이오마커 (i) 내지 (xxiv)를 결정하도록 구성된 결정 모듈; (b) 결정 모듈로부터의 출력 데이터를 저장하도록 구성된 저장 장치; (c) 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X)의 존재여부를 출력 데이터로부터 결정하기 위해 특이적으로 프로그램된 지시사항을 포함하는 전산 모듈, 예를 들어 비-인간 기계; 및 (d) 부분적으로 전산 모듈로부터의 데이터 출력물을 기반으로 콘텐츠를 디스플레이하기 위한 디스플레이 모듈, 여기서 콘텐츠는 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X)의 존재여부 및 임의로는 본원에 기재된 (A) 내지 (X) 중 한 조건의 부재여부, 또는 본원에 기재된 모든 조건 (A) 내지 (X)의 부재함을 표시하는 신호를 포함함.

[0099] 일부 구현예에서, 결정 모듈은 SEQ ID NO. 1의 위치 677 (또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27) 및 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 (또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27)를 포함하는 둘 이상의 좌의 유전자형을 결정하기 위한 하나 이상의 시험 시료 상에서의 하나 이상의 유전자형 결정 분석을 실시하도록 구성될 수 있다. 그러한 구현예에서, 전산 모듈은 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 (또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27), 및/또는 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 (또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27)에서의 하나 이상의 SNP의 존재유모를 결정하도록 구성될 수 있다.

[0100] 또다른 구현예에서, 결정 모듈은 하기 조건들 중 하나 이상의 존재여부 또는 부재여부를 결정하기 위한 하나 이상의 시험 시료 상에서 하나 이상의 분석을 실시하도록 구성될 수 있다:

[0101] i. 예정 기준 비율보다 더 작은 s-아데노실 메티오닌 (SAM) 대 s-아데노실 호모시스테인 (SAH)의 발현 비율;

[0102] ii. 예정 기준 값보다 더 큰 4-히드록시노네날 (4-HNE)의 발현;

[0103] iii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 (또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27)에서의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP), 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

- [0104] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 (또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임; 및
- [0105] v. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3의 위치 66 (또는 SEQ ID NO. 10의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임.
- [0106] 이들 구현예에서, 결정 모듈은 본원에 기재된 하나 이상의 여타 조건 (A) 내지 (X)의 존재여부 또는 부재여부를 결정하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 결정 모듈은 고감도 c-반응성 단백질 (hsCRP)의 발현을 결정하도록 추가로 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 결정 모듈은 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 1298에서의 SNP의 존재여부 또는 부재여부를 결정하도록 추가로 구성될 수 있다.
- [0107] 일부 구현예에서, 결정 모듈은 본원에 제공된 조건들 중 둘 이상의 존재여부 또는 부재여부를 결정하도록 하나 이상의 시험 시료를 분석하도록 구성될 수 있다.
- [0108] 일부 구현예에서, 결정 모듈은 결정 모듈로부터의 데이터 출력물을 저장 장치 상에 저장된 기준 데이터와 비교하도록 적합화된 비교 모듈을 추가로 포함할 수 있다.
- [0109] 일부 구현예에서, 예를 들어 시험 대상체가 비만인지 여부의 지표 (예를 들어 하나 이상의 대상체의 BMI)를 포함하는, 하나 이상의 대상체의 신체 정보를 저장하도록 저장 장치가 추가로 구성될 수 있다.
- [0110] 일부 구현예에서, 디스플레이 모듈 상에서 디스플레이되는 콘텐츠는 BMI 값이 30 kg/m^2 이상인지 여부의 표식인 BMI 값 또는 신호를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법 또는 엽산-함유 화합물이 없는 대안적인 치료 양생법을 수용할 것을 권장받는 대상체의 표식인 신호, 또는 엽산-함유 화합물이 없는 대안적인 치료 양생법을 수용할 것을 권장받는 대상체의 표식인 신호를 추가로 포함할 수 있다.
- [0111] 컴퓨터 상에서 방법을 실행하기 위한 소프트웨어 모듈을 한정하는 그곳에 기록된 컴퓨터 가독 지시사항이 탑재된 실재하며 비-일시적인 (예를 들어, 신호 전송의 비일시적 형태) 컴퓨터 가독 매체가 또한 본원에서 제공된다. 한 구현예에서, 컴퓨터 가독 저장 매체는 하기를 포함한다: (a) 저장 장치에 저장된 데이터를 기준 데이터와 비교하여 비교 결과를 제공하도록 하는 지시사항, 여기서 비교는 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X)의 존재여부 또는 부재여부를 식별함; 및 (b) 부분적으로 결정 모듈로부터의 데이터 출력물을 기반으로 콘텐츠를 디스플레이하기 위한 지시사항, 여기서 상기 콘텐츠는 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X)의 존재여부 및 임의로는 본원에 기재된 조건 (A)-(X) 중 임의의 하나의 부재여부의 표식인 신호를 포함함. 다른 구현예에서, 콘텐츠는 본원에 기재된 모든 조건 (A)-(X) 이 부재함을 표시하는 신호를 포함할 수 있다.
- [0112] 일부 구현예에서, 지시사항은 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 (또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27), 및/또는 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 (또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27)에 위치된 하나 이상의 SNP의 존재여부를 식별하기 위한 비교를 실시하도록 특이적으로 프로그래밍될 수 있다.
- [0113] 다른 구현예에서, 지시사항은 비교를 실시하여 하기 조건들 중 하나를 식별하도록 특이적으로 프로그래밍될 수 있다:
- [0114] i. 예정 기준 비율보다 더 적은 s-아데노실 메티오닌 (SAM) 대 s-아데노실 호모시스테인 (SAH)의 발현 비율;
- [0115] ii. 예정 기준 값보다 더 큰 4-히드록시노네날 (4HNE)의 발현;
- [0116] iii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677에서의 단일 뉴클레오티드 다형 현상 (SNP), 여기서 SEQ ID NO. 1은 메틸렌테트라히드로플레이트 리덕타아제 (MTHFR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0117] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2는 메티오닌 신타아제 (MTR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

- [0118] v. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3의 위치 66에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 3은 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0119] 이들 구현예에서, 컴퓨터 가독 매체는 추가로 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X)의 존재여부 또는 부재여부를 식별할 지시사항을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 컴퓨터 가독 매체는 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO: 1의 위치 1298에서의 SNP의 존재여부 또는 부재여부를 식별할 지시사항을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 컴퓨터 가독 매체는 고감도 c-반응성 단백질 (hsCRP)의 발현과 기준 데이터를 비교할 지시사항을 추가로 포함할 수 있다.
- [0120] 일부 구현예에서, 컴퓨터 가독 매체는, 대상체의 신체 특징 (예를 들어, 체중 및 신장)의 입력 데이터를 바탕으로 대상체가 비만인지 여부를 결정 또는 산출하는 (예를 들어, 대상체의 BMI가 30 kg/m^2 이상인지 여부) 지시사항을 추가로 포함할 수 있다.
- [0121] 일부 구현예에서, 컴퓨터 가독 매체는 대상체가 비만인지 여부를 결정하는 측정값 (예를 들어, BMI 값) 또는 대상체가 비만인지 여부 (예를 들어, BMI 값이 30 kg/m^2 이상인지 여부)를 표시하는 신호를 디스플레이하는 지시사항을 추가로 포함할 수 있다.
- [0122] 일부 구현예에서, 컴퓨터 가독 매체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 수용할 것을 권장받을 대상체의 표식인 신호, 또는 엽산-함유 화합물이 없는 대안적인 치료 양생법을 수용할 것을 권장받을 대상체의 표식인 신호를 디스플레이할 지시사항을 추가로 포함할 수 있다.
- [0123] 엽산-함유 화합물의 이용에 대한 응답과 관련된 SNP 및/또는 지엽성 마커의 식별을 바탕으로, 본원에 기재되는 한 국면은 또한 대상체의 시험 시료에서 본원에 개시된 SNP 및/또는 지엽성 마커를 식별하기 위해 필요한 검출 시약의 고안 및 제법을 제공한다. 예를 들어 검출 시약은 시험 시료에서의 본원에 기재된 검정법 및 방법에 관여되는 *MTHFR* 좌 및 *MTR* 좌 및 임의로는 *MTRR* 좌에서의 SNP의 식별 및/또는 SAM, SAH 및 4-HNE의 발현 수준 측정을 위해 고안 및 제조될 수 있다. 시험 시료 중의 개시된 SNP의 식별을 위해 사용될 수 있는 검출 시약의 예시에는 프라이머 및 프로브가 포함될 수 있는데, 여기서 프로브는 동일 뉴클레오티드 위치에 SNP를 포함하지 않은 핵산 분자에 비해 SNP-포함 핵산 분자에 선택적으로 혼성화할 수 있다. 시험 시료 중의 혈청 또는 혈장 단백질 (예를 들어, SAM, SAH 및/또는 4-HNE)의 발현 수준 측정에 이용될 수 있는 검출 시약의 예시에는, 상기 단백질에 대한 항체 또는 프라이머 및 프로브가 포함될 수 있는데, 여기서 프로브는 그러한 단백질에 해당하는 핵산 분자에 특이적으로 혼성화한다.
- [0124] 한 구현예에서, 키트는 예를 들어 30개 이하의 SNP를 추궁하는 여러 올리고뉴클레오티드 프로브로 고정된 올리고뉴클레오티드 어레이를 포함할 수 있는데, 여기서 SNP는 본원에 기재된 조건 (A) 내지 (U)의 둘 이상 또는 임의의 조합 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 조건 (A) 및 (C)의 조합); 뉴클레오티드 분자에 컨쥬케이션될 검출가능한 표지를 포함 (예를 들어, 형광 분자를 포함) 하는 임의의 용기; 및 하나 이상의 시약을 포함한다. 키트에 포함될 수 있는 시약의 예시에는, 이에 제한되지 않으나, 제한효소, 뉴클레오티드 분자에 컨쥬케이션될 범용 어댑터, 범용 어댑터에 상보적인 프라이머, 세척 시약 및 이들의 임의의 조합이 포함될 수 있다.
- [0125] 대안적인 구현예에서, 키트는 30개 이하의 SNP의 하나 이상의 대립형질에 결합하는 여러 올리고뉴클레오티드 프라이머를 포함할 수 있는데, 여기서 SNP의 특이적인 대립형질에 결합하는 올리고뉴클레오티드 프라이머의 각 서브셋트는 구분가능한 리포터로 표지되며, 상기 SNP는 본원에 기재된 SNP 조건 (A) 내지 (U)의 둘 이상 또는 임의의 조합 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나 조건 (A) 및 (C)의 조합); 및 하나 이상의 시약, 예를 들어 자유 뉴클레오티드 염기, 폴리머라아제 또는 이들 두가지 모두를 포함한다.
- [0126] 일부 구현예에서, 키트는 본원에 기재된 하나 이상의 바이오마커 (예를 들어, SAM, SAH, 4-HNE 및 hsCRP)의 발현을 결정할 하나 이상의 시약을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 키트는 본원에 기재된 하나 이상의 바이오마커에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 단백질-기재 결합 부분 (예를 들어, 항체)로 고정된 고체 기판 지지체를 추가로 포함할 수 있다. 예시 고체 기판 지지체는, 이에 제한되지 않으나, ELISA 용 마이크로타이터 플레이트, 딥스틱, 자석 비드 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 키트는 본원에 기재된 하나 이상의 바이오마커를 탐침하도록 고안된 하나 이상의 프라이머를 추가로 포함할 수 있다.
- [0127] 본원에 기재된 검정법, 방법, 시스템 및/또는 키트는 제 3의 서비스 제공자에 의해 실시 및/또는 이용될 수 있다. 예를 들어, 제 3의 서비스 제공자는 우울증이 있는 인간 대상체를 위한 치료 양생법의 선택을 용이하게 하기 위해, 인간 대상체의 시험 시료에서 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X)의 존재여부 결정을 제공하는 서비스를

제공하여 요금을 부과할 수 있다. 따라서, 인간 대상체를 위한 치료 양생법의 선택 방법이 또한 본원에 제공된다. 예를 들어, 방법은 (a) 우울증을 갖고 있거나 또는 우울증의 위험을 갖고 있는 것을 진단된 인간 대상체 유래의 시험 시료를 수득하는 단계; (b) 시험 시료를 본원에 기재된 둘 이상의 바이오마커 (i) 내지 (xxiv) (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 바이오마커 (i) 내지 (iii)의 조합)의 파라미터를 결정할 하나 이상의 분석에 적용하는 단계; (c) 선택된 바이오마커의 파라미터로부터, 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) (예를 들어, 이에 제한되지 않으나 조건 (A) 및 (C) 중 하나 또는 이들 두가지 모두)의 존재여부를 결정하는 단계; 및 (d) 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) 가 시험 시료에서 검출되는지 여부를 제시하는 제공하는 결과 출력물을 제공하는 단계. 하나 이상의 조건이 존재하는 경우, 방법은 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택하는 단계 및 임의로 인간 대상체에 적용하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

- [0128] 일부 구현예에서, 방법의 단계 (b)는 시험 기관, 예를 들어 제 3의 CLIA-인증 서비스 제공사에 시험 시료를 임의로 포장하여 운반하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0129] 일부 구현예에서, 방법의 단계 (d)는 비-인간 기계에 의해 실시된다.
- [0130] 본원에 기재된 검정법, 방법, 시스템 또는 키트에 사용하기 위한 시험 시료는 대상체의 생물학적 시료, 예를 들어 대상체 유래의 혈액 시료 또는 혈장 또는 혈청 시료로부터 유도될 수 있다. 일부 구현예에서, 시험 시료는 뇨 시료일 수 있다. 일부 구현예에서, 시험 시료는 구강 시료를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 시험 시료는 타액 시료를 포함할 수 있다.
- [0131] 시험 시료가 핵산 시료인 경우, 시험 시료는 대립형질-특이적 프로브 혼성화, 대립형질-특이적 프라이머 신장, 대립형질-특이적 증폭, 서열확인, 5' 뉴클레아제 소화, 문자 비컨 (molecular beacon) 검정법, DNA 칩 분석, 올리고뉴클레오티드 라이케이션 검정법, 크기 분석, 단일-가닥 구조 다형현상, 폴리머라아제 연쇄 반응 (PCR), 실시간 정량 PCR, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 분석에 적용될 수 있다.
- [0132] 시험 시료가 단백질 시료인 경우, 시험 시료는 웨스턴 블랏, 효소 연결 흡광 검정, 질량 분광계, 면역검정, 유세포분석, 면역세포화학 분석, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 분석에 적용될 수 있다.
- [0133] 본원에 제공된 또다른 국면은 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 조건 (A) 및 (C) 중 하나 또는 두가지 모두)을 보유하는 인간 대상체에서의 우울증 치료에서의 엽산-함유 조성물의 이용에 관한 것이다. 본원에 제공되는 또다른 국면은 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 조건 (A) 및 (C) 중 하나 또는 두가지 모두)을 보유하는 인간 대상체에서의 우울증 치료에 사용하기 위한, 항-우울제와 병용하는 엽산-함유 조성물에 관한 것이다. 본원에 기재된 그러한 국면들의 일부 구현예에서, 엽산-함유 조성물은 약 5 mg 이상의 엽산 (예를 들어, 약 7.5 mg 내지 약 50 mg의 엽산)을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 조성물은 예정 방출 프로파일 (예를 들어, 서방형) 용으로 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 인간 대상체는 성인이다.
- [0134] 본원에 기술된 다양한 국면의 구현예는 임의의 형태의 우울증을 갖고 있거나, 또는 우울증의 위험을 갖고 있는 것으로 진단된 인단 대상체에 사용하기 위해 채용될 수 있다. 한 구현예에서, 본원에 기재된 다양한 국면이 주요 우울 장애를 갖고 있거나 또는 그의 위험이 있는 것으로 진단된 인간 대상체에서 사용하기 위해 채용될 수 있다. 일부 구현예에서, 인간 대상체는 나아가 하나 이상의 항우울제 단일요법에 내성인 것으로 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 인간 대상체는 성인이다.
- [0135] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 다양한 국면이 항우울제를 현재 섭취중인 인간 대상체에 이용하기 위해 채용될 수 있다. 그러한 구현예에서, 하나 이상 (예를 들어, 둘 이상, 셋 이상 포함)의 조건 (A) 내지 (X)를 만족시키는 것으로 결정된 인간 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택 및/또는 적용하도록 할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 양생법은 항우울제를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 치료 양생법은, 인간 대상체가 현재 상이한 항우울제를 복용 중일 때 동일한 항우울제를 포함할 수 있다.
- [0136] **도면의 간단한 설명**
- [0137] 도 1A 내지 1B 은, 우울증이 있는 대상체를 치료하거나 또는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법 및 SSRI 이 권장되는 우울증이 있는 대상체를 표시하는 바이오마커 또는 조건을 식별하기 위한, 예를 들어 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)에 부속적인, 엽산-함유 화합물의 효능을 분석하는 예시 연구 디자인의 도식적인 디아어그램이다. 도 1A 는 예시 연구 디자인을 보여주는데, 여기서 7.5 mg/일 L-메틸폴레이트 (예를 들어, 6(S)-5-메틸테트라하이드로폴레이트, 본원에서는 약어로 6(S)-5-MTHF로 표기) 를 SSRI에 부속하여 적용할 수 있음을

보여준다. 도 1B 는 예시 연구 디자인을 보여주는데, 여기서 15 mg/일 L-메틸폴레이트 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 가 SSRI 에 부속적으로 적용된다.

[0138] 도 2 는 연쇄적인 병렬적 비교를 이용하는, 주요 우울 장애 (MDD) 가 있는 것으로 나타난 SSRI-내성 환자들 사이에서의 6(S)-5-MTHF 의 예시적인 이중맹검, 위약-대조 연구의 도식적인 다이어그램을 보여준다. 예시로서, 10% 중퇴율을 가정했다. 해당 도면에 제공된 백분율 응답성 및 무-응답 비율은 상대적 효능 유효성을 표시하는 의미이나, 표시된 백분율의 절대값으로 해석 또는 한정됨을 의미하는 것은 아니다.

[0139] 도 3A 내지 3E 는, 예를 들어 제 2 상에서 SSRI 에 대해 부속적으로, MDD 환자를 엽산-함유 화합물로 치료하는 유효성을 보여준다. 도 3A 는 응답 비율을 보여준다. 응답자는 HDAM-17 에서 적어도 50% 감소가 있는 MDD 환자이다. 도 3B 는 SSRI 와 함께 엽산-함유 화합물 또는 위약을 이용하여 치료한 MDD 환자에 대한 30-일 치료 후 다양한 신경정신과적 시험 (예를 들어, HDAM-17, QIDS-SR, 및 CGI-S) 의 스코어에서의 평균적인 변화를 보여준다. 도 3C 는 SSRI 와 함께 엽산-함유 화합물 또는 위약을 이용하여 치료한 후 HDAM-17 로 측정된 MDD 환자 관해 백분율을 보여준다. 도 3D 는 SSRI 와 함께 엽산-함유 화합물 또는 위약으로 치료 후 QIDS-SR 로 측정한, 30-일 치료 후의 MDD 환자에서의 관해 백분율을 보여준다. 도 3C 내지 3D 는 위약 및 SSRI 와 비교하여, 아쥬반트 15 mg/일 L-메틸폴레이트 및 SSRI 의 30 일 후 관해율이, SSRI 단일요법에 대해 불충분하게 응답한 우울증 환자에서는 유의하지 않았음을 보여준다. 도 3E 는 제 2 시도에서 중단한 MDD 환자의 백분율을 보여주는데, 이는 전체적인 부작용 이벤트로 인한 중퇴 비율에 있어 유의한 차이가 없음을 나타낸다.

[0140] 도 4A 내지 4B 는 우울증이 있는 환자에서의 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 임의로는 SSRI 를 포함하는 치료의 효능에 대한 MTHFR 유전자 (MTHFR C677T) 에서의 단일 유전자 다형현상 (SNP) 의 유효성을 보여준다. 도 4A 는 HDAM-28 (28-항목 Hamilton Depression Rating Scale) 으로 측정한 효능 결과를 보여준다. 도 4B 는 CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) 로 측정한 효능 결과를 보여준다.

[0141] 도 5A 내지 5B 는 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 임의로는 SSRI 를 포함하는 치료법의 우울증이 있는 환자에서의 효능에 대한 비만 (즉, BMI 가 30 kg/m^2 이상) 의 유효성을 보여준다. 도 5A 는 치료 유효성에 대해 3.94 의 카이-스퀘어를 이용해 HAMD-28 (28-항목 Hamilton Depression Rating Scale) 로 측정한 효능 결과를 보여준다. 도 4B 는 치료 유효성에 대해 10.03 의 카이-스퀘어를 이용해 CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) 로 측정한 효능 결과를 보여준다.

[0142] 도 6 은 예를 들어, 우울증이 있는 대상체에 대한 치료 양생법 선택을 위해 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 예시적인 시스템을 보여주는 블록 다이어그램이다.

[0143] 도 7 은 본원에 기재된 시스템을 이용하여 사용하기 위한 컴퓨터 가독 저장 매체에 대한 지시사항의 예시적인 셋트를 보여준다.

[0144] 도 8A 내지 8B 은 엽산-함유 화합물을, 예를 들어 SSRI 에 대한 부가물로서 처리할 때, 각 유전자 상에서의 완전히 정상인 것에 상반되는 표시된 유전자에 대한 하나 이상의 드문 변이체를 보유한 MDD 환자에서의 HAMD-28 에서의 평균적인 변화를 보여준다. 도 8A 는 표시된 다양한 SNP 바이오마커와 관련하여 HAMD-28 에 있어서의 평균적인 변화를 보여주는 막대 그래프이다. 도 8B 는 도 8A 에 제시된 결과 및 염색체에서의 대응하는 좌를 보여주는 표이다. 도 8B 에 사용된 용어 "유병률" 은 본 특정 연구에서 나타난 SNP 를 보유하는 MDD 환자의 전체 백분율을 지칭한다.

[0145] 도 9A 내지 9C 는 환자를 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법으로 치료했을 때, 우울증 중증도에 따라 MDD 환자에서 표시된 조건의 존재여부 또는 부재여부의 영향을 보여주는 결과 표이다. 우울증 중증도는 Social Functioning Questionnaire (SFQ), Visual Analogue Scale (VAS), 및 Cognitive and Physical Function Questionnaire (CPFQ) 로 측정했다. 도 9A 는 모든 치료에 대한 분석을 보여준다. 도 9B 는 바이오마커 하위그룹에서의 분석을 보여준다. 도 9C 는 유전자 하위그룹에서의 분석을 보여준다.

[0146] 도 10A 내지 10E 는 환자를 엽산-함유 화합물과 함께 (치료군) 또는 엽산-함유 화합물 없이 (위약군) 치료시 우울증 중증도에 대한 MDD 환자에서의 표시된 조건의 존재여부 또는 부재여부의 유효성을 보여주는 결과 표이다. 우울증 중증도는 HAMD 의 Maier 또는 HAMD-7 서브스케일로 측정했다. 도 10A 는 Maier SPCD 의 결과를 보여준다. 도 10B 는 Maier 평균을 보여준다. 도 10C 는 HAMD-7 SPCD 를 보여준다. 도 10D 는 HAMD-7 평균을 보여준다. 도 10E 는 Maier 스케일에 대한 바이오마커 및 유전자 분석의 개요를 보여준다.

[0147] **발명의 상세한 설명**

- [0148] 최근 추산되기도는 18 세 이상인 미국인 중 1,900 백만 이상의 인구가 매년 우울증을 앓는 것으로 나타났다. 최근 10 년간 우울증 치료에 대한 유의할 진전이 없어서, 항우울제를 복용 중인 환자들 중 29% 내지 46%에 달하는 인구는 해당 치료법에 대해 여전히 부분적으로 또는 완전히 내성을 갖고 있다. 치료-내성 우울증을 앓는 환자들은 대부분 대안이 없다. 모든 치료 양생법이 각 개인에게 유효한 것은 아니기에, 우울증이 있는 인간 대상체를 위한 적절한 치료 양생법의 선택을 도울 수 있는 마커를 밝혀낼 것이 강력히 요망되고 있다.
- [0149] 본원에 기재된 다양한 구현예의 국면에 따르면, 21 개 이상의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP) 및 4 개 이상의 지엽성 바이오마커 파라미터가 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법의 유효성 또는 효능 예측용으로 밝혀졌다. 즉, 그러한 SNP 및 혈장/혈청 바이오마커 파라미터는 엽산-함유 화합물이 없는 치료법과 비교하여 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법으로 이익을 얻거나 또는 그에 응답하는 우울증이 있는 대상체를 식별하는데 이용될 수 있다. 특히, 그러한 SNP 및 혈장/혈청 바이오마커 파라미터는 엽산-함유 화합물이 없는 치료법과 비교하여 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법으로 이익을 얻거나 또는 그에 응답하는, 치료-내성 우울증이 있는 대상체 (예를 들어, 하나 이상의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI))에 내성인 대상체)를 식별하는데 이용될 수 있다. 엽산-함유 화합물은 항우울제의 부재 하에 적용될 수 있거나, 또는 항우울제 약물에 대한 아쥬반트로서 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 항우울제 약물과 병용하여 적용되는 엽산-함유 화합물의 아쥬반트 유효성은 가산성일 수 있다. 다른 구현예에서, 항우울제 약물과 병용하여 적용되는 엽산-함유 화합물의 아쥬반트 유효성은 상승적일 수 있다.
- [0150] 구체적으로, 우울증 치료를 위해 단독으로 또는 병용요법으로 인간 대상체에 적용되는 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 항우울제의 효능을 증대시키기 위한 단독요법 또는 병용요법)의 효능을 예측할 수 있는 SNP에는, 다음과 같이 rs 번호를 부여하여 식별되는 하나 이상의 SNP 또는 그의 조합을 포함한다: 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR)에 존재하는 rs1801133; MTHFR에 존재하는 rs2274976; 메티오닌 신타아제 (MTR)에 존재하는 rs1805087; 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR)에 존재하는 rs1801394; 칼슘 채널, 전압-의존형, L-타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C)에 존재하는 rs1006737; DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스페라아제 3 베타 (DNMT3B)에 존재하는 rs1883729; GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR)에 존재하는 rs7163862; 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2)에 존재하는 rs12659; 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이 적 막 항원) (FOLH1)에 존재하는 rs202676; 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1)에 존재하는 rs2297291; 환원된 폴레이트 담지체 단백질 1 (RCF1)에 존재하는 rs1051266; GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1)에 존재하는 rs8007267; 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스페라아제 A (PCYT1A)에 존재하는 rs7639752; 도파민 수용체 D2 (DRD2)에 존재하는 rs6275; DRD2에 존재하는 rs1079596; DRD2에 존재하는 rs11240594; 카테콜-O-메틸트랜스페라아제 (COMT)에 존재하는 rs4633; COMT에 존재하는 rs4680; 도파민 활성 수송자 (DAT, 또는 SLC6A3)에 존재하는 rs250682; 포름이미노트랜스페라아제 시클로디아미나아제 (FTCD)에 존재하는 rs2277820; 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로게나아제 (NADP⁺ 의존형) 1 (MTHFD1)에 존재하는 rs2236225; 및 이들의 임의의 조합.
- [0151] 나아가, 인간 대상체에 대한 엽산-함유 화합물의 (예를 들어, 항우울제의 효능을 증대시키기 위한 단독용법으로 또는 병용요법으로) 적용의 효능을 예측할 수 있는 우울증 치료를 위해 지엽성 바이오마커 파라미터에는 s-아데노실 메티오닌 (SAM) 및 s-아데노실 호모시스테인 (SAH) 사이의 상대적 발현 수준, 4-히드록시노네날 (4-HNE)의 발현, 고감도 c-반응성 단백질 (hsCRP)의 발현, 및 이들의 임의의 조합이 포함된다. 부가적으로, 비만은 또한 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법 (예를 들어, 단일요법 또는 항우울제와의 병용요법)의 유효성을 예측한다는 것을 발견하게 되었다. 그러한 유전자 다형현상, 지엽성 바이오마커 및 임상적 특성을, 주요 우울장애가 있고, 항우울제 단일요법에 대한 내성이 있는, 즉 치료-내성 우울증 (TRD), 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)-내성 우울증이 있는 인간 코호트에서 평가했다.
- [0152] 따라서, 본원에 기재된 일부 구현예는 일반적으로 우울증이 있는 대상체를 위한 치료 양생법을 선택하거나 또는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료법에 적용가능하거나 또는 응답성이 있는 우울증이 있는 대상체를 식별하기 위한 검정법, 방법, 시스템 또는 키트에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 치료법은 엽산-함유 화합물 및 항우울제 약물의 병용을 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 인간 대상체, 예를 들어 우울증 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 주요 우울 장애)이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단된 인간 대상체 유래의 시료에서 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP) 및/또는 지엽성 바이오마커 파라미터의 존재여부 또는 부재여부를 결정하여 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료에 대한 대상체의 응답성을 예측하려는 것이다. 본원에 기재된 하나 이상의 조건이 인간 대상체 유래의 시료에 존재하는 것으로 결정되는 경우, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법이 선택될 수 있고, 임의로는 인간 대상체에 적용될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 양생

법은 엽산-함유 화합물과 따로 또는 동시에 적용될 항우울제 (예를 들어, SSRI) 를 추가로 포함할 수 있다.

[0153] 우울증이 있는 인간 대상체를 위한 치료 양생법의 선택을 위한 검정법

[0154] 따라서, 우울증 또는 우울증의 위험이 있는 대상체를 위한 치료 양생법의 선택; 우울증 또는 우울증의 위험이 있는 대상체의 치료, 및/또는 우울증 또는 우울증의 위험이 있는 대상체에 대해 권장 및/또는 적용되는 치료 양생법의 유효성 개선을 위한 검정법, 방법, 시스템 및 키트가 본원에서 제공된다. 본원에서는 본원에 기재된 바이오마커 또는 조건의 하나 이상 (예를 들어, 둘 이상) 또는 이들의 임의의 조합을 보유하는 것으로 선택된 대상체 (예를 들어, 인간 대상체) 에서의 우울증 치료에 사용하기 위한 엽산-함유 조성물이 제공된다.

[0155] 본원에 기재된 한 국면에서는, 인간 대상체의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법에 대한 응답성을 결정하기 위한, 시험 시료에서 본원에 기재된 하나 이상의 SNP 의 유전자형 및/또는 하나 이상의 지엽성 바이오마커의 발현을 식별함으로써 우울증이 있는 대상체를 위한 치료 양생법을 선택하기 위한 검정법을 제공한다. 검정법은 하기를 포함한다:

[0156] (a) 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단된 인간 대상체의 시험 시료를, 바이오마커 (i) 내지 (xxiv) 의 둘 이상 (예를 들어, 셋 이상, 넷 이상, 다섯 이상 포함) 의 파라미터 결정을 위한 하나 이상의 분석에 적용하는 단계:

[0157] (i) SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 and SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라하이드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0158] (ii) SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27 (rs2274976 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8 은 각각 독립적으로 MTHFR 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0159] (iii) SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0160] (iv) SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 (rs1801394 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서, SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0161] (v) SEQ ID NO. 11 의 위치 27 (rs1006737 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 11 이 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0162] (vi) SEQ ID NO. 12 의 위치 27 (rs1883729 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 12 가 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0163] (vii) SEQ ID NO. 13 의 위치 27 (rs7163862 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 13 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0164] (viii) SEQ ID NO. 14 의 위치 27 (rs12659 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 14 가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0165] (ix) SEQ ID NO. 15 의 위치 27 (rs202676 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 15 가 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0166] (x) SEQ ID NO. 16 의 위치 27 (rs2297291 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 16 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0167] (xi) SEQ ID NO. 17 의 위치 27 (rs1051266 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 17 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0168] (xii) SEQ ID NO. 18 의 위치 27 (rs8007267 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 18 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0169] (xiii) SEQ ID NO. 19 의 위치 27 (rs7639752 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 19 가 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

- [0170] (xiv) SEQ ID NO. 20 의 위치 27 (rs6275 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 20 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0171] (xv) SEQ ID NO. 21 의 위치 27 (rs1079596 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 21 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0172] (xvi) SEQ ID NO. 22 의 위치 27 (rs11240594 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 22 가 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0173] (xvii) SEQ ID NO. 23 의 위치 27 (rs4633 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 23 이 카테콜-0-메틸트랜스페라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0174] (xviii) SEQ ID NO. 24 의 위치 27 에서의 SNP 좌의 유전자형 (rs4680 로 식별), 여기서 SEQ ID NO. 24 가 카테콜-0-메틸트랜스페라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0175] (xix) SEQ ID NO. 25 의 위치 27 (rs250682 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 25 가 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 맴버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0176] (xx) SEQ ID NO. 26 의 위치 27 (rs2277820 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 26 이 포름이미노트랜스페라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0177] (xxi) SEQ ID NO. 27 의 위치 27 (rs2236225 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 27 이 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0178] (xxii) SAM 및 SAH 의 발현 수준;
- [0179] (xxiii) 4-HNE 의 발현 수준;
- [0180] (xxiv) hsCRP 의 발현 수준; 및 이들의 임의의 조합; 및
- [0181] (b) 결정된 둘 이상의 바이오마커의 파라미터로부터, 하기 조건 (A) 내지 (X)로부터 선택되는 하나 이상 (예를 들어, 둘 이상의 조건, 셋 이상의 조건, 넷 이상의 조건 포함) 의 조건의 존재여부를 검출하는 단계:
- [0182] (A) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP;
- [0183] (B) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27 (rs2274976 로 식별) 에서의 SNP;
- [0184] (C) 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별) 에서의 SNP;
- [0185] (D) 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 (rs1801394 로 식별) 에서의 SNP;
- [0186] (E) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 11 의 위치 27 (rs1006737 로 식별) 에서의 SNP;
- [0187] (F) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 12 의 위치 27 (rs1883729 로 식별) 에서의 SNP;
- [0188] (G) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 13 의 위치 27 (rs7163862 로 식별) 에서의 SNP;
- [0189] (H) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 14 의 위치 27 (rs12659 로 식별) 에서의 SNP;
- [0190] (I) 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 15 의 위치 27 (rs202676 로 식별) 에서의 SNP;
- [0191] (J) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 16 의 위치 27 (rs2297291 로 식별) 에서의 SNP;
- [0192] (K) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 17 의 위치 27 (rs1051266 로 식별) 에서의 SNP;
- [0193] (L) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 18 의 위치 27 (rs8007267 로 식별) 에서의 SNP;
- [0194] (M) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 19 의 위치 27 (rs7639752 로 식별) 에서의 SNP;
- [0195] (N) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 20 의 위치 27 (rs6275 로 식별) 에서의 SNP;

- [0196] (O) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 21의 위치 27 (rs1079596로 식별)에서의 SNP;
- [0197] (P) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 22의 위치 27 (rs11240594로 식별)에서의 SNP;
- [0198] (Q) 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 23의 위치 27 (rs4633로 식별)에서의 SNP;
- [0199] (R) 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 24의 위치 27 (rs4680로 식별)에서의 SNP;
- [0200] (S) 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 25의 위치 27 (rs250682로 식별)에서의 SNP;
- [0201] (T) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 26의 위치 27 (rs2277820로 식별)에서의 SNP;
- [0202] (U) 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 26의 위치 1958 (rs2236225로 식별)에서의 SNP;
- [0203] (V) 예정 기준 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH의 발현 수준 비율;
- [0204] (W) 예정 기준 값보다 더 큰 4-HNE의 발현 수준;
- [0205] (X) 혈장 시료에서 측정되는 리터 당 약 2.3 mg을 초과하는 hsCRP의 발현; 및 이들의 임의의 조합.
- [0206] 본 국면 및 본원에 기재된 여타 국면의 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 SNP는 하나 또는 두개의 엽산-응답성 대립형질을 포함할 수 있다. 오직 예시로서, SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27 (rs1801133로 식별)에서의 SNP는 1개의 티민 "T" 대립형질, 또는 2개의 티민 "T" 대립형질을 포함할 수 있다. 이론에 구애됨이 없이, 본원에 기재된 SNP 좌에 2개의 엽산-응답성 대립형질을 보유하는 것으로 결정된 인간 대상체는 동일 SNP 좌에 엽산-응답성 대립형질이 1개인 인간 대상체에 비해 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법에 대해 더 큰 응답성을 나타낼 수 있다.
- [0207] 프라이머 및 프로브의 디자인에 따라서는, SNP 조건들 (A) 내지 (U)가 또한 본원에서 대응하는 엽산-응답성 대립형질에 상보적인 대립형질로 나타낼 수도 있다. 예를 들어, 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27 (rs1801133로 식별)에서의 SNP의 존재여부를 결정하는 대신에, 당업자는 그 대신 하나 이상의 "A" 대립형질을 포함하는 동일 위치에서의 SNP를 탐침하기 위해 SEQ ID NO. 7의 상보적인 서열에 대한 프라이머 및/또는 프로브를 쉽게 고안해 낼 수 있다. 따라서, 본 국면 및 본원에 기재된 여타 국면의 일부 구현예에서, 조건 (A) 내지 (U)로부터 선택되는 하나 이상의 조건 (예를 들어, 둘 이상, 셋 이상, 넷 이상의 조건을 포함)의 존재여부는 상기 및 하기 표 42에 제시되는 엽산-응답성 대립형질의 상보적인 대립형질의 존재여부를 검출하여 제시될 수 있다.
- [0208] 단계 (b)로부터의 분석 결과를 토대로, 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X)가 검출되는 경우, 검정법은 인간 대상체를 위해 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택하는 단계 및 임의의 적용 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0209] 본원에 기재된 바이오마커 (i) 내지 (xxiv) 중 둘 이상의 임의의 조합은 본원에 기재된 검정법을 위한 시험 시료에서 결정될 수 있다. 본원에 기재된 둘 이상의 바이오마커의 예시적인 조합은, 둘 이상의 SNP 좌 (예를 들어, 3개 이상의 SNP 좌, 4개 이상의 SNP 좌, 5개 이상의 SNP 좌 또는 그 이상을 포함)의 유전자형; 또는 하나 이상의 SNP 좌 (예를 들어, 둘 이상의 SNP 좌 또는 그 이상을 포함)의 유전자형 및 하나 이상의 지엽성 바이오마커 (예를 들어, 4-HNE, SAM, SAH)의 발현 수준; 또는 둘 이상의 지엽성 바이오마커 (예를 들어, 4-HNE, SAM, SAH)의 발현 수준을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 둘 이상의 바이오마커의 선택된 조합에 따라서는, 시험 시료는 예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 유전자형결정 검정법, 발현 검정법 (예를 들어, 단백질 및/또는 전사물 수준), 또는 이들의 조합을 포함하는 하나 이상의 분석에 적용될 수 있다.
- [0210] 따라서, 일부 구현예에서, 검정법은 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단된 인간 대상체 유래의 시험 시료를 둘 이상의 좌의 유전자형 결정에 적합화된 하나 이상의 유전자형결정에 적용하는 단계를 포함하는데, 여기서 상기 둘 이상의 좌는 다음과 같다: (i) SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27 (rs1801133로 식별) 및 (ii) SEQ ID NO. 2의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27 (rs1805087로 식별). 그러한 구현예에서, 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 (또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27) 또는 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 (또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27)의 검출, 또는 상기 언급된 SNP 두가지 모두의 검출은 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함

하는 치료 양생법의 인간 대상체를 위한 선별 및 임의의 적용을 나타낸다.

[0211] 일부 구현예에서, 시험 시료는 3 개 이상의 좌, 4 개 이상의 좌, 5 개 이상의 좌, 6 개 이상의 좌, 7 개 이상의 자, 8 개 이상의 좌, 9 개 이상의 좌, 10 개 이상의 좌의 유전자형을 결정하도록 적합화된 하나 이상의 유전자형 결정 검정에 적용될 수 있다. 추궁될 추가적인 좌는 바이오마커 (i) 내지 (xxi) 의 임의의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0212] 일부 구현예에서, 유전자형 결정 검정은 본원에 기재된 SNP 중 임의의 하나를 측면에 두는 프라이머의 셋트를 이용해 시험 시료를 증폭하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 둘 이상 (예를 들어, 셋 이상, 넷 이상, 다섯 이상) 의 SNP 를 증폭하는 둘 이상 (예를 들어, 셋 이상, 넷 이상, 다섯 이상) 의 셋트의 프라이머 셋트를 멀티플렉스 증폭 검정에 이용할 수 있다.

[0213] 일부 구현예에서, 시험 시료는 본원에 기재된 바이오마커 (i) 내지 (xxiv) 의 셋 이상, 넷 이상, 다섯 이상 또는 그 이상의 파라미터 결정에 적용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 감정은 하기 단계를 포함할 수 있다:

[0214] (a) 대상체의 시험 시료를 하기 조건들 중 하나 이상의 존재여부 또는 부재여부를 결정할 하나 이상의 분석 (예를 들어, 유전자형 및/또는 표현형 분석) 에 적용하는 단계:

[0215] i. 예정 기준 비율보다 더 작은 s-아데노실 메티오닌 (SAM) 대 s-아데노실 호모시스테인 (SAH) 의 발현 비율;

[0216] ii. 예정 기준 값보다 더 큰 4-히드록시노네날 (4HNE) 의 발현;

[0217] iii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 (또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27) 에서의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP), 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0218] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 (또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임; 및

[0219] v. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3 의 위치 66 (또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임.

[0220] 상기 구현예에서, 그러한 조건들 중 하나 이상의 존재의 검출은 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법이 권장되는 대상체의 표시이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조건들 중 아무것도 존재하지 않는 경우, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받지 않는다.

[0221] 본 국면 및 본원에 기재된 여타 국면의 일부 구현예에서, SAM 대 SAH 의 발현 비율이 예정 기준 비율보다 더 작은 경우, 예를 들어 혈장 시료에서 측정되는 3.0 보다 더 작거나 또는 약 2.8 보다 더 작을 경우, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받을 수 있으며, 그에 임의로 적용될 수 있다. 한 구현예에서, SAM 대 SAH 의 발현 비율이 2.71 보다 더 작은 경우 (혈장 시료에서 측정시), 이는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받고 임의로 적용될 대상체의 표시이다. 일부 구현예에서, SAM 대 SAH 의 발현 비율이 혈장 시료에서 측정시 2.71 이상인 경우, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받지도 그에 적용되지도 않는다. 시험 시료 공급원에 따라서는, 예를 들어 혈액 시료 대 구강 시료에서, 혈액 시료에 대한 예정 기준 비율은 예를 들어 구강 시료에 대한 것과 상이할 수 있다.

[0222] 본원에 기재된 임의의 국면의 일부 구현예에서, 4-HNE 의 발현이 예정 기준 값을 초과하는 경우, 예를 들어 (혈장 시료에서 측정시) 리터 당 약 3 mg/L 을 초과하거나, 또는 약 3.2 mg 를 초과하는 경우, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받고 임의로 그에 적용될 수 있다. 한 구현예에서, (혈장 시료에서 측정시) 리터 당 3.28 mg 이상인 4-HNE 의 발현은, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받고 임의로 적용될 대상체의 표식이다. 일부 구현예에서, 4-HNE 의 발현이 혈장 시료에서 측정시 혈장 리터 당 3.28 mg 미만인 경우, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받지도 적용되지도 않는다. 시험 시료 공급원에 따라서는, 예를 들어 혈액 시료 대 구강 시료에서, 혈장 시료에 대한 예정 기준 값은 예를 들어 구강 시료에 대한 것과 상이할 수 있다.

[0223]

본 국면 및 본원에 기재된 여타 국면의 일부 구현예에서, 검정법은 인간 대상체가 비만인지 여부를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 인간 대상체가 비만인 것으로 결정되는 경우, 그 인간 대상체는 유효량의 엽산-함유 화합물을 풍마하는 치료 양생법에 대해 선택되며 임의로 적용된다. 인간 대상체에서의 비만 결정 방법은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 이에 제한되지 않으나, 체질량 지수 (BMI) 측정, 복부 지방 측정 (예를 들어, 허리 둘레 또는 허리-대 힙 비율), 체지방 측정, 피지후 두께, 수중체중법 (농도계측), 배기량 체적측정, 컴퓨터 단층촬영법 (CT) 및 자기 공명 영상 (MRI), 및 이중 에너지 X-선 방사선흡수계측법 (DEXA), 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0224]

비만은 상이한 방법으로 정의될 수 있다. 예를 들어, 비만은 약 30 kg/m^2 이상의 체질량 지수 (BMI)로 정의될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 비만은 과도한 복부 지방 (예를 들어, 허리 둘레 및/또는 허리-힙 비율로 표시)으로 정의될 수 있다. 예를 들어, 과도한 복부 지방은 남성에서는 허리 둘레 > 40 인치 ($> 102 \text{ cm}$), 여성에서는 허리 둘레 > 35 인치 ($> 88 \text{ cm}$)로 정의될 수 있다. 대안적으로, 복부 비만은 남성에서는 0.95를 초과하는 허리-힙 비율, 여성에서는 0.80을 초과하는 허리-힙 비율로 정의될 수 있다. 일부 구현예에서, 비만은 체지방 백분율로 정의될 수 있는데, 예를 들어 비만은 여성에서는 약 32% 이상의 체지방 백분율, 남성에서는 약 25% 이상의 체지방 백분율로 정의된다.

[0225]

한 구현예에서, BMI의 측정이 인간 대상체가 비만인지 여부를 결정하기 위해 이용될 수 있다. 그러한 구현예에서, 검정법은, 인간 대상체가 비만인지 여부, 및 30 kg/m^2 이상의 BMI 값이 인간 대상체에서 측정되는지 여부를 결정하기 위한 인간 대상체의 체질량 지수 (BMI)의 측정하여, 인간 대상체를 선별하고, 임의로는 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 그 인간 대상체에 적용하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 인간 대상체가 30 kg/m^2 미만의 BMI 값을 갖는 경우, 그 인간 대상체에게는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장하거나 또는 적용하는 것이 바람직하지 않을 수 있다.

[0226]

일부 구현예에서, 검정법은 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO: 1의 위치 1298에서의 SNP의 존재여부 또는 부재여부를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있는데, 여기서 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO: 1의 위치 1298에서의 SNP의 존재함은 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법에 대해 권장 및/또는 적용받는 대상체의 표식이다. .

[0227]

일부 구현예에서, 검정법은 과민감성 c-반응성 단백질 (hsCRP)의 발현을 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있는데, 여기서 (혈청 시료에서 측정시) 리터 당 약 2.3 mg을 초과하는 hsCRP의 발현은 항우울제 및 엽산-함유 화합물을 함유하는 치료 양생법을 권장받을 대상체의 표식이다. 일부 구현예에서, 혈장 시료에서 측정시 혈장 리터 당 hsCRP의 발현이 2.3 mg 미만인 경우, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받지도 적용받지도 않는다. 시험 시료 공급원에 따라서는, 예를 들어 혈액 시료 대 구강 시료에서, 혈장 시료에서의 hsCRP 발현이 예를 들어 구강 시료에서의 것과 상이할 수 있다.

[0228]

본원에 기재된 검정법의 일부 구현예에서, 시험 시료는 본원에 제공된 조건 중 하나 이상 또는 둘 이상, 셋 이상, 넷 이상, 다섯 이상, 여섯 이상을 결정하도록 분석될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 시험 시료는 대상체가 각각 MTHFR 및 MTR 좌의 위치 677 및 2756에 위치되어 있는 하나 이상의 SNP를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 분석될 수 있다. 일부 구현예에서, 시험 시료는 대상체가 비만인지 여부 (예를 들어, 대상체가 30 kg/m^2 이상의 BMI 값을 갖고 있는지 여부), 각각 MTR 및 MTRR 좌의 위치 2756 및 66에 위치된 SNP를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 분석될 수 있다. 다른 구현예에서, 시험 시료는 대상체가 비만인지 여부 (예를 들어, 대상체가 30 kg/m^2 이상의 BMI 값을 갖고 있는지 여부) 및 MTR 좌의 위치 2756에 위치되어 있는 SNP를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 분석될 수 있다. 일부 구현예에서, 시험 시료는 대상체가 예정 기준 비율보다 더 작은 SAM/SAH 비율을 갖고 있는지 여부, 및 MTR 좌의 위치 2756에 위치된 SNP를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 분석될 수 있다. 일부 구현예에서, 시험 시료는 대상체가 예정 기준 값보다 더 큰 4-HNE 발현 및 각각 MTR 및 MTRR 좌의 위치 2756 및 66에 위치되어 있는 SNP를 갖고 있는지 여부를 결정하기 위해 분석될 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 본원에 기재된 조건 (A) 내지 (X)의 하나 이상의 임의의 조합이 동시에 또는 상이한 시점에 결정될 수 있다.

[0229]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 조건 (A) 내지 (X)의 하나 이상, 둘 이상, 셋 이상이 인간 대상체의 시험 시료에 존재하는 것으로 결정된 경우, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법이 그 인간 대상체를 위해 선택되며, 임의로 적용된다.

- [0230] 일부 구현예에서, 인간 대상체가 본원에 기재된 조건 (A) 내지 (X) (및 비만, 예를 들어 30 kg/m^2 이상의 BMI 값으로 정의된 비만) 의 하나 이상, 둘 이상, 셋 이상을 만족시키는 경우, 그 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 적용 또는 처방받을 수 있다.
- [0231] 일부 구현예에서, 치료 양생법은 엽산-함유 화합물과 병용하여 (예를 들어, 동시에 또는 따로따로) 적용될 항우울제 (예를 들어, SSRI)를 추가로 포함할 수 있다.
- [0232] 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 L-메틸폴레이트 화합물을 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 6(S)-5-메틸테트라하이드로폴레이트 또는 그의 유도체를 포함할 수 있다.
- [0233] 본원에 기재된 검정법, 방법, 시스템 및/또는 키트는 제 3 의 서비스 제공자에 의해 실시 및/또는 이용될 수 있다. 예를 들어, 제 3 의 서비스 제공자는 예를 들어 우울증이 있는 인간 대상체를 위한 치료 양생법의 선택을 용이하게 하기 위해, 인간 대상체의 시험 시료에서 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X)의 존재여부 또는 부재여부를 결정하여 제공하는 서비스를 제공하여 과금할 수 있다. 따라서, 인간 대상체를 위한 치료 양생법의 선택 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 그 방법은, (a) 우울증을 갖고 있거나 우울증의 위험을 갖고 있는 것으로 진단된 인간 대상체로부터 시험 시료를 수득하는 단계; (b) 상기 시험 시료를 본원에 기재된 둘 이상의 바이오마커 (i) 내지 (xxiv) (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 바이오마커 (i) 및 (iii)의 조합)의 파라미터를 결정하는 하나 이상의 분석에 적용하는 단계 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 바이오마커 (i) 및 (iii)의 조합); (c) 선택된 바이오마커의 파라미터로부터, 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 조건 (A) 및 (C) 중 하나 또는 이들 두가지 모두)의 존재여부를 결정하는 단계; 및 (d) 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) 가 시험 시료에서 검출되는지 여부를 제공하는 결과 출력물을 제공하는 단계. 하나 이상의 조건이 존재하면, 상기 방법은 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 인간 대상체를 위해 선택하고 임의로는 적용하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0234] 일부 구현예에서, 상기 방법의 단계 (b)는 시험 기관, 예를 들어 제 3 의 CLIA-인증 서비스 제공자에게 시험 시료를 임의로 포장해 운송보내는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0235] 일부 구현예에서, 상기 방법의 단계 (d)는 비-인간 기계로 실시된다.
- [0236] 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법의 표식인 엽산-응답성 바이오마커 (i) 내지 (xxiv) 및 연관된 조건 (A) 내지 (X)
- [0237] 하기의 표 41A 내지 41B 은, 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단된 인간 대상체의 시험 시료에서 엽산-응답성 바이오마커 (i)-(xxiv) 및 연합된 조건 (A)-(X) 이 존재함을 표시하는 것은, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법이 그 인간 대상체를 위해 선택되며 임의로 적용됨을 표시한다는 것을 보여준다.
- [0238] 다음 페이지는 표 41A 을 보여준다: 본원에 기재된 검정법, 방법, 시스템 및 키트에 사용된 엽산-응답성 바이오마커 (i) 내지 (xxi), 및 상응하는 엽산-응답성 조건 (A) 내지 (U). 표 41A 에 제시된 인간 기원의 서열 (그의 상보적 서열 포함) 은 본원에 기재된 SNP 바이오마커의 추궁을 위한 프라이머 및 프로브 고안을 위한 근거를 제공할 수 있다.

[0239]

豆 41A

[0240]

[0241]

표 41B: 본원에 기재된 검정법, 방법, 시스템 및 키트에 사용되는 엽산-응답성 바이오마커 (xxii) 내지 (xxiv), 및 상응하는 엽산-응답성 조건 (V) 내지 (X).

바이오마커 식별자	지정성 바이오마커	조건 식별자	업선-응답성 조건
xxii	SAM, SAH	V	SAM 대 SAH 의 별현 비율 < 예정 기준 비율
xxiii	4-HNE	W	4-HNE 의 별현 비율 > 예정 기준값
xxiv	hsCRP	X	혈장 시료에서 측정된 hsCRP 의 별현 > 약 2.3 mg/L

[0242]

[0243]

표 42: 본원에 기재된 검정법, 방법, 시스템 및 키트에 사용된 다양한 엽산-응답성 바이오마커 (i) 내지 (xxv)의 종합. 엽산 응답성 바이오마커 (i) 내지 (xxiv)의 추가적인 정보에 대해서는 표 41A 내지 41B 참조.

염산-응답성 바이오마커 식별자	i	ii	iii	iv	v	vi	vii	viii	xi	x	xi	xii	xiii	xiv	xv	xvi	xvii	xviii	xix	xx	xxi	xxii	xxiii	xxiv	xxv (BMI)
i	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
ii	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
iii	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
iv	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
v	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
vi	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
vii	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
viii	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
ix	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xi	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xii	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xiii	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xiv	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xv	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xvi	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xvii	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xviii	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xix	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xxi	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xxii	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xxiii	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xxiv	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
xxv (BMI)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	

[0244]

[0245]

본원에 기재된 다양한 국면의 실시예는 인간 대상체의 시험 시료에서의 바이오마커 (i) 내지 (xxiv) 의 둘 이상의 적절한 파라미터 (예를 들어, 유전자형 또는 발현 수준) 의 결정에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 표 42에 제시된 바와 같은 비만 지표 (예를 들어, BMI) 의 물리적 바이오마커 (xxv) 가 또한 측정될 수 있는데, 여기서 비만 (예를 들어, 약 30 kg/m² 이상의 BMI 값으로 정의) 은 해당 인간 대상체에 대해 염산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법이 권장 및/또는 적용된다는 것을 표시한다. 표 42에 제시된 바와 같이, 임의의 한 염산-응답성 바이오마커 (바이오마커 (i) 내지 (xxiv) 로부터 선택됨) 은, 예를 들어, 하나 이상, 둘 이상, 셋 이상, 넷 이상, 다섯 이상, 여섯 이상, 일곱 이상, 여덟 이상, 아홉 이상, 열 이상, 열하나 이상, 열둘 이상, 열셋 이상, 열넷 이상, 열다섯 이상, 열여섯 이상, 열일곱 이상, 열여덟 이상, 열아홉 이상, 스물 이상, 스물하나 이상, 스물둘 이상, 스물셋 이상, 스물넷 이상의 여타 바이오마커를 포함하는, 표에서의 "x" 기호로 나타내어지는 하나 이상의 여타 염산-응답성 바이오마커와이 조합으로 검출될 수 있다. 오직 예시로서, 표 42의 제 1 컬럼을 고려하면, 염산 응답성 바이오마커 (i) (SEQ ID NO. 7의 위치 27 또는 SEQ ID NO.1의 위치 677에서의 SNP에 해당함) 는 하나 이상의 여타 염산-응답성 바이오마커 (ii) 내지 (xxv) 의 임의의 조합으로 검출될 수 있다. 예를 들어, 염산-응답성 바이오마커 (i) 및 (iii) 는 두가지 모두 본원에 기재된 검정법, 방법, 시스템 및 키트에서의 검출을 위해 선택될 수 있다. 또다른 구현예에서, 세가지 염산 응답성 바이오마커 (i), (iii), 및 (xvii) 의 조합이 본원에 기재된 검정법, 방법, 시스템 및 키트에서 검출용으로 선택될 수 있다. 또다른 구현예에서, 세가지 염산 응답성 바이오마커 (i), (iii), 및 (xxv) 의 조합이 본원에 기재된 검정법, 방법, 시스템 및 키트용으로 선택될 수 있다.

[0246]

메틸렌트라하이드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR). 메틸렌트라하이드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 는 MTHFR 유전자에 의해 인코딩되는 인간에서의 효소이다. SEQ ID NO: 1 이 인간 야생형 또는 NCBI 데이터베이스로부터 수득되는 정상 MTHFR 유전자 (NCBI 기준 서열: NM_005957.4) 의 유전체 핵산 서열의 일부분에 해당하는데, 여기서 SEQ ID NO: 1의 위치 677 및 1298에서의 뉴클레오티드가 각각 정상적인 (예를 들어, 야생형) "C" 대립형질 및 "A" 대립형질이다. 메틸렌트라하이드로폴레이트 리덕타아제는 5,10-메틸렌트라하이드로폴레이트의, 메티오닌으로의 호모시스테인 리메틸레이션을 위한 공동기질인 5-메틸테트라하이드로폴레이트로의 변환을 촉매한다. 상기 유전자에서의 유전자 변이는 선행기술에서 폐색성 혈관 질환, 신경관 결함, 대장암, 급성 백혈병, 알츠하이머성 또는 혈관성 치매에 결될 가능성에 영향을 주는 것으로 제시된 바 있으며, 상기 유전자에서의 돌연변이는 메틸렌트라하이드로폴레이트 리덕타아제 결핍과 연관되어 있다.

[0247]

SEQ ID NO: 1의 위치 677에서의 "C" 대립형질의 "T" 대립형질로의 MTHFR 뉴클레오티드의 돌연변이 (C677T) 는 해당하는 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 4)의 위치 222에서의 아미노산 잔기 알라닌의 발린으로의 변화를 제공한다. 그러한 아미노산 치환은 감소된 활성을 가진 열불안정성 효소를 인코딩하게 된다. 열불안정성 형태의 그 효소를 가진 인간은 이반적으로 그의 혈액 중에 증가된 수준의 호모시스테인을 갖게 된다. 일부 구현예에서, 환자 대상체의 혈액 시료 중의 호모시스테인 수준 증가는 MTHFR 유전자 (또는 SEQ ID NO: 1)의 위치 677에서의 SNP (예를 들어 C677T)의 표식일 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어 질량 분광계에 의한 해당하는 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 4)의 위치 222에서의 발린 (예를 들어 A222V)은 MTHFR 유전자 (또는 SEQ ID NO: 1)의 위치 677에서의 SNP (예를 들어, C677T)를 표시할 수 있다.

[0248]

MTHFR의 뉴클레오티드 1298에서, 일반적으로 두가지 가능성이 있다: "A" 또는 "C". MTHFR 1298A (아미노산 잔기 429에서 Glu를 유도)은 가장 일반적인 것인 반면, 1298C (아미노산 잔기 429에서 Ala를 유도)은 덜 일반적이다. 일부 구현예에서, 해당하는 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 4)의 위치 429에서의 알라닌 (E429A)의 검출은 MTHFR 유전자 (또는 SEQ ID NO: 1)의 위치 1298에서의 SNP를 포함할 수 있다. 이론에 구애됨이 없이,

인간 재조합체 MTHFR 에 대한 선행기술의 연구조사는 1298C 에 의해 인코딩되는 단백질은 활성, 열안정성, FAD 방출 또는 5-메틸-THF 의 보호 효과에 있어서 1298A 과 구분되지 않는다는 점을 보고한 바 있다 (참고문헌은, 예를 들어, Yamada K. et al. (2001). Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (26): 14853-8). C 돌연변이 (예를 들어, A1298C) 는 MTHFR 단백질에 영향을 주지 않거나 또는 열불안정성 MTHFR 을 제공하지 않거나, 또는 호모시스테인 수준에 영향을 주지 않는 것으로 여겨진다.

[0249] MTHFR 유전자의 SNP, 예를 들어 C677T, A1298C, 또는 G1793A 의 검출 방법은, 예를 들어 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 6,833,243 에서 사용했던 방법 및 프라이머를 포함하여, 당업계에 널리 공지되어 있다.

[0250] **메티오닌 신타아제 (MTR).** MS, MeSe, MetH 로도 공지된 메티오닌 신타아제는 인간에서 MTR 유전자 (5-메틸테트라하이드로폴레이트-호모시스테인 메틸트랜스퍼라아제) 에 의해 인코딩되는 효소이다. SEQ ID NO: 2 는 NCBI 데이터베이스 (NCBI 기준 서열: NM_000254.2)로부터 수득되는 인간 야생형 또는 정상 MTR 유전자의 유전체 핵산 서열의 일부분에 해당하며, 여기서 SEQ ID NO: 2 의 위치 2756 의 뉴클레오티드는 정상 (예를 들어, 야생형) "A" 대립형질이다. 상기 효소는 호모시스테인으로부터 메티오닌의 재생을 담당하고 있다. 메티오닌 신타아제는 S-아데노실메티오닌 (SAM) 생합성 및 재생 싸이클의 일부분을 형성한다. MTR 유전자에서의 다형현상, SEQ ID NO: 2 의 위치 2756 에서의 A 에서 G 로의 전이 (예를 들어, A2756G) 는 상응하는 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 5) 의 코돈 919 에서의 아스파르트산의 글리신으로의 아미노산 치환 (D919G) 를 유발한다. 따라서, 일부 구현예에서, 상응하는 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 5) 의 위치 919 에서의 글리신 (예를 들어, D919G) 의, 예를 들어 질량 분광계에 의한 검출은 MTR 유전자 (또는 SEQ ID NO: 2) 의 이치 2756 에서의 SNP (예를 들어, A2756G) 를 나타낼 수 있다.

[0251] **메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR).** MSR 로도 공지되어 있는 메티오닌 신타아제 리덕타아제는 인간에서 MTRR 유전자에 의해 인코딩되는 효소이다. SEQ ID NO: 3 는 NCBI 데이터베이스 (NCBI 기준 서열: NM_002454.2)로부터 수득되는 인간 야생형 또는 정상 MTRR 유전자의 유전체 핵산 서열의 일부분에 해당하는데, 여기서 SEQ ID NO: 3 의 위치 66 에서의 뉴클레오티드는 정상 (예를 들어, 야생형) "A" 대립형질이다. 메티오닌은 단백질 합성 및 1-탄소 대사에 필요한 필수 아미노산이다. 그의 합성은 효소 메티오닌 신타아제에 의해 촉매된다. 메티오닌 신타아제는 그의 코브(I)알라민 보조인자의 산화로 인해 갑자기 불활성화된다. 메티오닌 신타아제 리덕타아제는 환원적 메틸화를 통해 기능성 메티오닌 신타아제를 재생하며, 전자 트랜스퍼라아제의 폐레독신-NADP(+) 리덕타아제 (FNR) 패밀리의 한 구성원이다. MTRR 다형현상인, SEQ ID NO: 3 의 위치 66 에서의 아데닌에서 구아닌으로의 돌연변이 (예를 들어, A66G) 는 해당하는 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 6) 의 위치 22 에서 이소류신을 메티오닌 아미노산 (I22M) 으로 변환한다. 따라서, 일부 구현예에서, 상응하는 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 6) 의 위치 22 에서의, 예를 들어 질량 분광계에 의한 메티오닌 (예를 들어, I22M) 의 검출은 MTRR 유전자 (또는 SEQ ID NO: 3) 의 위치 66 에서의 SNP (예를 들어, A66G) 를 나타낼 수 있다.

[0252] **카테콜-O-메틸트랜스퍼라아제 (COMT).** 카테콜-O-메틸트랜스퍼라아제는 예를 들어 전두엽 피질에서의 도파민 및 노르에피네프린의 파괴를 담당하는 효소이다. Met/Met 는 Val/Val 대상물보다 더욱 빠른 대사자인데, 이는 인지적 기능장애 및 질환 병리와 관련되어 있다. 일부 구현예에서, 하이포메틸화된 상태는 COMT 의 과발현 및 더 큰 집행적 기능장애를 유도한 바 있다. COMT 다형현상 (rs4680 로 식별: SEQ ID NO. 24) 인, SEQ ID NO. 24 의 위치 27 에서의 아데닌에서의 구아닌으로의 돌연변이는 아미노산 서열의 해당 위치에서 발린 (Val) 을 메티오닌 (Met) 아미노산 (Val158Met) 으로 변환시킨다. 따라서, 일부 구현예에서, 상응하는 아미노산 서열 (SEQ ID NO. 28) 의 위치 158 에서의, 예를 들어 질량 분광계에 의한 메티오닌의 검출은 SEQ ID NO. 24 의 위치 27 에서의 SNP 를 나타낼 수 있다.

[0253] **환원된 엽산 담지체 1 & 2 (RCF1 and RCF2).** 환원된 엽산 담지체 1 및 2 (at SLC19A1) 는 맥락망막 및 뇌혈류 장벽을 포함하는 다양한 막을 통해 5-MTHF 를 수송하는 수용체이다.

[0254] **도파민 수용체 D2 (DRD2).** Taq1B 및 H313H 는 도파민 이동, 수용체 밀도 및 항정신병 응답성을 유효하게 하는 도파민 수용체 다형현상이다.

[0255] **DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B).** DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타는 메틸화 유지보다는 새로운 (de novo) 메틸화에서 기능하는 것으로 여겨지는 DNA 메틸트랜스퍼라아제를 인코딩하는 유전자이다.

[0256] **콜린-포스페이트 싸이티딜트랜스퍼라아제 A (PCYT1A).** 콜린-포스페이트 싸이티딜트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 는 포스파티딜콜린의 콜린으로의 변형을 보조하는 효소이다.

- [0257] **GTP 시클로히드롤라아제 I (GCH1).** GTP 시클로히드롤라아제 I 은 엽산 및 바이오프테린 생합성 경로의 일부분이다. 이는 구아노신 트리포스페이트 (GTP) 의 가수분해로 7,8-디히드로네오프테린 3'-트리포스페이트를 형성하는 역할을 한다. GTPCH 는 유전자 GCH1 에 의해 인코딩되며, 테트라히드로바이오프테린 (THB, BH4) 생합성에서 속도 결정 효소이다. GCH1 은 모나민 합성 및 NO 생산에서 핵심적인 보조인자이다.
- [0258] **플레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) (FOLH1).** FOLH1 는 글루타메이트 카르복시펩티다아제 II 로도 공지되어 있는데, 이는 인간에서 FOLH1 (엽산 히드롤라아제 1) 유전자에 의해 인코딩된다. GCP II 는 클래스 II 맴브레인 당단백질이다. 이는 N-아세틸아스파르틸글루타메이트 (NAAG) 의 글루타메이트 및 N-아세틸아스파르테이트 (NAA) 로의 가수분해를 촉매한다.
- [0259] **도파민 능동 수송자 (DAT).** 도파민 수송자 (또한 도파민 능동 수송자, DAT, SLC6A3) 는 신경전달물질인 도파민을 시냅스로부터 세포질로 다시 펌핑하여, 여타 수송자들이 DA 및 NE 를 후속 저장 및 방출을 위해 액포에 격리하는 맴브레인-편재 단백질이다.
- [0260] **GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR).** GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질은 인간에서 GCHFR 유전자에 인코딩되는 효소이다. GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질은 새로운 BH4 생산의 생산을 보조하는 GTP 시클로히드롤라아제 1 에 결합하여 테트라히드로바이오프테린 저해를 중재한다.
- [0261] **칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C).** 유전자 CACNA1C 은 알파-1 서브유닛 of a 전압-의존형 칼슘 채널의 알파-1 서브유닛을 인코딩한다. 맴브레인 분극시 칼슘 채널은 칼슘 이온의 세포로의 유입을 중재한다.
- [0262] **포름이미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제 (FTCD).** 포름이미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제는 포름이미노글루타메이트 및 테트라히드로폴레이트의 포름이미노테트라히드로폴레이트 및 글루타메이트로의 변환을 촉매하는 효소이다.
- [0263] **메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로게나아제 (NADP+ 의존성) 1 (MTHFD 1).** 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로게나아제 (NADP+의존성) 1 은 세가지 구별되는 효소 활성, 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로게나아제, 메테닐테트라히드로폴레이트 시클로히드롤라아제 및 포르메이트-테트라히드로폴레이트 리가아제를 보유한 단백질을 인코딩하는 3-대립형질 유전자이다. 각각의 그러한 활성은 메티오닌, 티미딜레이트 및 새로운 퓨린 합성의 기질인 테트라히드로폴레이트의 1-탄소 유도체의 상호변환에서 3 개의 연속적인 반응 중 하나를 촉매한다. MTHFD1 유전자 (또는 SEQ ID No. 27 의 위치 27) 의 뉴클레오티드 1958 에서의 일반적인 단일 뉴클레오티드 대형현상 (SNP) 은 "G" 의 "A" 로의 전이를 유도하여, 효소의 신테타아제 도메인의 아미노산 위치 653 에서 아르기닌의 글루타메이트 치환을 초래한다 (참고문헌은, 예를 들어 Hol et al., (1998) "Molecular genetic analysis of the gene encoding the trifunctional enzyme MTHFD (methylenetetrahydrofolate-dehydrogenase, methenyltetrahydrofolate-cyclohydrorolase, formyltetrahydrofolate synthetase) in patients with neural tube defects." Clin genet 53: 119-25).
- [0264] **S-아데노실 메티오닌 (SAM) 및 S-아데노실 호모시스테인 (SAH).** SAM, 또는 SAM-e, 또는 AdoMet 로 공지되어 있는 S-아데노실 메티오닌은 모든 살아있는 세포에서 발견되는 자연 화합물이다. 이는 범용 에너지 저장 및 이동 분자인 아데노실 트리포스페이트 (ATP) 에 이어 두번째로 생화학적 반응에서 가장 많이 사용되는 효소 기질들 중 하나이다.
- [0265] S-아데노실 메티오닌은 메틸기 이동에 관여되는 일반적인 공동기질이다. 이는 메티오닌 아데노실트랜스퍼라아제에 의해 아데노신 트리포스페이트 (ATP) 및 메티오닌으로 만들어진다. 트랜스메틸화, 트랜스술푸릴화 및 아미노프로필화는 SAM 를 이용하는 대사 경로이다. SAH 는 S-아데노실-L-메티오닌 (SAM) 의 탈메틸화에 의해 형성된다. SAM, SAH 의 결정을 위한 면역검정 및/또는 그의 속도를 포함하는 SAM 및 SAH 에 대해 더욱 상세한 사항은 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 출원 번호: US 2009/0263879 에 개시되어 있다.
- [0266] **4-히드록시노네날 (4-HNE).** 4-히드록시노네날, 또는 4-히드로시-2-노네날 또는 4-HNE 또는 HNE, ($C_9H_{16}O_2$) 는 세포에서 지질 과산화에 의해 생산되는 α, β -불포화 히드록시알케날이다. 4-HNE 는 상기 프로세스에서 형성되는 1 차 α, β -불포화 히드록시알케날이다. 이는 동물 조직을 통틀어 발견되며, 지질 과산화 연쇄 반응에서의 증가에 의해, 스트레스 이벤트 증가에 의해 더 많은 양이 발견된다. 4-HNE 는 세포 신호 전달, 다양한 세포 싸이클 이벤트 내지 세포 부착 경로에서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 4-HNE 는 또한 만성, 염증, 신경퇴행성 질환, 성인 순환계 디스트레스 신드롬, 아테로발생, 당뇨 및 상이한 유형의 암과 같은 수많은 질환의 가능한 병

원 (causal agent) 인 것으로 간주되기도 한다.

[0267] 1,4-부가를 통해 4HNE 와 반응하는 것으로 공지된 단백질 잔기들은 Cys, His, 및 Lys 이다. 따라서, 일부 구현 예에서, 4-HNE 의 발현 수준은 4-HNE 부가물, 예를 들어 4-HNE-His 의 발현 수준을 측정하여 결정될 수 있다. 4-HNE 부가물 측정을 위한 시판 ELISA 키트, 예를 들어 OxiSelect™ HNE-His Adduct ELISA Kit 가, 예를 들어 CellBioLabs 사에서 시판하여 이용가능하다.

[0268] 시험 시료 및 그의 수집 및 제조

[0269] 본원에 기재된 검정법 및/또는 방법에서 실시되는 하나 이상의 분석을 위한 시험 시료의 수집은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법 및/또는 방법에서 실시되는 분석에 적용되는 시험 시료는 대상체의 생물학적 시료로부터 유도된다. 본원에 사용된 용어 "생물학적 시료" 는 생물학적 유기체로부터 취해지거나 또는 분리된 시료, 예를 들어 세포 해리물, 대상체 유래의 조직 시료의 균질화물 또는 대상체 유래의 체액 시료를 나타낸다. 용어 "생물학적 시료" 는 또한 미처리 또는 예비처리 (또는 예비가공) 생물학적 시료를 포함한다. 일부 구현예에서, 생물학적 시료는, 이에 제한되지 않으나 혈액 (전혈, 혈장, 혈대혈 및 혈청 포함), 락테이트화 산물 (예를 들어, 유액), 양수, 담액, 타액, 뇨, 정액, 뇌척수액, 기관지 흡출물, 땀, 점액, 액화시킨 변, 관절 낭액, 럼프액, 눈물, 기관흡인 시료, 및 이들의 분획일 수 있다. 다른 구현예에서, 생물학적 시료는 세포 해리물 및 그의 분획을 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포 (예컨대 적혈구, 혈소판, 백혈구 세포 및 본원에 기재된 생물학적 액체 중에 순환하는 임의의 세포) 가 수합되어 해리되어 세포 해리물을 수득할 수 있다. 일부 구현예에서, 시험 시료 또는 생물학적 시료는 혈액 시료이다. 일부 구현예에서, 시험 시료 또는 생물학적 시료는 혈장 시료이다. 일부 구현예에서, 시험 시료 또는 생물학적 시료는 타액 시료이다. 일부 구현예에서, 시험 시료 또는 생물학적 시료는 구강 시료이다. 일부 구현예에서, 시험 시료 또는 생물학적 시료는 뇨 시료이다.

[0270] "생물학적 시료" 는 대상체 유래의 세포를 포함할 수 있지만, 상기 용어는 또한 세포가 아닌 생물학적 재료, 예컨대 혈액, 타액 또는 뇨의 세포가 아닌 분획일 수 있으며, 이는 혈장/혈청 바이오마커 발현 측정 또는 SNP 결정을 위해 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 시료는 외과적 절제, 생검 또는 코어 바늘 생검 유래이다. 추가로, 세침 흡출 시료가 이용될 수 있다. 시료는 파라핀-내입 또는 냉동 조직일 수 있다.

[0271] 시료는 대상체로부터 세포의 시료를 떼어내어 수득될 수 있지만, 또한 미리 분리해 둔 세포 (예를 들어, 또다른 사람이 분리) 를 이용하여 실시될 수 있다. 추가로, 생물학적 시료는 새롭게 수집되거나 또는 미리 수집해 둔 시료일 수 있다.

[0272] 일부 구현예에서, 시험 시료 또는 생물학적 시료는 냉동된 생물학적 시료, 예를 들어 냉동된 조직 또는 체액 시료, 예컨대 뇨, 혈액, 혈청 또는 혈장일 수 있다. 냉동된 시료는 본원에 기재된 방법, 검정법 및 시스템에 채용하기 전에 해동될 수 있다. 해동 후, 냉동된 시료는 본원에 기재된 방법, 검정법 및 시스템에 적용하기 전에 원심분리될 수 있다.

[0273] 일부 구현예에서, 시험 시료 또는 생물학적 시료는 폴리머라아제 연쇄 반응 (PCR) 후 증폭된 핵산 산물일 수 있다. 핵산 산물은 DNA, RNA 및 mRNA 를 포함할 수 있으며, 당업자에게 널리 공지된 임의의 과정, 특히 특별한 생물학적 시료용으로 적절하게 선택되는 분리 과정을 이용해 특별한 생물학적 시료로부터 분리될 수 있다. 상기 기재된 핵산 변이체를 분리 및 분석하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌 [Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd Ed., Sambrook and Russel, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001]에서 찾을 수 있다.

[0274] 일부 구현예에서, 시험 시료 또는 생물학적 시료는 화학적 및/또는 생물학적 시료를 이용해 처리될 수 있다. 화학적 및/또는 생물학적 시약은 채용되어 가공 동안 그 안에 있는 생물학적 분자 (예를 들어, 핵산 및 단백질) 를 포함하는 시료의 안정성을 보호 및/또는 유지할 수 있다. 한가지 예시 시약은 프로테아제 저해제로, 이는 일반적으로 가공 동안 단백질의 안정성을 보호 또는 유지하기 위해 사용된다. 추가로, 또는 대안적으로, 화학적 및/또는 생물학적 시약은 시료로부터 핵산 또는 단백질을 방출하기 위해 채용될 수 있다.

[0275] 당업자는 본원에 기재된 혈청/혈장 바이오마커의 SMP 또는 발현 수준의 결정에 필요한 생물학적 시료, 예를 들어 혈액의 시험 전처리에 적합한 방법 및 프로세스를 알고 있을 것이다.

[0276] 일부 구현예에서, 시험 시료 또는 생물학적 시료는 혈액 시료, 예를 들어 전혈, 혈청 및 혈장이다. 일부 구현예에서, 시험 시료 또는 생물학적 시료는 전혈 시료이다. 일부 구현예에서, 시험 시료 또는 생물학적 시료는 혈청 시료이다. 일부 구현예에서, 시험 시료 또는 생물학적 시료는 혈장 시료이다. 일부 구현예에서, 혈액 시료는 실

온에서 약 1 시간 내지 밤새 건조되도록 하거나 또는 분석, 예를 들어 SNP 분석에 적용하기 전에 수개월 동안 냉장고 (저습도)에 둘 수 있다. 참고문헌은, 예를 들어 [Ulvik A. and Ueland P.M. (2001) Clinical Chemistry 47: 2050, for methods of SNP genotyping in unprocessed whole blood and serum by real-time PCR].

[0277] 오직 예시로서, 혈액 시료를 수집하기 위해서는, 환자의 혈액을 속련된 의학 종사자가 직접 항응고제, 예컨대 시트레이트, EDTA PGE, 및 테오플린으로 적용시킬 수 있다. 전혈은 3500 g에서 2 분 동안의 냉장 원심분리로 혈장 부분, 세포 및 혈소판 부분으로 분리될 수 있다. 원심분리 후, 상청액은 혈장이고, 펠렛은 RBC이다. 혈소판은 유리에 들러붙는 경향이 있기 때문에, 수집관은 실리콘으로 처리하는 것이 바람직하다. 적혈구 (RBC)를 분리하는 또 다른 방법은 문헌 [Best, CA et al., 2003, J. Lipid Research, 44:612-620]에 기재되어 있다.

[0278] 대안적으로, 혈청은 전혈로부터 수집될 수 있다. 예시로서, 약 15 mL의 전혈로부터 약 6 mL의 혈청을 제공할 수 있다. 혈액을 단단한 플라스틱관 또는 유리관에 수집하는데; 혈액은 부드러운 플라스틱에서는 혈병을 형성하지 않는다. 전혈은 혈병이 형성될 때까지 실온에서 30 분 내지 2 시간 동안 정지시킨다. 이어서, 혈병을 유리막 대 또는 목재 어플리케이터 스틱을 이용해 용기의 측면으로부터 조심스럽게 분리될 수 있고, 시료의 나머지 부분은 밤새 4°C에 둔다. 이후, 시료를 원심분리하고, 혈청을 깨끗한 관으로 옮긴다. 혈청은 1000 g에서 10 분간 4°C에서의 원심분리로 정화될 수 있다. 혈청을 분석 전에 -80°C에서 저장할 수 있다. 그러한 구현예에서, 카로티노이드는 장기간 동안 안정할 수 없을 수 있다. 수집관을 이용해 혈청을 수득하는 것에 관한 상세한 사항은 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 3,837,376에서 찾을 수 있다. 혈액 수집관은 또한 BD Diagnostic Systems사, Greiner Bio-One사, 및 Kendall Company사에서 판매한다.

[0279] 전혈은 먼저 혈소판-풍부 혈장 및 세포 (백혈구 및 적혈구)로 분리될 수 있다. 혈소판 풍부 혈장 (PRP)은 200 g에서 20 분 동안 시트레이트화 전혈의 혈액 원심분리로부터 분리될 수 있다. 이어서, 혈소판 풍부 혈장은 새로운 폴리에틸렌관으로 옮긴다. 이어서, PRP를 800 g로 원심분리하여 혈소판을 펠렛으로 만들고 상청액 (혈소판이 거의 없는 혈장 [PPP])은 후속 단계에서의 분석, 예를 들어 ELISA 용으로 둘 수 있다. 이어서, 혈소판은 1U/ml PGE2을 포함하는 Tyrodes 완충액과 같은 완충액에 조심스럽게 재현탁시키고, 다시 원심분리로 펠렛을 제공할 수 있다. 이런 방법으로 세척을 2 회 반복한 후, Triton X를 이용한 원심분리로 혈소판의 막 분획을 제거하고, 혈소판-유도 PF4 분석을 위해 혈소판의 펠렛을 해리시킨다. 혈소판을 50 mM Tris HCL, 100-120 mM NaCl, 5 mM EDTA, 1% Igepal 및 Protease Inhibitor Tablet (완전 TM 혼합물, Boehringer Manheim, Indianapolis, IN)을 이용해 해리시킬 수 있다.

[0280] 한 구현예에서, 혈소판을 전혈로부터 분리하고, SNP 또는 hsCRP 전사물은 그로부터 결정할 수 있다. 전혈을 본원에 기재된 바와 같이 원심분리하여 혈액 세포를 혈장과 분리할 때, 펠렛은 원심분리 종결시 형성되며, 혈장은 그 위에 있게 된다. 원심분리는 혈액 구성원들 (RBC, WBC, 및 혈소판)을 그의 다양한 밀도에 의해 분리해낸다. RBC는 밀도가 더 커서, 수집/원심분리관의 바닥으로 가장 먼저 이동할 것이며, 그보다 밀도가 더 작은 백혈구가 그 위에 있고, 최종적으로 혈소판이 있다. 혈장 분획은 밀도가 가장 작기 때문에, 펠렛의 상부에서 발견된다. 대부분의 혈소판을 포함하고 있는 "연막"은 혈장 및 상기 RBC 사이에 끼어있게 된다. 전혈 (항응고제, PGE 및 테오플린이 있음)의 원심분리는 부력으로 떠 있게 되는 분리된 혈소판 풍부 "연막"을 제공할 수 있다. 연막은 농축된 혈소판 및 백혈구를 포함한다.

[0281] 또 다른 구현예에서, 혈소판은 혈액으로부터 분리되어 전혈에서 혈소판을 분리해 내는 미국 특허 4,656,035에 기재된 방법에 따라 렉틴을 이용해 분리될 수 있다. 대안적으로, 원심분리 후 혈소판이 풍부한 "연막"을 수집하기 위해 직사각형의 내부 표면을 가진 공동이 있는 원심분리 스픈-세파레이터 용기를 포함하는 혈소판 수집 장치를 포함하고 있는, 미국 특허 7,223,346에 기재된 방법 및 기구가 이용될 수 있다. 또 다른 대안으로, WO/2001/066172에 기재된 방법 및 기구를 이용할 수도 있다. 각각의 상기 참고문헌은 본원에 참고문헌으로 포함된다.

[0282] 또 다른 구현예에서, 혈소판은 본원에 참고문헌으로 포함되는 문헌 [A. L. Copley and R. B. Houlihan, Blood, 1947, 2:170-181]에 기재된 두 가지 방법으로 분리될 수 있다. 두 방법 모두 반복되는 분획 원심분리에 의해 혈소판층이 수득될 수 있다는 원리를 기반으로 하고 있다.

[0283] 일부 구현예에서, 예를 들어, 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 4,120,448, 5,879,280 및 7,241,281에 기재된 기계를 이용하는 장치 및 관련 방법을 이용해 시료를 수득하게 된다.

[0284] 상이한 유형의 시험 시료를 수집하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 본원에 기재된 검정법 및 방법을

위한 시험 시료 제조에 채용될 수 있다.

[0285] SNP, 다형현상 및 대립형질

[0286] 모든 유기체의 유전체는 그의 계속되는 진화 과정에서 자발적이 돌연변이를 겪으면서, 조상 유전자 서열의 변이를 생성한다 (Gusella, Ann. Rev. Biochem. 55, 831-854 (1986)). 유전자 서열의 여러 형태의 공존은 SNP를 비롯한 유전자 다형현상을 일으키게 된다.

[0287] 인간 유전체의 모든 다형현상의 약 90%는 SNP이다. SNP는 상이한 대립형질 또는 대안적인 뉴클레오티드가 집단으로 존재하는 DNA에서의 단일 염기 위치들이다. SNP 위치 (본원에서는 SNP, SNP 부위, SNP 대립형질 또는 SNP 좌우 호환되어 언급됨)는 일반적으로 고도의 보존성인 대립형질들 (예를 들어, 집단의 1/100 또는 1/1000 미만의 구성원들에서 변화가 있는 서열에 앞서거나 또는 후속하여 존재한다. 개체들은 각 SNP 위치에서의 대립형질에 대해 동형접합성 또는 이형접합성일 수 있다. 일부의 경우, SNP는 SNP를 포함하는 뉴클레오티드 서열이 아미노산 코딩 서열임을 나타내는 "cSNP"로 언급될 수 있다.

[0288] SNP는 다형현상 부위에서의 한 뉴클레오티드의 또 다른 것으로의 치환으로 일어날 수 있다. 치환은 전이 또는 전좌일 수 있다. 전이는 1개의 퓨린 뉴클레오티드의 또 다른 퓨린 뉴클레오티드에 의한 치환, 또는 한 피리미딘의 또 다른 피리미딘에 의한 치환이다. 전좌는 퓨린의 피리미딘에 의한 치환 또는 그 반대의 경우이다. SNP는 또한 "in/del"으로 언급되는, 단일 염기 삽입 또는 결실 변이일 수 있다 (Weber et al., "Human diallelic insertion/deletion polymorphisms", Am J Hum Genet October 2002;71(4):854-62).

[0289] 동의 코돈 (synonymous codon) 변화 또는 침묵 돌연변이/SNP (용어 "SNP" 및 "돌연변이"는 본원에서 호환하여 이용됨)은 유전자 코드의 축퇴로 인한 아미노산의 변화를 결과로서 제공하지 않는 것이다. 한 아미노산을 코딩하는 코돈을 상이한 아미노산을 코딩하는 코돈으로 치환하는 것 (즉, 비-동의 코돈 변화)은 미스센스 돌연변이로 언급된다. 넌센스 돌연변이는 정지 코돈이 형성되는 비동의성 코돈 변화의 유형을 결과로서 제공하여, 폴리펩티드 사슬의 영구적 종결 및 절단된 단백질을 유도하게 된다. 검독-관통 돌연변이 (read-through mutation)는 정지 코돈의 제공을 유발하여 연장되는 폴리펩티드 생성물을 제공하게 되는 또 다른 유형의 비동의성 코돈 변화이다. SNP가 이중-, 삼중- 또는 사중-대립형질의 것일 수 있는 반면, 상당히 많은 SNP는 이중대립형질의 것이며, 이에 따라 종종 "이중대립형질 마커 (bi-allelic marker)" 또는 "이중적 대립형질 마커 (di-allelic markers)"로 지칭된다.

[0290] 인간 SNP의 주된 데이터베이스는 NCBI에서 dbSNP로 유지되고 있으며, 이는 1.78×10^8 보고완료 SNP ("ss" 번호로 식별) 및, [Build History 135: human_9606 based on NCBI human genome build 37.3]의 것으로서 5.2×10^7 기준 SNP ("rs" 번호로 식별)로 이루어진 고유한 인간 SNP에 대한 데이터를 포함하고 있다. rs 번호는 고유한 것이고, 변화하지 않으며, 임의의 유전자 시료에서 특별히 식별되는 SNP의 분석을 가능케 해 준다. 명세서를 통틀어, 본원에 기재된 SNP는 또한 "rs" 번호로 식별될 수 있다. 예를 들어, SEQ ID NO: 1의 위치 677에서의 SNP는 rs 1801133로 식별될 수 있고; SEQ ID NO: 1의 위치 1298에서의 SNP는 rs 1801131로 식별될 수 있고; SEQ ID NO: 2의 위치 2756에서의 SNP는 rs 1805087로 식별될 수 있고; SEQ ID NO: 2의 위치 66에서의 SNP는 rs 1801394로 식별될 수 있다. 각 SNP에 대해 공지된 "rs" 번호로는, 당업자는 각 염색체내 특정 SNP의 위치를 결정할 수 있다.

[0291] SNP는 생각대로라면 3 또는 4 가지 대립형질을 갖고 있지만, 거의 모든 SNP는 오직 2 개의 대립형질을 갖고 있다. 본원에서 식별되는 SNP의 분석은 일반적으로 각 SNP와 연계되어 수록된 2 개의 대립형질에 좌우된다. 예를 들어, 본원에 기재된 *MTHFR* 좌에서의 SNP는 각각 2 개의 대립형질, "C" 또는 "T"를 SEQ ID NO. 1의 위치 677에, 그리고 "A" 또는 "C"를 SEQ ID NO. 1의 위치 1298에 갖고 있는 것으로 표시되며, 여기서 SEQ ID NO. 1은 *MTHFR*의 유전체 핵산 서열의 일부분이다. SEQ ID NO. 1의 위치 677에서의 하나 이상의 대립형질 "T" 및/또는 SEQ ID NO. 1의 위치 1298에서의 하나 이상의 대립형질 "C"의 존재한다는 것은 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받음을 표시한다. 본원에 기재된 *MTR* 좌에서의 SNP는 2 개의 대립형질, "A" 또는 "G"를 갖고 있는 것으로 나타났다. SEQ ID NO. 2의 위치 2756에서의 하나 이상의 대립형질 "G"가 존재하다는 것은 (여기서, SEQ ID NO. 2는 메티오닌 신타아제 (MTR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임), 대상체가 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받는다는 것을 나타낸다. 본원에 기재된 *MTRR* 좌에서의 SNP는 2 개의 대립형질, "A" 또는 "G"를 갖고 있는 것으로 나타났다. SEQ ID NO. 3의 위치 66에서의 하나 이상의 대립형질 "G"이 존재하다는 것은 (여기서, SEQ ID NO. 3은 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임), 대상체가 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받는다는 것을 나타낸다.

[0292]

당업자는 핵산 분자들이 이중가닥 분자일 수 있으며, 하나 이상의 가닥 상의 특별한 부위의 언급이 상보적 가닥 상의 대응하는 부위를 언급하는 것임을 쉽게 알 수 있을 것이다. SNP 위치를 정의함에 있어서, SNP 대립형질, 또는 뉴클레오티드 서열은 핵산 분자의 한 가닥 상의 특별한 위치에서의 아데닌 "A", 티민 "T" (유리딘 "U"), 싸이토신 "C", 또는 구아닌 "G" 의 언급이 그 핵산 분자의 상보적 가닥 상의 상응하는 부위에서의 티민 "T" (유리딘 "U"), 아데닌 "A", 구아닌 "G", 또는 싸이토신 "C" (각각) 을 정한다는 것을 알 수 있을 것이다. 따라서, 특별한 SNP 위치, SNP 대립형질 또는 뉴클레오티드 서열을 언급함에 있어서 각각의 가닥에 대해 언급하는 것이 가능하다. 프로브 및 프라이머는 각 가닥에 혼성화하도록 고안될 수 있으며, 본원에 개시된 SNP 유전자형결정 방법은 일반적으로 각 사슬을 표적을 할 수 있다.

[0293]

따라서, 특허청구범위는 반대편 가닥의 분석도 포함하는 것을 의도로 한다. 반대편-가닥 분석을 위해서는, *MTHFR* 좌에서의 SNP 는 SEQ ID NO. 1 의 상보적 가닥의 위치 677 에서의 대립형질 "A" 또는 위치 1298 에서의 대립형질 "G" 이며, 여기서 SEQ ID NO. 1 은 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (*MTHFR*) 의 유전체 핵산 서열의 일부분이며; *MTR* 좌에서의 SNP 는 SEQ ID NO. 2 의 상보적 서열의 위치 2756 에서의 대립형질 "C" 이고, 여기서 SEQ ID NO. 2 는 메티오닌 신타아제 (*MTR*) 의 유전체 핵산 서열의 일부분이고; *MTRR* 좌에서의 SNP 는 SEQ ID NO. 3 의 상보적 가닥의 위치 66 에서의 대립형질 "C" 이고, 여기서 SEQ ID NO. 3 은 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (*MTRR*) 의 유전체 핵산 서열의 일부분이다.

[0294]

SNP 의 식별 방법은 포지티브-타입 (대립형질 포함) 또는 네거티브-타입 (대립형질 배제) 의 것일 수 있다. 포지티브-타입 방법은 다형현상 부위에 포함되어 있는 뉴클레오티드의 정체를 결정하며, 네거티브-타입 방법은 다형현상 부위에 존재하지 않는 뉴클레오티드의 정체를 결정한다. 따라서, 야생형 부위는 야생형으로서 또는 돌연변이가 아닌 것으로서 식별될 수 있다. 예를 들어, 야생형 대립형질이 티민을 포함하며, 돌연변이 대립형질이 싸이토신을 포함하는 이중대립형질 다형현상 부위에서는, 한 부위가 티민 또는 싸이토신인 것으로 양성으로 결정될 수 있거나 또는, 티민이 아니거나 (따라서, 싸이토신임) 또는 싸이토신이 아닌 (따라서 티민임) 것으로 음성으로 결정될 수 있다.

[0295]

본원에 개시된 SNP 의 검출 방법

[0296]

본원에 기재된 한 국면에 따르면, 대상체가 다형현상에 대해 동형접합성인지, 다형현상에 대해 이형접합성인지, 또는 다형현상이 완전히 결핍되어 있는지 (즉, 동형접합성 야생형) 여부를 결정하는 방법이 포함된다. 오직 예시 구현예로서, SEQ ID NO: 1 의 위치 677 에서의 C>T 변화를 검출하는 방법, SNP 좌에서 C- 및 T-대립형질에 대해서는 이형접합성이거나, C-대립형질 또는 T-대립형질에 대해 동형접합성인 대립형질을 결정하는 방법이 제공된다. 본원에 기재된 SNP 의 임의의 대립형질을 검출하는 실질적으로 임의의 방법, 예컨대 제한효소 소화, 대립형질-특이적 프로브 혼성화, 대립형질-특이적 프라이머 신장, 대립형질 특이적 증폭, 서열분석, 5' 뉴클레아제 소화, 분자 비컨 검정법, 올리고뉴클레오티드 라이케이션 검정, 크기 분석 및 단일-가닥 구조구성 다형현상 분석이 이용될 수 있다.

[0297]

한 구현예에서, 본원에 기재된 인간의 SNP 의 유전자형을 식별하기 위한 대립형질 구별 방법이 이용될 수 있다. 그러한 방법은 구별되는 올리고뉴클레오티드 프로브, 예를 들어 다수를 이루는 주된 대립형질을 가진 서열에 상보적인 것 및 소수를 이루는 대립형질을 가진 서열에 상보적인 또다른 것의 이용을 수반할 수 있다. 대립형질 구별 방법은 또한 대상체의 *MTHFR*, *MTR* 또는 *MTRR* 좌의 기준 영역을 증폭하기 위한 하나 이상, 바람직하게는 한 쌍의 증폭 프라이머를 수반한다. 기준 영역은 인간 *MTHFR*, *MTR* 또는 *MTRR* 좌의 하나 이상의 부분을 포함한다.

[0298]

전장 유전자 및 전체적인 단백질-코딩 서열에 있어서, SNP 측면 서열은 예를 들어 SNP 상의 측면에서 약 10 Kb, 9 Kb, 8 Kb, 7 Kb, 6Kb, 5 Kb, 4 Kb, 3 Kb, 2 Kb, 1 Kb 이하일 수 있다. 나아가, 그러한 경우, 분리된 핵산 분자는 엑손 서열 (단백질-코딩 및/또는 비-코딩 서열 포함) 을 포함할 수 있으나, 또한 인트론 서열을 포함할 수 있다. 따라서, 임의의 단백질 코딩 서열이 연속적이거나 또는 인트론에 의해 분리되어 있을 수 있다. 중요한 점은 핵산이 원거리의 중요하지 않는 폭면 서열로부터 분리되고, 본원에 기재된 특정한 취급 또는 용도, 예컨대 재조합 단백질 발현, SNP 위치 검정을 위한 프로브 및 프라이머의 제조에 적용될 수 있다는 것이다.

[0299]

프로브는 바람직하게는 약 20 내지 약 40 뉴클레오티드 잔기, 바람직하게는 약 20 내지 약 30 뉴클레오티드 잔기, 더욱 바람직하게는 약 25 개 길이의 뉴클레오티드 잔기 범위인 길이를 가진 DNA 올리고뉴클레오티드이다. 한 구현예에서, 프로브는 PCR-촉매작용 효소, 예컨대 Taq 폴리머라아제에 의한 신장을, 예를 들어 그의 한 말단 또는 양 말단에 부착되어 있는 형광 프로브를 가짐으로써 검출될 수 있게 만들게 된다. 비-표지 올리고뉴클레오티드가 본원에 기재된 키트 및 방법에 이용될 수도 있지만, 프로브는 바람직하게는 검출가능하게 표지된다. 예

시 표지에는, 라디오뉴클라이드, 흡광 화학물 부분 (예를 들어, 염료), 형광 부분 등을 포함한다. 바람직하게는, 표지는 형광 부분, 예컨대 6-카르복시플루오레신 (FAM), 6-카르복시-4,7,2',7'-테트라클로로플루오레신 (TET), 로다민, JOE (2,7-디메톡시-4,5-디클로로-6-카르복시플루오레신), HEX (헥사클로로-6-카르복시플루오레신), 또는 VIC 이다.

[0300] 일부 구현예에서, 프로브는 형광 표지 및 형광-소광 부분, 예컨대 6-카르복시-N,N,N',N'-테트라메틸로다민 (TAMRA), 또는 4-(4'-디메틸아미노페닐아조)벤조산 (DABCYL) 을 포함할 수 있다. 형광 표지 및 형광-소광 부분이 동일한 올리고뉴클레오티드에 결합되어 있고, 약 40 개 이하의 뉴클레오티드 잔기에 의해, 바람직하게는 약 30 개 이하의 뉴클레오티드 잔기에 의해 분리되는 경우, 형광 표지의 형광 강도가 감소된다. 형광 표지 및 형광-소광 부분 중 하나 또는 두가지 모두가 올리고뉴클레오티드로부터 분리되는 경우, 형광 표지의 강도는 더이상 감소되지 않는다. 바람직하게는, 본원에 기재된 검정법, 방법, 시스템 및 키트를 위한 프로브는 프로브 및 형광-소광 부분의 한 말단에 또는 그 부근에 결합되어 있는 프로브 및 형광-소광 부분의 다른 말단 또는 그 부근 (약 10 개 이내의 뉴클레오티드 잔기)에 결합되어 있는 형광 표지를 갖고 있을 수 있다. PCR-촉매작용 효소에 의한 프로브의 분해는 프로브로부터 하나 이상의 형광 표지 및 형광-소광 부분을 방출하며, 이로써 형광 소광을 중단시키고, 형광 표지의 검출가능한 강도를 증가시키게 된다. 따라서, 프로브의 절단 (상기 논의된 바와 같이, 프로브의 표적 부분과의 완전한 상보성과 상관관계가 있음) 은 검정 혼합물의 형광 증가로 검출될 수 있다.

[0301] 검출가능하게 상이한 표지가 사용되는 경우, 1 개 초과의 표지된 프로브가 이용될 수 있다. 예를 들어, 검정법 혼합물은 MTHFR, MTR, 또는 MTRR 유전자의 다형현상의 표적 부분에 완전히 상보적이며, 제 1 표지가 결합되어 있는 제 1 프로브 및 야생형 또는 주된 대립형질의 표적 부분에 상보적인 제 2 프로브를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 오직 예시로서, 검정 혼합물은 MTHFR 유전자의 다형현상의 표적 부분에 완전히 상보적이며, 제 1 표지가 결합되어 있는 제 1 프로브 및 또다른 유전자, 예를 들어 MTR 또는 MTRR 의 표적 부분에 완전히 상보적인 제 2 프로브를 포함할 수 있다. 2 개의 프로브가 사용되는 경우, 프로브는 예를 들어 검출가능하게 상이한 크기, 흡광도, 여기 또는 발광 스펙트럼, 조사 발광 특성 등을 가져 서로 검출가능하게 상이하다. 예를 들어, 제 1 프로브는 다형현상의 표적 부분에 완전히 상보적일 수 있고, 그들의 반대편 말단 또는 그 부분에 결합되어 있는 FAM 및 TAMRA 를 보유할 수 있다. 제 1 프로브는 야생형 대립형질의 표적 부분에 완전히 상보적이며 그의 반대편 말단에 결합되어 있는 TET 및 TAMRA 를 갖고 있는 제 2 프로브와 함께 본원에 기재된 방법, 검정법, 시스템 및 키트에 이용될 수 있다. FAM 의 형광 강화 (즉, Taq 폴리머라아제에 의한 제 1 프로브의 분해시 형광 소광의 중단에 의해 실시되는) 는 단일 파장 (예를 들어, 518 나노미터) 에서 검출될 수 있고, TET 의 형광 강화 (즉, Taq 폴리머라아제에 의한 제 2 프로브의 분해시 형광 소광의 중단에 의해 실시되는) 는 상이한 파장 (예를 들어, 582 나노미터) 에서 검출될 수 있다.

[0302] 단일-가닥 구조구성 다형현상 (SSCP) 분석 (Orita et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2766-2770), 이형이중가닥 분석 (heteroduplex analysis) (Prior et al. (1995) Hum. Mutat. 5:263-268), 올리고뉴클레오티드 라이케이션 (Nickerson et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8923-8927) 및 혼성화 검정법 (Conner et al. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:278-282) 을 포함하나, 이에 제한되지 않는 유전자에서의 돌연변이 또는 다형현상을 검출하는 임의의 접근법이 본원에 기재된 SNP 바이오마커의 존재 또는 부재를 검출하는데 이용될 수 있다. 전통적인 Taq 폴리머라아제 PCR-기반의 전략들, 예컨대 PCR-RFLP, 대립형질-특이적 증폭 (ASA) (Ruano and Kidd (1989) Nucleic Acids Res. 17:8392), 단일-분자 희석 (SMD) (Ruano et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:6296-6300), 및 커플링된 증폭 및 서열분석 (CAS) (Ruano and Kidd (1991) Nucleic Acids Res. 19:6877-6882) 이 용이하게 실시되며, 하플로타입 결정을 위한 매우 고감도의 방법이다 (Michalatos-Beloin et al. (1996) Nucleic Acids Res. 24:4841-4843; Barnes (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:5695-5699; Ruano and Kidd (1991) Nucleic Acids Res. 19:6877-6882).

제한 단편 길이 다형현상 분석

[0304] 일부 구현예에서, 제한 효소를 이용하여 "제한 단편 길이 다형현상" (RFLP) 분석을 이용해 변화 또는 다형현상 부위를 밝혀낼 수 있다 (Lentes et al., Nucleic Acids Res. 16:2359 (1988); 및 C.K. McQuitty et al., Hum. Genet. 93:225 (1994)). RFLP 에서, 하나 이상의 표적 폴리뉴클레오티드를 하나 이상의 제한 효소로 소화시키고, 결과로서 수득한 제한 단편을 젤에서의 이동성을 바탕으로 분리했다. 일반적으로, 더 작은 단편은 더 긴 단편보다 더 빨리 이동한다. 결과적으로, 특별한 제한 효소 인식 부위를 포함하는 표적 폴리뉴클레오티드는 2 개 이상의 더 작은 단편으로 소화되고, 이들은 제한 효소 부위가 없는 더 큰 단편보다 더 빨리 이동하게 된다. 표적 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열의 지식, 다형현상 부위의 본성 및 제한효소 인식 서열의 지식이 그러한 검정법의 디자인을 가이드해 줄 것이다. 또다른 구현예에서, 다형현상 부위의 뉴클레오티드를 식별

하기 위한 특별한 뉴클레오티드 서열의 제한 부위 분석은 제한효소 부위의 존재 또는 부재에 의해 결정된다. 수많은 제한효소가 당업계에 공지되어 있으며, 결합하여 이들은 수많은 다형현상 중 하나 이상의 대립형질을 인식할 수 있다. 그러나, 그러한 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP)은 제한 뉴클레아제 부위에서 변화를 거의 일으키지 않는다. 따라서, SNP는 제한 단편 길이 분석에 의해서는 거의 검출되지 않는다.

[0305] 라이케이션 기반의 검정법 (예를 들어, 올리고뉴클레오티드 라이케이션 검정법)

[0306] 수많은 접근법이 DNA 템플레이트에 혼성화되는 2 개의 인접 올리고뉴클레오티드를 결합할 수 있는 효소인 DNA 리가아제를 이용한다. 올리고뉴클레오티드 라이케이션 검정법 (OLA)에서, 돌연변이 부위를 둘러싼 서열을 먼저 증폭시키고, 1 개의 가닥을 3 개의 라이케이션 프로브에 대한 템플레이트로 이용하고, 이들 중 둘은 ASO (대립형질-특이적 올리고뉴클레오티드)이고, 제 3 의 것은 일반 프로브이다. 수많은 접근법이 라이케이션된 생성물, 예를 들어 합텐 표지의 형광으로 차별적으로 표지된 ASO 및 비색 효소-연계 면역흡수 검정법의 형광형성에 의해 검출되는 라이케이션 생성물의 검출을 위해 이용될 수 있다 (Tobe et al, Nucleic Acid Res, 1996;24:3728-32). 전기영동-기반 시스템을 위해서는, 형광 검출과 커플링되어 있는 이환을 변경유발 태그 또는 프로브 길이에서의 변화를 이용하여 단일 시험관내 여러 단일 뉴클레오티드 치환의 다중적인 유전자형분석이 가능해진다 (Baron et al, 1997; Clinical Chem., 43:1984-6). 어레이 상에 이용시, ASO는 침상의 특정 위치 또는 어드레스에 스팟팅될 수 있으며, 이어서 PCR 증폭된 DNA를 첨가하여 측정 어레이 상의 특정 어드레스에서 표지된 올리고뉴클레오티드에 라이케이션했다 (Zhong et al, Proc Natl Acad Sci 2003; 100:11559-64).

[0307] 단일-염기 신장

[0308] 단일 염기-신장 또는 미니서열분석은 올리고뉴클레오티드 프라이머를 PCR 생성물의 단일 가닥으로의 어닐링 및 열 DNA 폴리머라아제에 의한 단일데옥시뉴클레오티드의 첨가를 수반한다. 올리고뉴클레오티드는 돌연변이 부위에서 1 염기 짧게 디자인한다. 혼입되는 디데옥시뉴클레오티드는 돌연변이 부위의 염기에 대해 상보적이다. 접근법에서는 각각의 네가지 상이한 디데옥시뉴클레오티드에 대해 상이한 형광 태그 또는 합텐을 이용할 수 있다 (Pastinen et al, Clin Chem 1996, 42:1391-7). 디데옥시뉴클레오티드는 분자량이 상이하며, 이는 질량분광계를 이용하는 단일-염기 신장 방법의 근거가 되며, 신장된 올리고뉴클레오티드 프라이머의 질량을 근거로 하는 유전자형분석은 예를 들어 접근법이 정량적이며 유전자 투약 연구조사와 같은 여타 적용에 적합하도록 만들어주는 상대적 대립형질 풍부성 산출 (예를 들어, 모아들인 (종합한) DNA 시료 상의 대립형질 빈도 산출)에 이용될 수 있는 매트릭스-보조 레이저 흡수/이온화 비행 시간 질량 분광계 또는 MALDI-TOF에 이용될 수 있다 (Li et al, Electrophoresis, 1999, 20:1258-65).

[0309] MALDI-TOF에 의한 미니서열분석 또는 마이크로서열분석은 당업자에 의해 실시될 수 있다. MALDI-TOF 기법의 변형예에서, 일부 구현예는 Sequenom's Mass Array Technology (www.sequenom.com) (Sauser et al, Nucleic Acid Res, 2000, 28:E13 and Sauser et al, Nucleic Acid Res 2000, 28: E100) 및 또한 GOOD Assay (Sauer S et al, Nucleic Acid Res, 2000; 28, E13 and Sauer et al, Nucleic Acid Res, 2000;28:E100)을 이용할 수 있다.

[0310] 일부 구현예에서, MALDI-TOF의 변형예는 본원에 기재된 SNP와 연계된 유전자에서의 변이 분석을 위해 실시될 수 있다. 예를 들어, MALDI 및 전자분사 이온화법 (ESI) (Sauer S. Clin Chem Acta, 2006; 363: 93-105)이 또한 본원에 기재된 다양한 국면에 이용될 수 있다.

[0311] 혼성화 기반의 유전자형분석 (예를 들어, 대립형질-특이적 증폭 (ASA))

[0312] 증폭 리펙터리 돌연변이 시스템 (ARMS)으로도 공지된 대립형질-특이적 증폭은 대립형질 특이적 올리고뉴클레오티드 (ASO) PCR 프라이머를 이용하여, 확립되어 PCR 기반의 유전자형분석 방법으로 공지되어 있다 (Newton et al, J Med 유전자, 1991;28:248-51). 일반적으로, PCR에 이용되는 두 올리고뉴클레오티드 프라이머 중 하나는 돌연변이 부위에 결합하며, 증폭은 돌연변이의 뉴클레오티드가 존재하는 경우에 일어나고, 미스매치는 증폭에 불리한 영향을 준다. 결과로서 수득한 PCR 생성물은 당업자에게 공지된 임의의 수단으로 분석될 수 있다. 돌연변이유발 분리 PCR (MS-PCR)로 지칭되는 다양한 접근법에서, 하나는 정상적인 유전자에 특이적이고 하나는 돌연변이에 특이적인 두가지 상이한 길이의 ARMS 프라이머가 이용되어 정상 및 돌연변이 대립형질에 대해 상이한 길이의 PCR 전구체를 제공한다 (Rust et al, Nucl Acids Res, 1993; 21:3623-9). 예를 들어, 후속 젤 전기영동은 정상, 돌연변이 또는 두가지 모두가 있는 (이형접합성) 유전자를 가진 2 개의 대립형질 생성물 중 하나 이상을 보여줄 것이다. 그의 추가적인 변형예는 ARMS 프라이머에 대한 광-절단가능한 링커를 통해 공유결합으로 결합되어 있는 소분자량 태그를 이용하는 Masscode SystemTM (www.bioserve.com)의 근거를 형성하는데, 각 ARMS

프라이머는 상이한 중량의 태그로 표지된다 (Kokoris et al, 2000, 5:329-40). 수많은 태그의 카탈로그는 단일 PCR 반응에서 24 가지 상이한 표적들의 동시적인 증폭/유전자형분석 (다중복합적) 을 가능하게 한다. 임의의 한 돌연변이에 대해서, 유전자형분석은 질량 분광계에 의한 2 개의 적절한 질량 태그의 상대적 풍부성의 비교를 근거로 한다.

[0313] 정상 또는 돌연변이 대립형질은 대립형질-특이적 올리고뉴클레오티드 (ASO) 혼성화 프로브의 결합을 측정하여 유전자형분석될 수 있다. 그러한 구현예에서, 하나는 정상 대립형질에 상보적이며, 다른 하나는 돌연변이 대립형질에 상보적인 2 개의 ASO 프로브가 돌연변이 부위에 놓여지는 PCR-증폭된 DNA에 혼성화된다. 일부 구현예에서, 증폭된 생성물은 고체 표면에 고정되어 '도트-블랏' 검정법으로 공지되어 있는 것과 같이 방사성표지된 올리고뉴클레오티드에 혼성화될 수 있다. 대안적인 구현예에서, 정량가능한 표지 (예를 들어, 바이오틴 또는 형광표지)를 포함하는 PCR 생성물의 고상 대립형질-특이적 올리고뉴클레오티드에 대한 결합이 측정될 수 있다. 대안적으로, 역방향 혼성화 검정법 또는 "역방향 도트-블랏"을 위해, 정량가능한 표지 (예를 들어, 바이오틴 또는 형광 표지)를 포함하는 PCR 생성물의 고상 대립형질-특이적 올리고뉴클레오티드에 대한 결합이 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 고체 지지체 표면 상에 고정된 수백개의 ASO를 포함하여 ASO의 어레이를 형성하는 마이크로어레이의 이용이 또한 다중 단일 다형현상의 동시적인 대규모 유전자형 분석, 예를 들어 당업자에 의해 용이하게 실시될 수 있는 Affymetrix GeneChip® Mapping 10K Array 용으로 이용될 수 있다.

[0314] 상동성 검정

[0315] "폐쇄관 (closed tube)" 어레이로도 지칭되는 상동성 검정, 증폭 및 유전자형분석에 필요한 유전체 DNA 및 모든 시약은 동시에 첨가된다. 유전자형분석은 임의의 증폭수 가공업이 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 한가지 그러한 상동성 검정은 TAQMAN® Assay (Livak et al, Genet Anal, 1999; 14:143-9)로도 공지되어 있는 5'형광원 뉴클레아제 검정이며, 대안적인 구현예에서 FRET 프로브의 용융 곡선 분석이 이용된다. 그러한 방법은 "실시간" 열순환기를 이용해 실시되며, 정상 및 돌연변이 대립형질에 상보적인 2 개의 이중-표지 ASO 혼성화 프로브를 이용하고, 여기서 상기 두 프로브는 상이한 리포티드 표지를 갖고 있지만, 공통의 켄쳐 염료를 갖고 있다. 그러한 구현예에서, 증폭 동안 표적 유전자의 PCR 생성물에 대한 결합시 프로브의 형광 특징에서의 변화는 PCR 증폭의 "실시간" 모니터링을 가능케 하며, 정상 및 돌연변이 유전자의 PCR 생성물에 대한 형광원 프로브의 친화성 차이로 인해 유전자형의 구별이 가능하다. 상기 접근법은 돌연변이 및 정상 대립형질에 상보적인 2 개의 이중-표지 ASO 혼성화 프로브를 이용한다. 2 개의 프로브는 상이한 리포티드 표지를 갖고 있지만, 공통의 켄쳐 염료를 갖고 있다. 온전할 때, 프로브는 리포터 및 켄쳐 염료의 근접함으로 인해 형광을 발하지 않는다. PCR의 어닐링 상 동안, 2 개의 프로브는 그들의 표적 서열에 대한 혼성화에 대해 경쟁하며, 프라이머가 신장됨에 따라 프라이머 부위의 하류방향은 후속하여 테르모필러스 아쿠아티쿠스 (*Thermophilis aquaticus*) (Taq) 폴리머라아제의 5' 뉴클레아제 활성에 의해 절단되어, 리포터 염료를 켄쳐로부터 분리하는 결과를 가져온다. 유전자형분석은 PCR 증폭 후 두 리포터의 형광 강도 측정에 의해 결정된다. 따라서, 온전한 프로브는 켄쳐 염료의 근접함으로 인해 형광을 발하지 않으며, PCR의 어닐링 상 동안에는 프로브가 표적 서열의 혼성화에 대해 경쟁하여, 프로브 중 하나가 켄쳐로부터 분리되어 검출될 수 있다.

[0316] FRET 혼성화의 용융-곡선

[0317] FRET 혼성화의 용융-곡선 분석은 본원에 기재된 SNP 바이오마커의 존재 또는 부재를 검출하는데 이용될 수 있는 또 다른 접근법이다. 간략하게, 그 반응은 가까지 근접할 때 형광 복합체를 형성하는 2 개의 올리고뉴클레오티드 프로브를 포함하며, 여기서 종종 "돌연변이 센서"로 지칭되는 1 개의 프로브는 돌연변이 부위에 걸쳐 특이적으로 혼성화하도록 고안되며, 나머지 프로브 (종종 "앵커 프로브"로 지칭됨)는 인접 부위에 혼성화한다. "공여자 (donor)"가 "수여자 (acceptor)" 형광단을 여기시켜 형광이 발광하며, 이는 프로브가 증폭된 DNA 상의 인접 부위에 결합시에만 형성하는 독특한 형광원 복합체가 생겨나게 한다. "센서" 프로브는 정상 또는 돌연변이 대립형질에 상보적이다. 일단 PCR이 완료되면, 프로브의 용융 온도로 시료를 가열하여, 돌연변이 및 정상 대립형질에 대해 상이한 형광 온도 곡선을 제공하게 된다.

[0318] FRET 혼성화 방법의 변형 예는 LCGREEN™ 방법인데, 이는 형광 표지 프로브를 필요치 않게 해 준다. LCGREEN™은 표지되지 않은 프로브의 해리를 검출하는데 이용되는 감수성의 고도 형광원 이중-가닥 DNA (dsDNA) 결합 염료이다 (Liew et al, Clin Chem, 2004; 50:1156-64 및 Zhou et al, Clin Chem, 2005; 51:1761-2). 상기 방법은 돌연변이 또는 정상 대립형질에 대해 완벽하게 상보적인 비표지 대립형질-특이적 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용하며, ASO/템플레이트 이중 가닥 DNA 복합체의 미스매치는 더 낮은 용융 온도를 초래하며, 형광 신호에서의 더 이른 감소는 온도 상승시 dsDNA 결합 염료를 형성한다.

[0319] OLA 는 또한 FRET 프로브의 이용으로 실시될 수 있다 (Chen et al, Genome Res, 1998;8: 549-56). 그러한 구현 예에서, PCR/라이게이션 믹스는 PCR 프라이머 및 5' 엑소뉴클레아제 활성이 없는 열안정성 DNA 폴리머라아제 (라이게이션 상 동안 라이게이션 프로브의 절단을 방지함), 열안정성 DNA 리가아제 및 라이게이션 반응용 올리고뉴클레오티드를 포함한다. ASO 의 라이게이션은 각각 상이한 수용자 형광단을 갖고 있으며, ASO 에 인접하여 결합하는 제 3 의 라이게이션 올리고뉴클레오티드는 공여자 형광단을 갖고 있다. 3 개의 라이게이션 올리고뉴클레오티드는 PCR 프라이머에 대한 어닐링 온도보다 더 낮은 용융 온도를 갖도록 고안되어, PCR 증폭에서의 그들의 간섭을 막는다. PCR 에 후속하여, 온도를 낮춰 라이게이션의 진행되도록 한다. 라이게이션은 공여자 및 수용자 염료 사이에 FRET 를 제공하는 결과를 가져와, 대립형질이 2 개 염료의 형광 발광 비교에 의해 구별될 수 있다.

[0320] **분자 비컨 검정**

[0321] 나아가, 다형현상을 검출하기 위한 상동성 PCR- 및 혼성화 기반의 변형예가 이용되어 본원에 기재된 SNP 바이오마커의 존재 또는 부재를 검출하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, Molecular Beacons (Tyagi et al, Nat Biotech 1998; 16: 49-53) 및 SCORPION® Probes (Thelwell et al, Nucleic Acid Res 2000;28:3752-61) 를 이용함. 분자 비컨은 그의 5' 및 3' 말단에 형광 리포터 및 염료를 가진 올리고뉴클레오티드를 포함하여 이루어지며, 표적 서열 상의 올리고뉴클레오티드 혼성화의 중심부를 갖고 있으나, 5' 및 3' 측면 영역은 서로 상보적이다. 그들의 표적 서열에 혼성화하지 않는 경우, 5' 및 3' 측면 영역이 혼성화하여 스템-루브 구조를 형성하며, 리포터 및 켄쳐 염료의 근접성으로 인해 형광이 거의 없다. 그러나, 그들의 표적 서열에 대한 혼성화 시, 염료가 분리되며, 형광에서 대폭 증가가 있다. 미스매치된 프로브-표적 하이브리드는 정확하게 매치된 상보적 하이브리드에 비해 실질적으로 더 낮은 온도에서 해리한다. "분자 비컨" 접근법의 수많은 변형예가 있다. 일부 구현예에서, 그러한 변형예는 유사하지만 PCR 프라이머 서열을 프로브의 일부분으로 혼입하는 SCORPION® Probes 의 이용을 포함한다 (Thelwell et al, Nucleic Acid Res 2000;28:3752-61). 또다른 변형예에서, "이중" 포맷은 더 나은 형광 신호를 제공한다 (Solinas et al, Nucleic Acid Res, 2001, 29; E96).

[0322] 또다른 구현예에서, 다형현상은 전혈 시료에서 DNA 추출 또는 실시간 PCR 없이 상동성 또는 실시간 분석을 이용한 유전자형분석으로 검출될 수 있다. 그런 방법은 관심대상의 특별한 다형현상에 대한 극히 신속한 스크리닝을 가능케 하는 FRET 및 TAQMAN® 와 상용적이다 (Castley et al, Clin Chem, 2005;51: 2025-30).

[0323] **형광 분극 (FP)**

[0324] FP 에서, 발광된 빛이 특별한 평면에서 분극되어 있는 정도는 분자가 용액 내에서 회전하고 텁블링하는 속도에 비례한다. 일정한 압력, 온도 및 점도 하에, FP 는 형광 종들의 분자량에 직접 관련있다. 따라서, 소형 형광 분자가 더 큰 분자에 혼입될 때, FP 에서 증가가 있다. FP 는 관심대상의 다형현상의 유전자형분석에 이용될 수 있다 (Chen et al, Genome Res, 1999; 9: 492-8 및 Latif et al, Genome Res, 2001; 11:436-40). FP 는 5' 뉴클레아제 검정에 이용될 수 있는데 (상기 기재된 바와 같음), 여기서 올리고뉴클레오티드 프로브는 더 작은 분자량 종들, 예를 들어 FP 에 의한 분석에 이용가능하며 켄쳐를 필요로 하지 않는 장점이 추가된 종들로 소화된다. 예를 들어, Perkin-Elmers AcycloPrime™-FP SNP Detection Kit 가 FP 미니서열분석 방법으로 이용될 수 있다. PCR 증폭 후, 유니코포테이티드 프라이머 및 뉴클레오티드가 효소로 분해되며, 효소를 가열해 불활성화시키고, DNA 폴리머라아제 및 형광-표지 디데옥시뉴클레오티드를 이용하는 미니서열분석 반응을 실시한다. 이어서, FP 를 일반적으로 FP-플레이트 검독기 상의 96- 내지 386-웰 플레이트에서 측정한다.

[0325] **파로시퀀싱 (Pyrosequencing)**

[0326] 일부 구현예에서, 프라이머 신장 반응 및 분석을 본질적으로 합성에 의해 서열분석하는 PYROSEQUENCING™ (Uppsala, Sweden) 를 이용해 실시한다. 질병유발 돌연변이 및 정상 대립형질 또는 상이한 SNP 대립형질 사이의 핵산 차이에 바로 후속하도록 고안된 서열분석 프라이머를 먼저, 개인 유래의 단일 가닥으로 된 PCR 증폭된 DNA 템플레이트에 혼성화시키고, 효소, DNA 폴리머라아제, ATP 술푸릴라아제, 루시페라아제 및 아프라아제 및 기질, 아데노신 5' 포스포설페이트 (APS) 및 루시펜과 인큐베이션했다. 이어서, 예를 들어, 돌연변이 또는 다형형질 중에 존재하는 뉴클레오티드에 해당하는 4 개의 데옥시뉴클레오티드 트리포스페이트 (dNTP) 중 하나를 반응에 첨가한다. DNA 폴리머라아제는 dNTP 의 표준 DNA 가닥으로의 혼입을 촉매한다. 각 혼입 이벤트는 혼입된 뉴클레오티드의 양과 동모량의 파로포스페이트 (PPI) 의 방출을 동반한다. 결과적으로, ATP 술푸릴라아제는 아데노신 5' 포스포설페이트의 존재 하에 PPI 를 ATP 로 변환시킨다. 상기 ATP 는 ATP 의 양에 비례하는 양으로 가시광을 생성하는 루시페린의 옥시루시페린으로의 루시페라아제-매개 변환을 구동시킨다. 루시페라아제-촉매화 반응에서 생성된 광은 전하 결합 소자 (CCD) 카메라에 의해 검출되며 PYROGRAM™ 에서 파크로 나타내어진다. 각 광 신호는

흔입된 뉴클레오티드의 수의 비례하며, 예를 들어 돌연변이 및 다형현상의 본체 또는 부재의 명확한 결정을 가능하게 해 준다. 이후, 아피라아제, 뉴클레오티드 분해 효소는, 비흔입 dNTP 및 과량의 ATP를 계속하여 분해한다. 분해가 완료되면, 예를 들어 선택된 SNP에 존재하는 dNTP에 해당하는 또 다른 dNTP가 첨가된다. dNTP의 첨가는 한번에 하나씩만 실행된다. 데옥시아데노신 알파-티오 트리포스페이트 (dATPS)는 자연 데옥시아데노신 트리포스페이트 (dATP)에 대한 대체물로 이용되는데, 이는 그것이 DNA 폴리머라아제에 의해 효율적으로 이용되나, 투시파라아제에 의해서는 인식되지 않기 때문이다. PYROSEQUENCING에 대한 반응 조건에 대한 상세한 정보에 대해서는, 예를 들어 참고문헌으로 본원에 포함되는 미국 특허 6,210,891를 참조.

[0327] *INVADER®* 검정

[0328] 대안적으로, *INVADER®* 검정이 이용될 수 있다 (Third Wave Technologies, Inc (Madison, WI)). 상기 검정은 일반적으로 표적-의존적 절단 구조를 절단하는데 이용되는 다양한 효소의 구조-특이적 뉴클레아제 활성을 기반으로 함으로써, 시료 내 특정 핵산 서열 또는 그의 특정 변이의 존재를 표시한다 (참고문헌은, 예를 들어 미국 특허 6,458,535). 예를 들어, *INVADER®* 조작 시스템 (OS)은, DNA 및 RNA의 검출 및 정량 방법을 제공한다. *INVADER®* OS는 "완벽한 매치" 효소-기질 반응을 기반으로 한다. *INVADER®* OS는 CLEAVASE® 효소 (Third Wave Technologies, Inc (Madison, WI))를 이용하는데, 이는 검출용으로 선택한 상이한 대립형질, 즉 질병유발 대립형질 및 정상 대립형질 사이에서 뿐만 아니라 상이한 선택된 SNP 사이에서도 구조가 상이한 *INVADER®* 프로세스 동안 형성되는 특이적 구조만을 인식하여 절단한다. PCR-기반의 방법과는 달리, *INVADER®* OS는 표적의 지수적 증폭보다는 *INVADER®* 프로세서에 의해 생성되는 신호의 선형적 증폭에 좌우된다.

[0329] *INVADER®* 프로세스에서, 2개의 짧은 DNA 프로브는 CLEAVASE® 효소에 의해 인식되는 구조를 형성하는 표적과 혼성화한다. 이어서, 상기 효소는 프로브 중 하나를 절단하여 짧은 DNA "플랩 (flap)"을 방출한다. 각 방출된 플랩은 형광표지된 프로브에 결합하여, 또 다른 절단 구조를 형성한다. CLEAVASE® 효소가 표지된 프로브를 절단할 때, 프로브는 검출가능한 형광 신호를 발광한다.

[0330] 돌연변이 또는 다형현상이 또한 대립형질-특이적 혼성화에 이은 상이한 혼성화 생성물의 MALDI-TOF-MS 검출을 이용해 검출될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상이한 대립형질을 제시하는 강화 또는 증폭된 핵산의 검출은 하기 실시예에 기재된 매트릭스-보조 레이저 탈착 이온화/비행시간 (MALDI-TOF) 질량 분광계 (MS) 분석을 이용해 실시된다. 상기 방법은 그들의 상이한 질량을 바탕으로 대립형질을 구별하며, 다양한 상기 기재된 프라이머-신장 방법 또는 *INVADER®* 프로세스 유래의 생성물 분석에 적용될 수 있다.

[0331] 젤 이동-기반의 방법 (예를 들어, 단일 가닥 구조구성 다형현상)

[0332] 다른 구현예에서, 전기영동에서의 이동성에서의 변화가 특별한 대립형질 변이 식별에 이용된다. 예를 들어, 단일 가닥 구조구성 다형현상 (SSCP)은 돌연변이 및 야생형 핵산 사이의 전기영동에서의 차이 검출에 이용될 수 있다 (Orita et al. (1989) Proc Natl. Acad. Sci USA 86:2766; Cotton (1993) Mutat. Res. 285:125-144 및 Hayashi (1992) Genet Anal Tech Appl 9:73-79). 시료 및 대조군 핵산의 단일-가닥 DNA 단편을 변성시키고 다시 복원시킨다. 단일-가닥 핵산의 2차 구조는 서열에 따라 가변적이며, 결과로서 제공되는 전기영동에서의 이동성에서의 변화가 단일 염기 변화의 검출까지도 가능하게 해 준다. 따라서, 결과물로 수득된 생성물의 이동성에서의 변화는 염기 변화의 표식이다. 야생형 대립형질의 "정상" 이동 패턴의 적합한 제어 및 인식은 다형현상 변이체 식별에 이용될 수 있다. DNA 단편은 표지될 수 있거나, 또는 표지된 프로브로 검출될 수 있다. 검정법의 민감도는 RNA (DNA에 비해 더욱)를 이용하여 강화될 수 있는데, 여기서 2차 구조는 서열에서의 변화에 더욱 민감하다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 대상 방법은 이종이중 분석을 이용해 전기영동에서의 이동성에서의 변화를 바탕으로 이중 가닥의 이종이중 문자를 분리한다 (Keen et al. (1991) Trends Genet. 7:5).

[0333] 또 다른 구현예에서, 대립형질 변이의 정체는 변성 구배를 포함하는 폴리아크릴아미드 젤에서의 다형현상 영역을 포함하는 핵산의 이동을 분석하여 수득되는데, 이는 변성 구배 젤 전기영동 (DGGE)을 이용해 검정된다 (Myers et al. (1985) Nature 313:495). DGGE가 분석 방법으로 이용되는 경우, DNA는, 예를 들어 약 40 bp의 고용점 GC 풍부 DNA의 GC 클램프를 PCR에 의해 첨가하여 개질해, 완전히 변성되지는 않도록 보장한다. 추가의 구현예에서, 대조군 및 시료 DNA의 이동성에서의 차이를 식별하기 위해 온도 구배가 변성제 구배 대신 이용된다 (Rosenbaum and Reissner (1987) Biophys Chem 265:1275).

[0334] 여타 검정법

[0335] 여타 유전자 스크리닝 방법이 본원에 기재된 임의의 SNP 마커의 존재 또는 부재 검출, 예를 들어 유전체 DNA,

cDNA 및/또는 RNA 시료에서의 돌연변이 검출에 이용될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 SNP 바이오마커의 존재 또는 부재 검출에 사용하기 위해 통상적으로 이용되는 방법, 또는 새롭게 개발되거나 또는 아직 공지되지 않은 방법이 포함된다. 새롭게 발견된 방법의 예시에는, 이에 제한되지 않으나 하기의 것이 포함된다: SNP 맵핑 (Davis et al., *Methods Mol Biology*, 2006; 351:75-92); Nanogen Nano Chip, (keen-Kim et al., 2006; *Expert Rev Mol Diagnostic*, 6:287-294); 핵산 검출을 위해 순환가능한 올리고뉴클레오티드 프로브 (c-프로브)를 병용하는 롤링 서클 증폭 (Rolling circle amplification) (RCA) (Zhang et al., 2006; 363:61-70), 단일 반응용기에서의 여러 SNP 검출을 위한 루미넥스 (luminex) XMAP 시스템 (Dunbar SA, *Clin Chim Acta*, 2006; 363:71-82; Dunbar et al., *Methods Mol Med*, 2005; 114:147-1471) 및 효소 돌연변이 검출 방법 (Yeung et al., *Biotechniques*, 2005; 38:749-758).

[0336] 한 구현예에서, 점 돌연변이를 스크리닝하는 한가지 방법이 RNA/DNA 또는 RNA/RNA 이종이중구조에서의 염기쌍 미스매치의 RNase 절단을 바탕으로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "미스매치"는 이중-가닥 RNA/RNA, RNA/DNA 또는 DNA/DNA 분자에서의 하나 이상의 짹지어지거나 또는 짹지어지지 않은 뉴클레오티드의 영역으로 정의된다. 따라서, 상기 정의는 삽입/결실 돌연변이 및 단일 또는 다중 염기 점 돌연변이로 인한 미스매치를 포함한다.

[0337] 그러한 구현예에서, 절단제 (예컨대, 뉴클레아제, 히드록실아민 또는 오스뮴 테트록시드 및 피페리딘)에 대한 보호가 이용되어 RNA/RNA DNA/DNA, 또는 RNA/DNA 이종이중구조에서의 미스매치된 염기들을 검출할 수 있다 (참고문헌은, 예를 들어, Myers et al. (1985) *Science* 230:1242). 일반적으로, "미스매치 절단"의 기법은 관심 대상의 유전자의 대립형질 변이체의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 임의로 표지되어 있는 대조군 핵산, 예를 들어, RNA 또는 DNA 를, 조직 시료로부터 수득되는 시료 핵산, 예를 들어 RNA 또는 DNA 와 혼성화시켜 형성되는 이종이중구조물을 제공하여 시작한다. 이중-가닥 이중구조물은 대조군 및 시료 가닥 사이의 염기쌍 미스매치를 근거로 하여 형성되는 이중구조물과 같은 이중구조물의 단일-가닥 영역을 절단하는 시약을 이용해 처리한다. 예를 들어, RNA/DNA 이중구조물은 S1 뉴클레아제로 처리된 RNase 및 DNA/DNA 하이브리드로 처리하여, 미스매치된 영역을 효소로 소화시킬 수 있다. 다른 구현예에서, DNA/DNA 또는 RNA/DNA 이중구조물은 히드록실아민 또는 오스뮴 테트록시드로, 그리고 피페리딘으로 처리되어, 미스매치된 영역을 소화시킬 수 있다. 미스매치된 영역의 소화 후, 결과로서 수득한 물질을 변성 폴리아크릴아미드 젤 상에서 크기에 의해 분리하여 대조군 및 시료 핵산이 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖고 있듯이 여부 또는 뉴클레오티드에서 그들이 상이한지 여부를 결정할 수 있다. 참고문헌은, 예를 들어 미국 특허 6,455,249, Cotton et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:4397; Saleeba et al. (1992) *Methods Enzy.* 217:286-295. 또다른 구현예에서, 대조군 또는 시료 핵산은 검출을 위해 표지된다.

[0338] 미국 특허 4,946,773 는 단일-가닥 DNA 또는 RNA 시험 시료를 RNA 프로브에 어닐링하고, 후속하여 핵산 이중구조물을 RNaseA 를 이용해 처리하는 것을 수반하는 RNaseA 미스매치 절단 검정법을 기재한다. 미스매치 검출을 위해, 크기에 따라 전기영동으로 분리한 RNaseA 처리의 단일-가닥 생성물을 유사하게 처리한 대조군 이중구조물과 비교한다. 대조군 이중구조물에서는 나타나지 않는 더 작은 단편들 (절단 생성물)을 포함하는 시료를 양성인 것으로 스코어링한다. 미스매치 검출을 위한 RNaseI 의 이용이 또한 Promega Biotech 사의 문헌에 기재되어 있다. Promega 는 4 개의 알고 있는 미스매치로부터 3 개를 절단하는 것으로 보고된 RNase I 를 포함하는 키트를 판매한다.

[0339] 한 구현예에서, 긴 범위 (long-range) PCR (LR-PCR) 이 돌연변이 또는 다형현상 검출에 이용된다. LR-PCR 생성물은 당업자에게 공지된 임의의 유전자형결정 방법을 이용해 돌연변이 또는 다형현상에 대한 유전자형결정하고, 하플로타입은 수학적 접근법을 이용해 추론했다 (예를 들어, Clark's algorithm (Clark (1990) *Mol. Biol. Evol.* 7:111-122).

[0340] 예를 들어, 상보적 DNA (cDNA) 어레이 (Shalon et al., *Genome Research* 6(7):639-45, 1996; Bernard et al., *Nucleic Acids Research* 24(8):1435-42, 1996), 고상 미니-서열분석 기법 (미국 특허 6,013,431, Suomalainen et al. *Mol. Biotechnol.* Jun; 15(2):123-31, 2000), 이온쌍 고성능 액체 크로마토그래피 (Doris et al. *J. Chromatogr. A* can 8; 806(1):47-60, 1998), 및 5' 뉴클레아제 검정법 또는 실시간 RT-PCR (Holland et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 7276-7280, 1991), 또는 미국 특허 6,355,433 에 기재된 프라이머 신장 방법을 포함하는 방법이 이용될 수 있다.

[0341] 돌연변이 및 다형현상을 검출하는 또다른 방법은 형광 태그된 dNTP/ddNTP 를 이용하는 것이다. 고상 미니-서열 분석 방법에서 형광 표지를 이용하는 것에 추가하여, 표준 핵산 서열분석 젤을 이용하여 PCR 증폭 생성물로 혼

입된 형광 표지를 검출할 수 있다. 서열분석 프라이머는 질병유발 및 정상 대립형질 또는 선택된 SNP 대립형질을 구별하는 염기 다음에 어닐링하도록 고안되었다. 프라이머 신장 반응은 형광 염료로 표지된 생성물은 연쇄 종결 디데옥시리보뉴클레오히드 트리포스페이트 (ddNTP) 를 이용해 실시하는데, 1 개의 표지는 표준 핵산에 첨가될 ddNTP 에 결합되어 있고, 또 다른 것은 표적 핵산에 첨가될 ddNTP 에 결합되어 있다.

[0342] 단일-염기 미스매치 검출을 위해 MutS 단백질 또는 여타 DNA-수리 효소를 이용하는 다른 방법들이 기재된 바 있다. 본원에 기재된 다양한 국면의 실시예 이용될 수 있는 결실, 삽입 또는 치환 돌연변이 검출을 위한 대안적인 방법이 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 5,849,483, 5,851,770, 5,866,337, 5,925,525 및 5,928,870 에 개시되어 있다.

[0343] 또 다른 구현예에서, 대립형질-특이적 프라이머를 이용하는 다중 PCR 과정은 표적 핵산의 여러 영역을 동시에 증폭하기 위해 이용될 수 있으며 (PCT 출원 W089/10414), 이는 특별한 대립형질이 시료 중에 존재할 경우에만 증폭을 가능하게 한다. DNA 에서 다형현상 부위 검정을 위한 대안적인 프라이머-가이드되는 뉴클레오티드 혼입 과정을 이용하는 여타 구현예가 이용될 수 있으며, 이는 하기 문헌에 기재된 바 있다 (Komher, J. S. et al., Nucl. Acids. Res. 17:7779-7784 (1989); Sokolov, B. P., Nucl. Acids Res. 18:3671 (1990); Syvanen, A.-C., et al., Genomics 8:684-692 (1990); Kuppuswamy, M.N. et al., Proc. Nad. Acad. Sci. (U.S.A) 88:1143-1147 (1991); Bajaj et al. (미국 특허 5,846,710); Prezant, T.R. et al., Hum Mutat. 1: 159-164 (1992); Uguzzoli, L. et al., GATA 9:107-112 47 (1992); Nyrén, P. et al., Anal. Biochem. 208:171-175 (1993)).

[0344] 전사-기반의 증폭 시스템 (Malek, L.T. et al., 미국 특허 5,130,238; Davey, C. et al., 유럽 특허 출원 329,822; Schuster et al.) 미국 특허 5,169, 766; Miller, H.I. et al., PCT-출원 W089/06700; Kwoh, D. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A) 86:1173 Z1989); Gingeras, T.R. et al., PCT 출원 W088/10315), 또는 등온 증폭 방법 (Walker, G.T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A) 89:392-396 (1992)) 을 포함하는 여타 공지된 핵산 증폭 과정이 또한 이용될 수 있다.

[0345] 유전자 변이를 결정하는 또 다른 방법은 "유전자 칩" 을 이용하는 것이다. 다양한 서열을 포함하는 마이크로어레이의 이용은 당업계에서 점차 더 통용되고 있다. 따라서, 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 올리고뉴클레오티드 프로브를 가진 마이크로어레이가 염산-함유 화합물에 대한 응답성과 연계된 본원에 기재된 하나 이상의 SNP 및/또는 추가적인 대립형질을 추궁하기 위한 SNP 유전자형결정에 이용될 수 있다.

[0346] 프로브는 "유전자 칩" 으로 이용하기 위한 표면에 고정되어 있을 수 있다. 그러한 유전자 칩은 당업자에게 공지된 수많은 기법들에 의해 유전자 변이를 검출하기 위해 이용될 수 있다. 한 기법에서, 미국 특허 6,025,136 및 6,018,041 에 개요되어 있는 것과 같은 혼성화 접근법에 의한 올리고뉴클레오티드의 서열분석에서의 DNA 서열의 결정을 위해 유전자 칩 상에 올리고뉴클레오티드가 어레이되어 있을 수 있다. 프로브는 또한 유전자 서열의 형광 검출을 위해 이용될 수 있다. 그러한 기법은 예를 들어 미국 특허 5,968,740 및 5,858,659 에 기재되어 있다. 프로브는 또한 문헌 [Kavyem et al. 미국 특허 5,952,172 및 Kelley, S.O. et al. (1999) Nucleic Acids Res. 27:4830-4837] 에 기재된 바와 같이 핵산 서열의 전기화학적 검출을 위해 전극 표면에 고정되어 있을 수 있다.

[0347] 다형현상을 식별하고, 그 정보를 환자에 관한 유용한 정보를 수득하도록 적용하는 예시는 예를 들어 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 6,472,157; 미국 특허 출원 공보 20020016293, 20030099960, 20040203034; WO 0180896 에서 찾을 수 있다.

[0348] 혈청/혈장 바이오마커 (예를 들어, SAM, SAH, 4-HNE, hsCRP) 의 발현 수준 결정

[0349] 본원에 기재된 하나 이상의 혈청/혈장 바이오마커 (예를 들어, SAM, SAH, 4-HNE, 및/또는 hsCRP) 를 당업자에게 공지된 방법에 따라 측정할 수 있다. 일부 구현예에서, 혈청/혈장 바이오마커 (예를 들어, SAM, SAH, 4-HNE 및/또는 hsCRP) 의 발현 수준은 단백질 수준을 측정하여 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 혈청/혈장 바이오마커 (예를 들어, hsCRP) 의 발현 수준은 mRNA 수준 결정으로 결정될 수 있다.

[0350] 단백질 측정에 의한 발현 수준의 결정: 오직 예시로서, 혈청/혈장 바이오마커 (예를 들어, SAM, SAH, 4-HNE and/or hsCRP) 의 수준은 시험 시료를 본원에 기재된 하나 이상의 혈청/혈장 바이오마커 또는 그의 단편에 특이적으로 결합하는 항체-기반의 결합 부분에 접촉시켜 측정될 수 있다. 이어서, 항체-단백질 복합체의 형성은 당업계에 공지된 다양한 방법으로 검출된다.

[0351] 용어 "항체-기반의 결합 부분" 또는 "항체" 는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역활성 결정부분, 예를 들어 혈청/혈장 단백질에 특이적으로 결합하는 (면역반응하는) 항원 결합 부위를 포함하는 분자 (예를 들

어, SAM, SAH, 4-HNE 및/또는 hsCRP) 를 포함할 수 있다. 용어 "항체-기반의 결합 부분" 은 전체항체, 예를 들어, 임의의 이소타입 (IgG, IgA, IgM, IgE, 등), 및 혈청/혈장 단백질과 특이적으로 반응성인 그들의 단편 (예를 들어, SAM, SAH, 4-HNE 및/또는 hsCRP) 을 전부 포함하는 것을 의도로 한다. 항체는 통상적 기법을 이용해 단편화될 수 있다. 따라서, 상기 용어는 특정 단백질과 선택적으로 반응할 수 있는 항체 분자의 단백질가수분해-절단되거나 또는 재조합적으로-제조된 부분의 분절을 포함한다. 그러한 단백질가수분해 및/또는 재조합 단편의 비제한적 예시는, Fab, F(ab')₂, Fab', Fv, dAbs 및 웨티드 링커에 의해 결합되어 있는 VL 및 VH 도메인을 포함하는 단일쇄 항체 (scFv) 를 포함한다. scFv 는 공유결합 또는 비공유결합으로 연결되어 2 개 이상의 결합 부위를 가진 항체를 형성한다. 따라서, "항체-기반의 결합 부분" 은 폴리클로날, 모노크로날 또는 여타 정제된 항체 및 재조합 항체 제제를 포함한다. 용어 "항체-염기 결합 부분" 은 나아가 인간화된 항체, 이중특이적 항체 및 항체 분자로부터 유도된 하나 이상의 항원 결합 결정부분을 가진 키메라 분자를 포함하는 것을 의도로 한다. 일부 구현예에서, 항체-기반의 결합 부분이 검출가능하게 표지될 수 있다.

[0352] 본원에 사용된 바와 같이 "표지된 항체" 에는 검출가능한 수단으로 표지되는 항체가 포함되며, 이에 제한되지 않으나, 효소로, 방사활성으로, 형광으로 및 화학발광으로 표지된 항체를 포함한다. 항체는 또한 검출가능한 태그, 예컨대 c-Myc, HA, VSV-G, HSV, FLAG, V5, 또는 HIS 로 표지될 수 있다. 시험 시료 중의 혈청/혈장 단백질 (예를 들어, SAM, SAH, 4-HNE 및/또는 hsCRP) 의 검출 및 정량은 검출가능하게 표지된 항체로부터 발해지는 신호의 강도와 상관관계가 있다.

[0353] 일부 구현예에서, 항체-기반의 결합 부분은 항체를 효소에 연결하여 검출가능하게 표지될 수 있다. 이어서, 효소는 그의 기질에 노출될 때 예를 들어 분광광도계, 형광계 또는 시각적 수단에 의해 검출될 수 있는 화학물 부분을 제공하도록 하는 방식으로 기질과 반응하게 된다. 혈청/혈장 단백질 (예를 들어, SAM, SAH, 4-HNE 및/또는 hsCRP) 에 대한 항체를 검출가능하게 표지하는데 이용될 수 있는 효소에는, 이에 제한되지 않으나, 말레이트 디히드로게나아제, 스타필로코칼 뉴클레아제, 멜타-V-스테로이드 이소머라아제, 효모 알코올 디히드로게나아제, 알파-글리세로포스페이트 디히드로게나아제, 트리오스 포스페이트 이소머라아제, 고추냉이 페옥시다아제, 알칼리성 포스파타아제, 아스파라기나아제, 글루코오스 옥시다아제, 베타-갈락토시다아제, 리보뉴클레아제, 우레이아제, 카탈라아제, 글루코오스-VI-포스페이트 디히드로게나아제, 글루코아밀라아제 및 아세틸콜린에스테라아제가 포함될 수 있다.

[0354] 검출은 또한 다양한 여타 면역검정을 이용해 실시될 수 있다. 예를 들어, 항체를 방사활성 표지함으로써, 방사면역검정을 이용하여 항체를 검출하는 것이 가능하다. 방사활성 동위원소는 감마 카운터, 또는 신틸레이션 카운터 또는 오토래디오그래피를 이용하여 검출될 수 있다. 검출 목적으로 특히 유용한 동위원소는 ³H, ¹³¹I, ³⁵S, ¹⁴C 및 ¹²⁵I 이다.

[0355] 항체를 형광 화합물로 표지하는 것도 가능하다. 형광 표지된 항체는 적절한 파장의 광에 노출시, 그의 존재가 형광에 의해 검출될 수 있다. 가장 널리 이용되는 형광 표지 화합물의 예시에는, 이에 제한되지 않으나, CYE 염료, 플루오레신 이소티오시아네이트, 로다민, 피코에리테린, 피코시아닌, 알로피코시아닌, o-프탈데히드 및 플루오레스카민이 포함된다.

[0356] 항체는 ¹⁵²Eu 와 같은 형광 발광 금속 또는 란탄계열의 여타 금속으로 검출가능하게 표지될 수 있다. 그러한 금속들은 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA) 또는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA) 과 같은 금속 칼레이트화 기를 이용해 항체에 결합되어 있을 수 있다.

[0357] 항체는 또한 그것을 화학발광 화합물에 커플링하여 검출가능하게 표지할 수 있다. 이어서, 화학발광체-항체의 존재여부는 화학 반응 과정 동안 일어나는 화학 반응 과정 동안 발광의 존재를 검출하여 결정된다. 화학발광 표지 화합물의 예시는 이에 제한되지 않으나, 루미논, 루시페린, 이소푸미놀, 테로마틱 아크리듐 에스테르, 이미다졸, 아크리듐 염 및 옥살레이트 에스테르가 포함된다.

[0358] 제한됨 없이, 혈청/혈장 단백질 (예를 들어, SAM, SAH, 4-HNE 및/또는 hsCRP) 의 수준은, 각각 하기에서 상세히 기재될 면역검정, 예컨대 효소 연결 면역흡수 검정법 (ELISA), 방사면역검정 (RIA), 면역방사측정 검정법 (IRMA), 웨스턴 블랏, 면역세포화학 또는 면역조직화학에 의해 검출될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역검정, 예컨대 ELISA 또는 RIA 가 혈청/혈장 단백질 (예를 들어, SAM, SAH, 4-HNE 및/또는 hsCRP) 의 발현 수준 결정에 이용될 수 있다. 항체 어레이 또는 단백질 칩이 또한 채용될 수 있으며, 참고문헌은 예를 들어 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 출원 번호: 2003/0013208A1; 2002/0155493A1; 2003/0017515 및 미국 특허 번호: 6,329,209; 6,365,418 이다. 혈청/혈장 단백질 (예를 들어, SAM, SAH, 4-HNE 및/또는 hsCRP) 검출을 위한 예를

들어, Cell BioLabs 사, Abcam 사, Novus Biologicals 사, 및 Thermo Scientific Pierce Antibodies 사에서 시판하여 입수 가능한 항체 및/또는 면역검정이 본원에 기재된 검정법 및/또는 방법에 이용될 수 있다.

[0359] **면역검정:** 가장 일반적인 효소 면역검정은 "효소-연계 면역흡수 검정법 (ELISA)"이다. ELISA는 표지된 (예를 들어, 효소 연결시킨) 형태의 항체를 이용해 항원의 농도를 검출 및 측정하는 기법이다. 상이한 형태의 ELISA가 있으며, 이들은 당업자에게 널리 공지되어 있다. ELISA에 대해 당업계에 공지된 표준 기법은 문헌 ["Methods in Immunodiagnosis", 2nd Edition, Rose and Bigazzi, eds. John Wiley & Sons, 1980; Campbell et al., "Methods and Immunology", W. A. Benjamin, Inc., 1964; and Oellerich, M. 1984, J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 22:895-904]에 기재되어 있다.

[0360] "샌드위치 ELISA"에서, 항체 (예를 들어, 항-효소)는 고상 (예를 들어, 미세역가 플레이트)에 연결되어 항원 (예를 들어, 효소)을 포함하는 생물학적 시료에 노출된다. 이어서, 고상을 세척하여 결합되지 않은 항원을 제거한다. 이어서, 표지된 항체 (예를 들어, 연결된 효소)는 결합-항원 (존재하는 경우)에 결합되어 항체-항원-항체 샌드위치를 형성한다. 항체에 연결될 수 있는 효소의 예시에는 알칼리성 포스파타아제, 고추냉이 페옥시다아제, 루시퍼라아제, 우레아제 및 B-갈락토시다아제가 포함된다. 효소 연결 항체는 기질과 반응하여 측정될 수 있는 착색 반응 생성물을 제공하게 된다.

[0361] "경쟁 ELISA"에서, 항체는 항원 (예를 들어, 효소)을 포함하는 시료와 인큐베이션한다. 이어서, 항원-항체 혼합물을 항원 (예를 들어, 효소)로 코팅된 고상 (예를 들어, 미세역가 플레이트)와 접촉시킨다. 시료 중에 더 많은 항원이 존재시, 더 적은 항체가 고상에 결합할 수 있게 될 것이다. 이어서, 표지된 (예를 들어, 효소 연결된) 2 차 항체를 고상에 첨가하여 고상에 결합된 1 차 항체의 양을 결정한다.

[0362] "면역세포화학 검정"에서, 시험 시료를 검정할 단백질에 특이적인 항체에 노출시켜 시험 시료를 특이적 단백질에 대해 시험한다. 이어서, 항체를 존재하는 단백질의 존재여부 및 양을 결정할 임의의 갯수의 방법에 의해 가시화한다. 항체 가시화에 이용되는 방법의 예시는, 예를 들어 항체에 연결된 효소 (루시퍼라아제, 알칼리성 포스파타아제, 고추냉이 페옥시다아제 또는 베타-갈락토시다아제)를 통한 방법, 또는 화학적 방법 (예를 들어, DAB/기질 크로마겐)을 포함한다. 이어서, 시료를 예를 들어, 당업자에게 임의의 다양한 공지된 염색 방법 및 시약을 이용해 가시광선 스펙트럼에서 검출되는 염색으로 염색된 시료의 광학현미경에 의한 현미경 분석으로 분석한다.

[0363] 대안적으로, "방사면역검정"이 채용될 수 있다. 방사면역검정은 (예를 들어, 방사활성으로 또는 형광으로 표지된) 표지된 형태의 항원을 이용하여 항원을 검출하고 농도측정하는 기법이다. 항원에 대한 방사활성 표지의 예시는 ^3H , ^{14}C , 및 ^{125}I 을 포함한다. 시험 시료 또는 생물학적 시료 중의 항원 효소의 농도는 생물학적 시료 중의 항원을 표지된 (예를 들어, 방사활성으로) 항원과, 항체의 항원에 대한 결합에 대해 경쟁시켜 측정될 수 있다. 표지된 항원과 표지되지 않은 항원 사이의 경쟁적 결합을 보장하기 위해, 표지된 항원은 항체의 결합 부위를 포화시키기에 충분한 농도로 존재한다. 시료 중의 항원 농도가 높을수록, 항체에 결합한 표지된 항원의 농도는 더 낮다.

[0364] 방사면역검정에서, 항체에 결합된 표지된 항원의 농도를 결정하기 위해서는, 항원-항체 복합체가 유리된 항원으로부터 반드시 분리되어야 한다. 항원-항체 복합체를 유리된 항원으로부터 분리하는 한가지 방법은, 항원-항체 복합체를 항원-이소타입 항혈청을 이용해 침전시키는 것이다. 항원-항체 복합체를 유리된 항원으로부터 분리하는 또 다른 방법은 항체가 세파로스 비드, 폴리스티렌 웰, 폴리비닐클로라이드 웰 또는 미세역가 웰에 (예를 들어, 공유결합으로) 연결되어 있는 "고상 방사면역검정"을 실시하는 것이다. 항체에 결합되어 표지된 항원의 농도를 알고 있는 농도의 항원이 있는 시료를 기준으로 한 표준 곡선과 비교하여, 생물학적 시료 중의 항원 농도를 결정할 수 있다.

[0365] "면역방사측정 검정 (Immunoradiometric assay)" (IRMA)은 항체 시약을 방사활성으로 표지하는 검정이다. IRMA는 단백질, 예를 들어 토끼 혈청 알부민 (RSA)에 대한 컨쥬케이션과 같은 기법에 의해 다가 항원 컨쥬케이트의 제공을 필요로 한다. 다가 항원 컨쥬케이트는 분자 당 2 개 이상의 항원 잔기를 가져야 하며, 항원 잔기는 둘 이상의 항체의 항원에 대한 결합을 허용할 만큼 충분한 거리에 존재해야 한다. 예를 들어, IRMA에서 다가 항원 컨쥬케이트는 플라스틱 구체와 같은 고체 표면에 결합되어 있을 수 있다. 표지되지 않은 "시료" 항원 및 방사활성으로 표지된 항원에 대한 항체를 다가 항원 컨쥬케이트 코팅된 구체를 포함하는 시험관에 첨가한다. 시료 중의 항원은 항원 항체 결합 부위에 대해 다가 항원 컨쥬케이트와 경쟁한다. 적절한 인큐베이션 기간 동안, 결합되지 않은 반응물질들은 세척에 의해 제거되며, 고상 상의 방사활성의 양이 결정된다. 결합되어 있는

방사활성 항체의 양은 시료 중의 항원의 농도와 반비례한다.

- [0366] 일부 구현예에서, 웨스턴 블랏팅 (Towbin et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 76:4350 (1979)) 이 혈청/혈장 단백질 (예를 들어, SAM, SAH, 4-HNE 및/또는 hsCRP)의 발현 수준 측정에 이용될 수 있는데, 여기서 적합하게 처리한 시료를 SDS-PAGE 겔 상에서 전개시킨 후, 니트로셀룰로오스 필터와 같은 고체 지지체로 옮긴다. 이어서, 검출가능하게 표지된 항-효소 항체를 이용해 효소 수준을 평가할 수 있는데, 여기서 검출가능한 표지로부터의 신호 강도는 존재하는 효소의 양에 해당한다. 수준은 예를 들어 밀도계로 정량될 수 있다.
- [0367] 면역검정에 추가하여, 혈청/혈장 바이오마커의 하나 이상의 발현 수준을 질량 분광계, 예컨대 MALDI/TOF (비행 시간), SELDI/TOF, 액체 크로마토그래피-질량 분광계 (LC-MS), 기체 크로마토그래피-질량 분광계 (GC-MS), 고성능 액체 크로마토그래피-질량 분광계 (HPLC-MS), 모세관 전기영동-질량 분광계, 핵자기공명 분광계 또는 텐덤 질량 분광계 (예를 들어, MS/MS, MS/MS/MS, ESI-MS/MS, 등)으로 결정할 수 있다. 참고문헌은, 예를 들어 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 출원 번호: 20030199001, 20030134304, 20030077616. 질량 분광 측정법은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 문자를 정량 및/또는 동정하는데 이용되어 왔다 (참고문헌은, 예를 들어, Li et al. (2000) Tibtech 18:151-160; Rowley et al. (2000) Methods 20: 383-397; 및 Kuster and Mann (1998) Curr. Opin. Structural Biol. 8: 393-400).
- [0368] 특정 구현예에서, 기상 이온광도계가 이용된다. 다른 구현예에서는, 레이저-탈착/이온화 질량 분광계가 시료 분석에 이용된다. 현대식 레이저 탈착/이온화 질량 분광계 ("LDI-MS")는 두가지 주된 변형예에서 실행될 수 있다: 매트릭스 보조 레이저 탈착/이온화 ("MALDI") 질량 분광계 및 표면-강화 레이저 탈착/이온화 ("SELDI"). MALDI에서, 분석물을 매트릭스를 포함하는 용액과 혼합하여, 액체 한 방울을 기판의 표면에 위치시킨다. 이어서, 매트릭스 용액을 생물학적 분자와 공동결정화시킨다. 기판을 질량 분광계에 삽입한다. 레이저 에너지를 기판 표면에 가게 하는데, 여기서 탈착하여 심각하게 분절을 형성하지 않고도 생물학적 분자를 이온화시킨다. 참고문헌은, 예를 들어 미국 특허 5,118,937 (Hillenkamp et al.), 및 미국 특허 5,045,694 (Beavis & Chait).
- [0369] SELDI에서, 기판 표면은 탈착 프로세스에서 능동 참여자가 되도록 개질시킨다. 한 변형예에서, 표면은 흡수제 및/또는 관심대상의 단백질에 선택적으로 결합하는 포획 시약으로 피복시킨다. 또 다른 변형예에서, 표면은 레이저로 공격시 탈착되지 않는 에너지 흡수 분자로 피복시킨다. 또 다른 변형예에서, 표면은 관심대상의 단백질에 결합하며, 레이저 적용시 파괴되는 광분해성 결합을 포함하는 분자로 피복시킨다. 각각의 상기 방법에서, 피복제는 일반적으로 기판 표면 상의 특정 위치에 위치하게 된다. 참고문헌은, 예를 들어 미국 특허 5,719,060 및 WO 98/59361. 두 방법은 예를 들어 SELDI 친화성 표면을 이용하여 조합하여 분석물을 포획하고, 매트릭스-포함 액체를 포획된 분석물에 첨가하여 에너지 흡수 재료를 제공하게 된다.
- [0370] 질량 분광계에 관한 추가적인 정보는 예를 들어, [Principles of Instrumental Analysis, 3rd edition., Skoog, Saunders College Publishing, Philadelphia, 1985; and Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 4.sup.th ed. Vol. 15 (John Wiley & Sons, New York 1995), pp. 1071-1094]를 참고할 수 있다. 소프트웨어 프로그램, 예컨대 Biomarker Wizard program (Ciphergen Biosystems, Inc., Fremont, Calif.) 이, 예를 들어 시험 대상체의 스펙트럼 유래의 정점 값의 신호 강도를 대조군 (예를 들어, 정상 건강인) 시료의 것과 비교하여 질량 스펙트럼 분석 보조에 이용될 수 있다. 질량 분광계 및 그의 기법은 당업자에게 널리 공지되어 있다.
- [0371] mRNA 측정에 의한 유전자 또는 단백질의 발현 수준 결정: 실시간 PCR은 관심대상의 단백질에 해당하는 mRNA의 발현 수준 결정에 이용될 수 있다 (예를 들어, hsCRP). (참고문헌은, 예를 들어, Gibson et al., Genome Research 6:995-1001, 1996; Heid et al., Genome Research 6:986-994, 1996). 실시간 PCR은 증폭 동안 PCR 생성물 축적 수준을 평가한다. 이러한 기법은 여러 시료 중의 mRNA 수준의 정량적 평가를 가능케 해 준다. mRNA 수준 평가를 위해, mRNA를 생물학적 시료, 예를 들어 혈액 시료 (예컨대 백혈구 및/또는 혈소판)로부터 추출하여, cDNA를 표준 기법을 이용해 제조한다. 실시간 PCR은 예를 들어 Perkin Elmer/Applied Biosystems (Foster City, Calif.) 7700 Prism 기기를 이용해 실시될 수 있다. 프라이머 및 형광 프로브를 매칭시키는 것은 예를 들어 Perkin Elmer/Applied Biosystems (Foster City, Calif.) 사에서 제공하는 프라이머 발현 프로그램을 이용해 관심대상의 유전자에 대해 고안될 수 있다. 프라이머 및 프로브에 대한 최적 농도는 당업자에 의해 초기에 결정될 수 있으며, 대조군 (예를 들어, 베타-액틴) 프라이머 및 프로브는 예를 들어 Perkin Elmer/Applied Biosystems (Foster City, Calif.) 사로부터 구입하여 수득될 수 있다. 시료 중의 관심대상의 특정 핵산의 양을 정량하기 위해, 대조군을 이용해 표준 곡선을 만든다. 표준 곡선은 실시간 PCR에서 결정되는 Ct 값을 이용해 만들 수 있는데, 이는 검정법에 사용되는 관심대상의 핵산의 초기 농도와 관련있다. 10^1 내지

10^6 카피 범위인 관심대상 유전자의 표준 희석 범위가 일반적으로 충분하다. 추가로, 표준 곡선은 대조군 서열에 대해 만들어낸다. 이는 시험 시료 중의 관심대상의 핵산 초기 함량을 비교 목적의 대조군의 양에 대해 표준화하는 것을 가능케 한다.

[0372] TaqMan 프로브를 이용한 실시간 정량 PCR 방법이 당업계에 널리 공지되어 있다. 실시간 정량 PCR에 대한 상세한 프로토콜은 예를 들어 RNA에 대해서는 다음의 문헌에 제공되어 있다 Gibson et al., 1996, A novel method for real time quantitative RT-PCR. *Genome Res.*, 10:995-1001; and for DNA in: Heid et al., 1996, Real time quantitative PCR. *Genome Res.*, 10:986-994.

[0373] TaqMan 기반의 검정법은 5' 형광 염료 및 3' 소광제를 포함하는 형광원 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용한다. 프로브는 PCR 생성물에 혼성화하나, 3' 말단의 차단제로 인해 자체로는 신장되지 못한다. PCR 생성물이 후속 싸이클에서 증폭되는 경우, 폴리머라아제, 예를 들어 AmpliTaq의 5' 뉴클레아제 활성은 TaqMan 프로브의 절단을 제공하게 된다. 그러한 절단은 5' 형광 염료 및 3' 소광제를 분리하여, 증폭의 함수로서 형광을 증가시키는 결과를 가져온다 (참고자료는, 예를 들어 Perkin-Elmer 사에 문의).

[0374] 또 다른 구현예에서, RNA 전사물의 검출은 노던 블랏팅에 의해 달성될 수 있는데, 여기서 RNA의 제제를 변성 아가로스 겔 상에 전개시키고, 적절한 지지체, 예컨대 활성화된 셀룰로오스, 니트로셀룰로오스 또는 유리 또는 나일론 멤브레인으로 옮긴다. 이어서, 표지된 (예를 들어, 방사표지된) cDNA 또는 RNA를 제제에 혼성화시키고, 세척하고, 오토래디오그라피와 같은 방법으로 분석한다.

[0375] RNA 전사물의 검출은 공지된 증폭 방법을 이용해 추가로 실시될 수 있다. 예를 들어, mRNA는 cDNA로 역전사된 후, 폴리머라아제 연쇄 반응 (RT-PCR)에 적용될 수 있거나; 또는 미국 특허 5,322,770 기재된 바와 같이 두 단계에 대해 단일 효소를 이용하거나, 또는 mRNA를 cDNA로 역전사시킨 후 문헌 [R. L. Marshall, et al., PCR Methods and Applications 4: 80-84 (1994)]에 기재된 바와 같이 대칭형 갭 리파아제 연쇄 반응 (symmetric gap lipase chain reaction) (RT-AGLCR)에 적용시킬 수 있다. 효소 mRNA 전사물을 검출하기 위한 한가지 적합한 방법이 본원에 참고문헌으로 포함되는 문헌 [Pabic et. al. *Hepatology*, 37(5): 1056-1066, 2003]에 기재되어 있다.

[0376] 제자리에서의 혼성화에서, 가시화가 채용될 수 있는데, 여기서 방사활성 표지된 안티센스 RNA 프로브가 시험 시료 중의 표적 바이오마커로 혼성화되며, 세척하고, RNase로 절단하고, 오토래디오그래피를 위한 감광 에멀전에 노출시킨다. 시료를 해마톡실로 염색하여 시료의 세포학적 조성을 증명할 수 있는데, 적합한 광필터가 있는 암시야 상은 현상된 에멀전을 보여준다. 비-방사활성 표지, 예컨대 디곡시게닌이 또한 이용될 수 있다.

[0377] 대안적으로, mRNA 발현은 DNA 어레이, 칩 또는 마이크로어레이 상에서 검출될 수 있다. 효소에 해당하는 올리고뉴클레오티드를 칩 상에 고정시키고, 이어서 환자로부터 수득된 시험 시료의 표지된 핵산으로 혼성화시킨다. 양성 혼성화 시료는 바이오마커 전사물을 포함하는 시료를 이용해 수득된다. DNA 어레이의 제조 방법 및 그의 용도는 당업계에 널리 공지되어 있다. (참고문헌은, 예를 들어 미국 특허: 6,618,6796; 6,379,897; 6,664,377; 6,451,536; 548,257; 미국 특허 출원 20030157485 및 Schena et al. 1995 *Science* 20:467-470; Gerhold et al. 1999 *Trends in Biochem. Sci.* 24, 168-173; and Lennon et al. 2000 *Drug discovery Today* 5: 59-65, 이들은 본원에 참고문헌으로 포함됨). Serial Analysis of Gene Expression (SAGE)이 또한 실시될 수 있다 (참고문헌은, 예를 들어 미국 특허 출원 20030215858).

우울증이 있는 인간 대상체의 치료 방법

[0379] 본원에 기재된 다양한 국면에 따르면, 우울증이 있는 대상체에 본원에 기재된 검정법에서 결정되는 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) 이 존재하는 경우, 대상체는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장 및/또는 적용받는다. 그러한 구현예에서, 대상체는 항우울제 및 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 추가로 적용 또는 처방받을 수 있다. 따라서, 우울증이 있는 대상체의 치료 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 우울증이 있는 대상체를 위한 치료 양생법을 선택하기 위한 검정법의 임의의 구현예의 실시를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택된 인간 대상체에게 처방 및/또는 적용하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0380] 일부 구현예에서, 우울증이 있는 인간 대상체의 치료 방법은 유효량의 엽산-함유 화합물을 함유하는 조성물을, 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단되고, 추가로 본원에 기재된 상태 (A) 내지 (X) 중 하나 이상 (둘 이상, 셋 이상, 넷 이상 포함) 또는 그의 임의의 조합을 보유하는 것으로 결정된 인간 대상체에게

적용하는 단계를 포함할 수 있다.

[0381] 특정 구현예에서, 상기 방법은 유효량의 엽산-함유 화합물을 함유하는 조성물을, 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단되고, 추가로 하기 SNP 중 하나 이상 또는 그의 조합을 보유하는 것으로 결정된 인간 대상체에게 적용하는 단계를 포함할 수 있다: (i) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27에서의 SNP (rs1801133로 식별), 및 (ii) 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27에서의 SNP. 상기 구현예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 임의의 조건 (A) 내지 (X)의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0382] 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 적용받는 대상체는 추가로 비만인지 여부를 결정할 수 있다 (예를 들어, 약 30 kg/m^2 이상의 BMI 값).

[0383] 질환 치료와 관련하여 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료" 및 "치료함"은 질환의 진행을 막거나, 또는 장애의 과정을 변경하거나 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 장애의 진행을 둔화시킴), 또는 장애의 증상을 역행시키거나 또는 대상체에서 하나 이상의 증상 및/또는 하나 이상의 생화학적 마커를 감소시키거나, 악화 또는 진행으로부터 하나 이상의 증상을 예방하거나, 또는 회복을 촉진하거나 또는 예후를 개선시키는 것을 의미한다. 예를 들어, 우울증 치료의 경우, 치료적 치료는 우울증과 관련된 하나 이상의 증상을 완화시키는 것을 지칭한다. 측정가능한 경감은 측정가능한 마커 또는 증상, 예컨대 후속하여 기재되는 바와 같은 혈액에서의 우울증에 대한 마커 측정 또는 치료 후에 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같은 DSM-IV 또는 효능 측정에 수록된 기준, 예를 들어 예를 들어, HAMD-17, HAMD-28, CGI, Maier 또는 HAMD-7을 이용한 우울증 중증도의 평가를 포함한다. 한 구현예에서, 우울증의 하나 이상의 증상은 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 또는 약 50% 이상 완화된다. 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 증상이 50% 초과하여, 예를 들어, 약 60% 이상, 또는 약 70% 이상 완화된다. 한 구현예에서, 하나 이상의 증상이 대조군에 비해 약 80% 이상, 약 90% 이상 완화된다 (예를 들어, 치료된 대상체와 동일하거나 또는 유사한 중증도의 우울증을 가진 대상체에게는 엽산-함유 화합물을 적용하지 않거나 또는, 본원에 기재된 조건 중 어느 것도 맞지 않는 대상체에게는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 적용함). 일부 구현예에서, 하나 이상의 신경정신과적 시험이 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40%, 또는 약 50% 이상 개선된다 (예를 들어, HAMD-17 등급이 내려감). 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 신경정신과적 시험이 대조군에 비해 50% 초과하여, 예를 들어, 약 60% 이상, 또는 약 70% 이상 개선된다 (예를 들어, HAMD-17 등급이 내려감). 한 구현예에서, 하나 이상의 신경정신과적 시험이 대조군에 비해 약 80% 이상, 약 90% 이상 개선된다 (예를 들어, HAMD-17 등급이 내려감) (예를 들어, 치료된 대상체와 동일하거나 또는 유사한 우울증 중증도를 가진 대상체는 엽산-함유 화합물 없이 적용되거나, 또는 본원에 기재된 조건 중 어느 것도 맞지 않는 대상체에게는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 적용함). 일부 구현예에서, 하나 이상의 우울증 증상은 예를 들어, 약 20 일 이상, 약 30 일 이상, 약 40 일 이상을 포함하는 약 10 일 이상의 기간 내에 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상 완화될 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 약 20 이상, 약 30 일 이상, 약 40 일 이상을 포함하는 약 10 일 이상의 기간 내에 하나 이상의 신경정신과 시험에서 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상 또는 약 50% 이상 개선된다 (예를 들어, HAMD-17 등급이 내려감).

[0384] 본 국면 및 본원에 기재된 여타 국면의 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 우울증, 예를 들어 주요 우울 장애와 연관된 하나 이상의 증상 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 우울한 기분, 쾌감 상실, 무기력증, 불면증, 불안, 불안감 및/또는 체중 감소)을 감소시키기에 유효한 양으로 적용될 수 있다. 일부 구현예에서, 인간 대상체에 대한 적용 1 일 당 엽산-함유 화합물의 유효량은 적어도 약 0.1 내지 약 1 mg/kg 체중을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물의 유효량은 인간 대상체에 대한 적용 1 일 당 적어도 약 $7.5 \text{ mg}/\text{일}$ 내지 약 $50 \text{ mg}/\text{일}$ 을 제공할 수 있다. 한 구현예에서, 엽산-함유 화합물의 유효량은 인간 대상체에 대한 적용 1 일 당 적어도 15 mg 의 엽산을 제공할 수 있다.

[0385] 엽산-함유 화합물의 유효량은 선택된 인간 대상체에게 단일 1 일 적용량으로, 또는 매일 1 회 이상 나눈 적용량으로 임의의 적합한 적용 경로, 예를 들어 경구 적용로 제공할 수 있다.

[0386] 본 국면 및 본원에 기재된 여타 국면의 일부 구현예에서, 치료 양생법은 항우울제 약물을 선택하고 추가로 제공하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항우울제는, 이에 제한되지 않으나 플루옥세틴, 시탈로프람, 파록세틴, 에스시탈로프람, 세르트랄린 및 이들의 임의의 조합을 포함하는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 포함할 수 있다.

- [0387] 본원에 기재된 방법으로 치료한 우울증이 있는 대상체는 현재 항우울제를 복용 중에 있는 대상체일 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 우울증이 있는 인간 대상체의 치료 방법은 또한 대상체가 현재 섭취하는 항우울제의 유효성을 개선하기 위해 엽산-함유 화합물 및 항우울제를 병용하여 치료한 인간 대상체를 선별하기 위해 이용될 수 있다. 따라서, 현재 항우울제를 복용 중인 인간 대상체가 본원에 기재된 하나 이상 (예를 들어, 둘 이상, 셋 이상 포함) 의 조건 (A) 내지 (X) 를 가진 것으로 결정되는 경우, 그 대상체는 그가 현재 복용 중인 항우울제에 대한 아쥬반트로 엽산-함유 화합물을 추가로 적용 또는 처방받을 수 있다.
- [0388] 다른 구현예에서, 현재 항우울제를 복용 중인 대상체가 본원에 기재된 하나 이상 (예를 들어, 둘 이상, 셋 이상 포함) 의 조건 (A) 내지 (X) 를 가진 것을 결정되는 경우, 대상체는 항우울제 없이 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 적용받을 수 있다.
- [0389] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 하나 이상 (예를 들어, 둘 이상, 셋 이상 포함) 의 조건 (A) 내지 (X) 를 가진 것으로 결정된 대상체에서 하나 이상의 우울증 증상 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 우울한 기분, 괘감 상실 (거의 모든 활성에서의 흥미 또는 괘감 상실), 무기력증) 을 치료하기 위해 이용될 수 있다.
- [0390] **엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법**
- [0391] 치료 양생법에 포함되는 엽산-함유 화합물은 단일 투약 형태를 통해 또는 구분되는 적용에 의해 함께 적용될 수 있다. 특정 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 단일 투약 형태로 적용될 수 있다. 예를 들어, 단일 투약 형태는 경구 적용용의 단일 정제, 필, 캡슐 또는 비경구 적용용의 용액으로 적용될 수 있다. 대안적으로, 엽산-함유 화합물은 구분되는 조성물, 예를 구분되는 정제 또는 용액으로 적용될 수 있다. 하위적용량 (sub-dose) 의 엽산 화합물의 적용간 시간 간격은 원하는 치료 효과 달성을 위해 조정될 수 있다.
- [0392] 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법은 하나 이상의 항우울제 (예를 들어, 1, 2, 3 개 이상의 항우울제) 를 추가로 포함한다. A 엽산-함유 화합물 및 하나 이상의 항우울제를 포함하는 치료 양생법은 단일 투약 형태를 통해 또는 구분되는 적용으로 함께 적용될 수 있다. 특정 구현예에서, 항우울제 및 엽산-함유 화합물은 단일 투약 형태로 함께 적용된다. 예를 들어, 단일 투약 형태는 경구 적용용의 단일 정제, 필, 캡슐로 또는 비경구 적용용의 용액으로 적용될 수 있다. 대안적으로, 항우울제 및 엽산-함유 화합물은 구분되는 조성물로, 예를 들어 구분되는 정제 또는 용액으로 적용될 수 있다. 항우울제는 엽산-함유 화합물과 동시에 적용될 수 있거나, 또는 항우울제가 엽산-함유 화합물과 간헐적으로 적용될 수 있다. 항우울제 및 엽산-함유 화합물의 적용 사이의 시간 간격은 원하는 치료 유효성을 달성하기 위해 조정될 수 있다. 특별하게는, 엽산-함유 화합물은 항우울제 약물 단독 (예를 들어, 엽산-함유 화합물의 부재) 의 효능에 비해 항우울제 약물의 효능을 강화하는 임의의 빈도 또는 적용 프로토콜로 적용될 수 있다.
- [0393] 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 항우울제의 적용 이전에 또는 이후에 오직 수분 내 (예를 들어, 1, 2, 5, 10, 30, 또는 60 분) 적용될 수 있다. 대안적으로, 엽산-함유 화합물은 항우울제의 적용 이전에 또는 이후에 수시간 (예를 들어, 2, 4, 6, 10, 12, 24, 또는 36 시간) 내에 적용될 수 있다. 특정 구현예에서, 항우울제 및 엽산-함유 화합물의 반감기에 따라, 항우울제의 적용 사이에 1 회 이상의 엽산-함유 화합물 투약을 제공하는 것이 유리할 수 있다. 예를 들어, 엽산-함유 화합물은 항우울제의 적용 후에 3 시간 째에, 그리고 다시 6 시간 째에 적용될 수 있다. 대안적으로, 엽산-함유 화합물의 적용 사이에 1 회 이상의 항우울제 투약을 제공하는 것이 유리할 수 있다. 중요하게는, 일부 구현예에서, 각 항우울제 및 엽산-함유 화합물의 치료 유효성이 각 치료제의 기간 중 일부분 이상 동안 겹쳐질 수 있어, 병용요법의 전체적인 치료 유효성이 부분적으로는 병용 요법의 조합에 기인하는 것이다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물 및 항우울제는 펄스 적용 (pulse administration) 로 적용될 수 있다. 다른 구현예에서, 이들은 펄스-체이스 적용 (pulse-chase administration) 로 적용될 수 있는데, 예를 들어 엽산-함유 화합물을 단기간 (펄스) 동안 적용한 후, 항우울제를 더 긴 기간 (체이스) 동안 적용한다.
- [0394] 항우울제 및 엽산-함유 화합물이 구분되는 조성물로 적용되는 일부 구현예에서, 항우울제 및 엽산-함유 화합물은 동일 또는 상이한 경로로 적용될 수 있다. 예를 들어, 항우울제는 정맥내 주사로 적용되면서, 엽산-함유 화합물은 경구적용으로 적용될 수 있고, 그 반대의 경우도 가능하다. 대안적으로, 예를 들어 항우울제 및 엽산-함유 화합물의 두가지 모두가 함께 정맥내 주사로 또는 경구 적용으로 적용될 수 있다.
- [0395] 본원에 기재된 방법의 임의의 구현예에서 항우울제와 병용하여 적용되는 엽산-함유 화합물의 아쥬반트 유효성은 가산적일 수 있다. 하나의 약제가 제 2 의 약제에 대해 가산적 유효성을 갖는 맥락에서 본원에 사용된 용어 "가

산적" 은, 제 1 약제 단독의 이용에 비해 제 2 약제의 존재 하에 제 1 약제를 이용하는 것이 유효성이 증대됨을 지칭한다. 달리 말하면, 제 2 약제는 제 1 약제의 존재 하의 장기 또는 유기체의 생리학적 응답성을 강화하는 약제로서 기능할 수 있다. 따라서, 제 2 약제는 제 1 약제가 존재함에 따른 개인의 응답성을 증가시켜 제 1 약제의 유효성을 증대시킬 것이다.

[0396] 본원에 기재된 방법의 임의의 구현예에서, 항우울제와 병용하여 적용되는 엽산-함유 화합물의 아쥬반트 유효성은 상승적일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "상승효과" 또는 "상승적"은 동일한 적용량을 단독으로 각각 개별 적용할 때의 유효성보다 더 크게 만드는 두가지 이상의 약제의 조합에 의한 상호작용을 지칭한다.

[0397] 일부 구현예에서, 치료 양생법은 예를 들어 운동 양생법, 섭식에 대한 조언 및/또는 우울증 치료에 유효한 또다른 약제학적 약제를 포함하는 라이프-스타일에 대한 조언을 포함할 수 있다.

엽산 또는 엽산-함유 화합물

[0399] 임의의 당업계에서 인식하고 있는 엽산-함유 화합물이 선택될 수 있고/있거나 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) 를 보유한 것으로 선택된 인간 대상체에 임의로 적용될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "엽산-함유 화합물"은 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 유효량의 하나 이상의 엽산을 포함하는 화합물을 지칭한다. 엽산은 수용성 비타민 B9 의 한 형태이다. 본원에 사용된 용어 "엽산"은 자연 발생적 형태의 엽산, 엽산 (비타민 B9 또는 폴리신으로 공지됨) 및 그의 대사물 또는 유도체, 예컨대 메틸폴레이트, 테트라히드로폴레이트 및 메틸 테트라히드로폴레이트를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "엽산"은 프테로익산 모노글루타메이트 (엽산) 또는 환원된 형태, 예컨대 디히드로폴레이트 및 테트라히드로폴레이트, 예를 들어 5-포르밀테트라히드로폴레이트, 5-메틸테트라히드로폴레이트, 5,10-메틸렌테트라히드로폴레이트, 5,10-메테닐테트라히드로폴레이트, 10-포르밀테트라히드로폴레이트 및 테트라히드로폴레이트, 그의 폴리글루타메이트, 그의 광학 이성질체 (예를 들어, 그의 광학적으로 순수한 이성질체, 및 광학 이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물), 그의 유도체, 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 에스테르, 그의 글루코사민 염, 및 그의 갈락토사민 염을 지칭한다.

[0400] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 염 및 에스테르"는 약학적으로 허용되며 약제학적으로 허용되는 염 및 에스테르를 지칭한다. 약학적으로 및 약제학적으로 허용되는 염은, 이에 제한되지 않으나, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염을 포함할 수 있다. 약학적으로 및 약제학적으로 허용되는 에스테르에는, 이에 제한되지 않으나 C1-C4 알킬, C5 시클로알킬 에스테르, C6 시클로알킬, 페닐, C1-C4 알킬페닐, 벤질 또는 C1-C4-알킬벤질 에스테르가 포함될 수 있다. 에스테르는 모노에스테르 또는 디에스테르일 수 있다. 디에스테르는 동종성 또는 이종성일 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적으로 및 약제학적으로 허용되는 에스테르는 동종성 디에스테르, 예컨대 C1-C4 디알킬에스테르, 예를 들어 디메틸- 또는 디에틸에스테르일 수 있다.

[0401] 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 엽산의 하나 이상 (둘 이상, 셋 이상 포함) 의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 이에 제한되지 않으나 엽산의 칼슘염을 포함할 수 있다.

[0402] 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물에는 엽산의 하나 이상 (둘 이상, 셋 이상 포함) 의 글루코사민 염 및/또는 엽산의 갈락토사민 염 (예를 들어, 엽산 및 환원된 엽산, 예를 들어, 이에 제한되지 않으나 테트라히드로폴레이트, 및 그의 유도체 포함) 이 포함될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 7,947,662에 개시되어 있는 글루코사민-엽산 및/또는 갈락토사민-엽산 및 그의 유도체의 예시가 본원에 기재된 방법에서 인간 대상체에 적용될 수 있거나, 또는 본원에 기재된 조성물에 포함될 수 있다. 한 구현예에서, QUATREFOLIC® (Gnosis S.p.A, Milan, IT) 또는 N-[4-[[[(6S)-2-아미노-1,4,5,6,7,8-헥사히드로-5-메틸-4-옥소-6-프테리디닐]메틸]아미노]벤조일]-L-글루탐산, 글루코사민 염이 본원에 기재된 방법에서 인간 대성체에 적용될 수 있거나, 또는 본원에 기재된 조성물에 포함될 수 있다.

[0403] 엽산, 폴레이트 및 그의 대사물 또는 환원된 폴레이트, 예를 들어 메틸폴레이트는 일이 있는 식물 및 여타 식품에서 소량으로 구할 수 있는 비타민, 필수 영양소임을 특징으로 하는 물질이다. 엽산은 자체로 생물학적으로 활성이나, 적절한 효소의 존재 하에 간에서 그의 디히드로폴레이트로의 변환 후 테트라히드로폴레이트 및 여타 유도체로 생물학적으로 변환될 수 있다.

[0404] 일련의 테트라히드로폴레이트 (THF) 화합물의 형태에서, 엽산 유도체는 수많은 단일 탄소 이동 반응에서 기질이며, 또한 dUMP (2'-데옥시우리딘-5'-포스페이트) 으로부터 dTMP (2'-데옥시티미딘-5'-포스페이트) 의 합성에 관여되어 있다.

[0405] 메틸폴레이트, 예컨대 테트라히드로폴레이트 (THF) 의 형성을 유도하는 경로는, 폴레이트로서의 엽산 (F) 이 디

히드로폴레이트 (DHF) 로 환원될 때 시작되며, 이는 테트라히드로폴레이트 (THF) 로 환원된다. 효소 디히드로폴레이트 리덕타아제는 최종 단계를 촉매한다. 따라서, 일부 구현예에서, 효소 디히드로폴레이트 리덕타아제가 결핍된 우울증이 있는 대상체에게는, Me-THF 로도 공지되어 있는 메틸 폴레이트, N5-메틸-THF, MTHF, 5-MTHF, L-메틸폴레이트, 및 레보메폴레이트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 (예를 들어, 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염, 칼슘 염, 글루코사민 염 또는 갈락토사민 염) 이 엽산-함유 화합물로서 사용하기에 더욱 바람직하다. 예를 들어, 메틸 폴레이트 칼슘 염은 미국에서 DEPLIN® (L-메틸폴레이트 칼슘 염) 으로 처방받아 입수가능하다. 메틸 폴레이트 칼슘 염은 또한 미국 외에서는 Metafolin®, Bodyfolin®, 및 Nutrifolin® 로 입수가능하다.

[0406] 본원에 기재된 방법에서 대상체에 적용될 수 있거나 또는 본원에 기재된 조성물에 포함될 수 있는 엽산 또는 엽산-함유 화합물의 추가적이 예시는, 이에 제한되지 않으나, 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 US 4,336,185; US 6,921,754; 및 US 7,947,662; 및 미국 특허 출원 US 2008/0064702 에 기재된 것을 포함한다.

[0407] **중추신경계에서의 엽산의 생물학적 유효성:** SAMe 를 공급하는 1-탄소 싸이클, 신경활성 물질들의 합성에 관여되는 광범위한 반응을 위한 주된 메틸 공여자, 막 인지질의 형성 및 핵산의 대사에서의 엽산의 핵심적인 역할을 포함하는 중추신경계 기능에서의 엽산의 역할은 선행기술에서 논의된 바 있다 [10]. 비경구 적용시 및 특정 경구 형태의 적용시, SAM 은 유럽에서의 연구조사에서 위약보다 훨씬 더 크며 트리싸이클의 항우울제의 것과 필적하는 항우울제 효능이 있다는 것이 보고된 바 있다 [41]. 엽산은 또한 테트라히드로비오프테린의 합성 속도에 영향을 주는 것으로 나타났으며 [21], 페닐알라닌 및 트립토판의 히드록실화에서 보조인자이며, 도파민, 노르에피네프린 및 세로토닌의 생합성에서 속도 결정 단계에 영향을 주고, 우울증의 병리에서 중요한 역할을 하는 신경전달물질로 상정되기도 했다. 추가로, MTHF 는 시냅스 앞부분의 글루타메이트 수용체에 결합하는 것으로 나타났는데 [42], 여기서 이는 모노아민을 포함하는 여타 신경전달물질의 방출을 잠재적을 조절할 수 있다. 엽산 결핍으로 야기되는 상승된 수준의 호모시스테인은 메틸화 반응을 광범위하게 저해하는 상승된 수준의 S-아데노실-호모시스테인을 생성하며 [43], N-메틸-아스파르테이트 글루타메이트 수용체에서 활성을 통해 직접적인 외독소 유효성을 발휘할 수 있어 [44] 그의 일부 신경정신병 합병증 중재에서의 한 역할을 할 수 있다.

[0408] 간질이 있는 환자가 엽산 결핍인 경우 [46], 여타 신경정신과적 장애가 있는 환자가 엽산 결핍인 경우 [47], 및 선천적인 엽산 결핍 상태인 경우 [48], 항상 그런 것은 아니지만 세로토닌 대사물 5-히드록시인돌 아세트산 및 도파민 대사물 호모바닐산의 낮은 뇌척수액 수준이 검출된다 [45]. 엽산 보충이 모노아민 합성 또는 추가적인 SAMe 의 방출 또는 공급을 실제로 강화시키는지 여부는 아직 확립되지 않았다. 뇌척수액 대사에 대한 초생리적 적용량의 엽산의 영향을 시험하는 인간 연구조사는 부족하다. 한편, 래트에서의 선행기술 연구는 엽산 보충 및 엽산 결핍이 뇌 세로토닌을 저감시킨다는 역설적인 관찰사실을 제공하기도 했는데 [47], 이는 인간에서 유사하게 복잡한 패턴이 있을 가능성을 시사할 수 있다.

[0409] **엽산 및 우울증:** 무관심, 피로, 불면증, 조급함 및 집중력 악화를 포함하는 신경정신과정 및 우울증 증상은 흡수불량 [13], 항경련제로 치료 중인 간질 [14, 15], 거대적아구성 빈혈 [16] 및 식이 엽산 제한 [1] 과 관련된 엽산-결핍 상태의 임상적 설명에서 논의된 바 있다. 선행기술에서의 연구조사는 주로 영국으로부터의 신경정신과 코호트 중 3 분의 1 에 해당하는 인구가 낮거나 또는 결핍 수준의 혈청 엽산가를 나타냈으며, 이러한 사실은 조직 엽산 저장치의 더욱 정확한 반영으로서 적혈구 (RBC) 엽산을 평가했던 소수의 연구조사에서 발견한 것 [12, 17, 18] 과 일반적으로 비교할 만하다. 우울증 환자를 신경정신과 또는 비-신경정신과 대조군 대상체와 비교한 연구조사의 하위군에서, 우울증 환자는, 낮은 수준의 엽산의 유사한 경향을 가진 알콜중독 환자 [20] 를 제외하고는, 모든 여타 군의 엽산 더 낮은 혈청 엽산 [2, 19], RBC 엽산 [21], 또는 혈청 메틸테트라히드로폴레이트 (MTHF) [22] 수준을 갖는 것으로 보고되었다. 나아가, 낮은 혈청 또는 RBC 엽산 및 혈청 MTHF 는 종종 우울증 환자에서의 증상 중증도가 클수록 심화되었다 [22, 23, 24, 25]. 낮은 엽산 수준과 우울증 중증도 사이의 관계를 증명하는데 실패한 연구조사를 중, 엽산과 우울증 삽화의 기간 [26] 또는 엽산과 입원 기간 [27] 사이의 역전 관계가 관찰된 바 있다.

[0410] **엽산 수준 및 항우울제 치료에 대한 응답성:** 본 발명의 발명자들은 선행기술에서 주요 우울증이 있는 213 명의 환자들에서 혈청 엽산 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 항우울제, 플루옥세틴에 대한 응답성을 평가한 바 있다 [28]. 우울증이 있지만 다른 면에서는 건강한 외래환자인 환자들 중, 실제적 엽산 결핍이 있는 경우 (1.5 ng/mL 미만으로 정의됨) 는 적었으며 (2%), 경계선상의 낮은 값 (1.5 내지 2.5 ng/mL) 은 더욱 보편적이었다 (17%). 적정한 코스의 플루옥세틴에 대해 정상 범위의 혈청 엽산 수준을 가진 이들에서는 20% 비율의 무응답이 있는 것과 비교하여, 낮거나 또는 결핍 수준의 혈청 엽산을 가진 개인들은 35% 비율의 무응답 비율을 나타냈다. RBC 엽산 및 항우울제 응답성 사이에서는 역전된 관계가 있는 노르트리프틸린 또는 세르트랄린으로 치료한 60

세 이상의 22 명의 우울증 환자에서 유사한 결과가 보고되었다 [29]. 그러한 사실과 일치하게, 전기경련 치료요법, 항우울제 또는 트립토판을 포함한 다양한 치료를 받았던 101 명의 우울증 환자의 더 이른 연구조사에서, 낮은 혈청 엽산 수준을 가진 환자에 대해 그 결과는 현저히 더 열악했다 [24]. 그러나, 전기경련 치료요법 중인 소수의 환자에 대해서는, 혈청 MTHF 가 응답성과는 상관성이 있는 것으로 나타나지 않았다 [22]. 따라서, 항우울제 치료에 대한 무반응성의 정확하고 민감한 예측인자는 여전히 포착하기 힘들다 [30].

[0411] 엽산 및 MTHF 보충/증대: Godfrey 등의 문헌 [31] 에서는 주요 우울증 및 낮거나 결핍 수준의 엽산 (RBC 엽산 $<200 \mu\text{g}/\text{L}$) 을 보유한 24 명의 환자에 대해 뇌혈류장벽을 통해 능동적으로 수송되는 경구 형태의 엽산 MTHF (15 mg) 를 적용했다. 그러한 6 개월간의 무작위화한 이중맹검 시도에서, 메틸폴레이트를 수용한 13 명의 그러한 우울증 환자들은, 3 및 6 개월 째에는 플라시보에 배정되었던 11 명의 환자들에 비해 총체적으로 우월한 증상 개선 및 사회성 안착을 얻게 된 것을 판정되었다. 그러나, 표본이 비교적 작았고, 재현의 필요성, 조직적이지 못한 병용 치료 조건 (예를 들어, 항우울제, 리튬 또는 의약 비사용), 측정기준 전부가 아닌 일부에 대해 해당되는 증상 개선 및, 약간 덜 극적이긴 하지만 필적하게 치료받은 정신분열증 환자에서의 MTHF 에 대한 응답성도 나타난 바 있기 때문에 MTHF 의 긍정적 효과가 우울증에 특이적인 것은 아닐 수도 있는 사실 때문에 상기 보고는 결론적인 것이 아니다. 선행기술의 보고는 엽산 대체에 관한 선행기술의 작업을 연장하여, 엽산-결핍의 정신 과정 장애가 있는 환자 [32] 및 위장관 장애가 있는 환자 [13] 에서의 장기간 신경정신과적 결과 개선을 보고했고, 전부는 아니지만 일부에서 항경련제로 치료 중인 간질 환자에 대한 연구조사도 실시했다 [14].

[0412] 그러나, 상기 선행기술의 연구조사의 실제 임상적 타당성은 제한적일 공산이 크다. 최근의 작업은 동시대의 정신병 코호트에서 엽산 결핍 또는 경계선 상의 낮은 값의 유병율이 본래 믿고 있던 것보다 더 낮고 [28], 또한 서양에서의 추정값은 아시아를 포함하는 전세계의 다른 지역에 필적하지 못한다 [33] 는 것을 보고한 바 있다. 나아가, 엽산 및 우울증에 대한 대부분의 연구조사는 엽산 강화 프로그램 및 엽산이 가져다 줄 수 있는 건강상의 유익에 관한 광범위한 공공 홍보이 실행 전에 수집된 데이터를 기반으로 하고 있다. 미국에서는, 1998 년까지 모든 풍부한 곡류 가공품의 엽산 강화를 요구한 Food and Drug Administration 칙령이 지역사회에서 엽산 부족 및 결핍의 유병율에 신속하고 실질적인 영향력을 발휘했으며, Framingham Offspring Study Cohort 에서의 350 명의 중년 및 고령 성인에서 낮은 혈청-엽산가 ($< 3 \text{ ng/mL}$) 를 거의 근절했다 [34].

[0413] 그러한 강화 세대 이후의 주의깊게 진단된 우울증 코호트의 낮은 엽산 유병율에 대한 비교할 만한 연구조사가 필요한데, 이는 특히 식이 섭취가 우울증 환자에서의 낮은 엽산가에 기여하는 정도는 확립이 잘 되어 있지 않기 때문이다 [2, 24, 25, 28, 35, 36]. 그럼에도 불구하고, 우울증의 표본 대상체에서의 낮은 엽산의 유병율은 엽산 강화 프로그램의 시행 전에 추산된 값보다 더 줄어들었을 것으로 여겨진다. 그렇다면, 우울증을 치료하는 임상의에 있어서 엽산 대체를 엽산 보충으로 변동하고, 통상적 약제의 단일요법 또는 증대요법으로서의 초생리적 적용량의 엽산이 우울증의, 혈중 엽산이 정상치인 환자에서 항우울제의 유익을 제공할 수 있는지 여부에 대해 더욱더 주목해야 할 것이다.

[0414] 안전하고 유효한 항우울제의 개발의 엄청난 진전에도 불구하고, 30 내지 40% 에 달하는 우울증 환자에서는 증상이 계속되고 있으며, 적절한 코스의 항우울제 치료요법에도 불구하고 기능적으로 부전이 있다 [30]. 따라서, 신규한 치료 전략의 개발이 공중보건 면에서 의미가 있다.

[0415] 주요 우울 장애가 있는 개인에서의 상관성 분석은, 더 많은 엽산가는 더 나은 급성 성과 [25] 및 장기간의 성과 [37] 를 예측하게 해 준다는 것을 보고한 바 있다. 후자의 연구조사에서, 단극성 우울증 또는 양극성 장애가 있는 개인들이 정서적인 증상의 악리적인 예방과 함께 매일 저-적용량 엽산 보충 ($200 \mu\text{g}$) 으로 부스팅했다. 엽산의 잠재적 항우울 유익의 추가적인 증명은 노인성 치매 및 우울증 증상이 있는 96 명의 엽산 결핍 환자의 이중맹검 연구로 했는데, 여기서 MTHF (50 mg) 에 무작위로 배정한 환자에서 유의할 우울증 개선이 보고되었으며, 이는 활성 항우울제 비교약물인 트라조돈 ($100 \text{ mg}/\text{d}$) 을 이용할 때 관찰되는 것과 유사했다 [38]. 주요 우울증이 있는 16 명의 고령 비치매 대상체에서, MTHF (50 mg) 의 개방 시도 (open trial) 는 우울증 증상에서 실질적 개선을 제공했으며, 14 명의 대상체에서는 심지어 정상적인 경계선상의 혈청 엽산을 갖고 있었다 [39].

[0416] 본 발명의 발명자들은 또한 선행기술에서 MDD 이 있으며 SSRI 에 대한 적정 응답성을 갖고 있지 않은 성인에서 부속적 치료로서 메틸폴레이트의 효능을 평가한 바 있다 [40]. 4 주 이상의 치료 후 SSRI 에 대해 부분응답성 또는 무응답성인 DSM-IV MDD 를 앓고 있으며, 17-항목 Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17) 스코어가 12 이상인 22 명의 성인 (59% 여성; 평균 연령 45.2 ± 11.0 세) 이 8-주 지망 개방 시도에 참여했다. 배제 기준은 SSRI 이외의 항경련제 또는 항정신성 약품의 현재 복용 또는 B12 결핍을 포함했다. 흡수 후 MTHF 로 대사

되며, MTHF 와는 달리 미국에서 처방하여 입수가능한 경구용의 합성된, 고도의 생물이용가능한 형태의 엽산으로서 폴리닉산 (Folinic acid) 을 선택했다. 따라서, 폴리닉산은 SSRI 에 15 내지 30 mg/일로 추가되었다. 엽산 수준은 28 +/- 19 ng/mL 에서 301 +/- 203 ng/mL (p < 0.001) 로 상승되었다. 16 명의 완료한 자들에서 HAM-D-17 스코어는 19.1 +/- 3.9 에서 12.8 +/- 7.0 (p < 0.01) 로 감소했다. 완료자들의 31% 및 처리 의향 분석 (ITT) 표본의 27% 은 응답 (HAM-D-17 스코어에서 50% 이상 감소) 을 나타냈고, 완료자의 19% 및 ITT 표본의 18% 는 관해 (7 이하의 HAM-D-17) 를 달성했다. 상기 보고에서, 엽산은 정상적인 엽산 수준을 가진 SSRI-내화성 우울증 개인들에서 오직 별로 많지 않은 정도의 유효성을 나타냈으며, 놀랍게도 우울증이 있는 개인들의 상당 비율이 항우울제에 대한 보조제로서의 엽산에 대해 응답하지 않았다. 따라서, 치료-내성 우울증에서 엽산 증대는 모든 개인에서 유효한 응답성을 제공하는 것은 아니며 [49], 특히 29% 내지 46% 에 달하는 MDD 환자들은 적합한 코스의 항우울제에 오직 부분적 응답성 또는 무응답성을 나타냈다 [50]. 특히, 그러한 보고서에는 엽산 증대가 유효했던 환자 또는 항우울제 약물 효능이 엽산에 의해 강화되지 않은 환자를 식별하지 않았다. 사실, 그 어떤 보고서에서도 엽산이 항우울제 약물의 효능을 강화할 수 있는 대상체를 식별하기 위한 바이오마커 또는 스크리닝 방법을 밝혀내지 않았다.

[0417] 본원에 기재된 검정법 및/또는 방법은 항우울제 및 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법이 항우울제 약물의 치료 효능을 강화하는 유익이 될 특별한 우울증 환자를 식별 및 선별해낼 스크리닝으로 이용될 수 있다.

[0418] 본원에 기재된 검정법 및/또는 방법에 따르면, 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (예를 들어, 본원에 기재된 SNP 및/또는 혈장/혈청 바이오마커) 이 존재하는 것으로 결정된 우울증 환자는 유효량의 엽산-함유 화합물과 병용하여 적용된 항우울제의 치료 효능에서 유익이 얻을 수 있다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 L-메틸폴레이트를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 6(S)-5-메틸테트라하이드로플레이트 (6(S)-5-MTHF 로도 공지됨) 또는 DEPLIN® 을 포함할 수 있다.

[0419] 본원에 기재된 치료 방법에 사용하기 위한 엽산의 유효량은 항우울제 (존재하는 경우) 의 유형 및/또는 투약량, 엽산의 유형, 우울증의 중증도, 대상체의 신체적 조건 (예를 들어, 연령, 성별, 체중) 에 따라 변동할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "유효량" 은 일반적으로, 선택된 대상체에 적용시 하기에 기재되는 바와 같이 엽산-함유 화합물 없이 한 치료와 비교하여 우울증과 관련된 하나 이상의 증상을 예를 들어 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상 감소시킬 수 있는 엽산 또는 엽산-함유 화합물의 양을 지칭한다.

[0420] 일부 구현예에서, 본원에 사용된 용어 "유효량" 은 항우울제와 병용하여 선택된 대상체에 적용시 항우울제의 유효성 (예를 들어, 효능 또는 치료 유효성) 을 항우울제 단독으로 치료한 것에 비해 예를 들어, 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상 증가시킬 수 있는 엽산 또는 엽산-함유 화합물의 양을 지칭한다. 달리 언급하면, 본원에 사용된 용어 "유효량" 은, 항우울제와 병용하여 선택된 대상체에 적용시, 우울증과 관련된 하나 이상의 증상을 항우울제 단독으로 치료한 것에 비해 예를 들어, 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상 감소시킬 수 있는 엽산 또는 엽산-함유 화합물의 양을 지칭한다.

[0421] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 치료 양생법에서 엽산의 유효량은 약 1 mg/일 내지 약 70 mg/일, 약 1 mg/일 내지 약 50 mg/일, 약 2.5 mg/일 내지 약 40 mg/일, 약 5 mg/일 내지 약 40 mg/일, 약 5 mg/일 내지 약 30 mg/day 또는 약 7 mg/일 내지 약 15 mg/일일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 치료 양생법에서 엽산의 유효량은 약 7.5 mg/일 내지 약 50 mg/일의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 치료 양생법에서 엽산의 유효량은 약 7.5 mg/일 내지 약 40 mg/일의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 양생법에서 엽산의 유효량은 약 15 mg/일일 수 있다.

[0422] 항우울제

[0423] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않으나, 용어 "항우울제" 또는 "항우울약물" 또는 "항우울제 약물" 은 우울증을 치료하는 임의의 약제학적 약제를 지칭한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 따라 대상체에게 적용되는 항우울제는 우울증 치료용으로 통상적으로 표기되는 임의의 통상적인 약제학적 약제일 수 있다. 항우울제 또는 항우울제 약물의 예시에는, 이에 제한되지 않으나, 모노아민 옥시다아제 저해제, 예컨대 폐넬진, 트라닐시프로민, 및 모클로베마이드; 트리싸이클릭스, 예컨대 이미프라민, 아미트리프ти린, 데시프라민, 노르트리프ти린, 독세핀, 프로트리프ти린, 트리미프라민, 클로미프라민, 및 아목사핀; 테트라싸이클릭스, 예컨대 마프로틸린; 비고리형 화합물, 예컨대 노미펜신; 트리아졸로페리딘, 예컨대 트라조돈; 세로토닌 재흡수 저해제, 예컨

대 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 및 플루복사민; 세로토닌 수용체 안타고니스트, 예컨대 네파자돈; 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 저해제, 예컨대 벤라파신, 및 밀나시프란; 노르아드레날린 및 특정 세로토닌제, 예컨대 미르타자핀; 노르아드레날린 재흡수 저해제, 예컨대 레복세틴이 포함될 수 있다. 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있는 추가적인 항우울제에는, 이에 제한되지 않으나 부프로핀; 천연 생성물, 예컨대 Kava-Kava, 및 St. John's Wort; 식품보조제, 예컨대 s-아데노실메티오닌; 뉴로펩티드, 예컨대 티로트로핀-분비 호르몬; 뉴로펩티드 수용체를 표적으로 하는 화합물, 예컨대 뉴로키닌 수용체 안타고니스트; 및 호르몬, 예컨대 트리요오도티로닌이 포함될 수 있다.

[0424] 일부 구현예에서, 항우울제 또는 항우울제 약물은 세로토닌 재흡수 저해제 (SRI) 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)이다. SRI 및/또는 SSRI의 예시에는, 이에 제한되지 않으나, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, R-플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 벤라파신, 둘록세틴, 다폭세틴, 네파조돈, 이미프라민, 이미프라민 N-옥시드, 데시프라민, 피란다민, 다체피닐, 네포팜, 베푸랄린, 페조라민, 페목세틴, 클로미프라민, 시아노이미프라민, 리톡세틴, 세리클라민, 세프록세틴, WY 27587, WY 27866, 이멜린, 이폭세틴, 티플루카르빈, 비쿠알린, 밀나시프란, 바지나프린, YM 922, S 33005, F 98214TA, OPC 14523, 알라프로클레이트, 시아노도테핀, 트리미프라민, 쿠누프라민, 도티에핀, 아목사핀, 니트록사제핀, McN 5652, McN 5707, OI 77, Org 6582, Org 6997, Org 6906, 아미트리프틸린, 아미트리프틸린 N-옥시드, 노르트리프틸린, CL 255. 663, 피를린돌, 인다트랄린, LY 113.821, LY 214.281, CGP 6085 A, RU 25.591, 나파메졸, 디클로페닌, 트라조돈, EMD 68.843, BMY 42.569, NS 2389, 세르클로레민, 니트로퀴파진, 아데메티오닌, 시부트라민 및 클로복사민이 포함된다. SRI는 염기 또는 그의 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 형태로 이용될 수 있다.

[0425] 일부 구현예에서, 시나티 클레프트 (synatic cleft)에서의 5-HT의 세포외 수준에서의 상승을 초래할 수 있는 여타 치료 화합물, 예를 들어, 티아헵틴이 본원에 기재된 방법에서 항우울제로 이용될 수 있다.

[0426] 일부 구현예에서, 항우울제 또는 항우울제 약물은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)일 수 있다. 용어 "선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)"는 본원에 사용된 바와 같이, 도파민 및 노르아드레날린 수송자보다도 세로토닌 수송자에 더욱 강력한 저해 유효성을 갖는 모노아민 수송자들의 저해제를 지칭한다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)의 예시에는, 이에 제한되지 않으나, 플루옥세틴, 시탈로프람, 파록세틴, 에스시탈로프람, 세르트랄린 및 이들의 임의의 조합이 포함된다.

[0427] 엽산-함유 화합물과 병용하여 우울증이 있는 대상체에 적용될 수 있는 추가적인 SRI 및/또는 SSRI는, 예를 들어 하기의 미국 특허 출원에 기재된 것들이다: US 2005/0054688, 및 US 2008/0138411; 및 미국 특허 6,720,003; 6,787,560; 7,893,261; 및 7148238.

[0428] 당업자는 약물 포장 삽입물, FDA 가이드라인 및 Physician's Desk Reference과 같은 적절한 참고자료의 도움으로 공지된 및/또는 시판 항우울제 약물에 대한 권장 투약 수준을 쉽게 결정할 수 있을 것이다. 일부 구현예에서, 항우울제 약물 적용량은 0.1 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 약 0.5 mg/일 내지 약 500 mg/일, 약 1 mg/일 내지 약 400 mg/일, 약 5 mg/일 내지 약 300 mg/일, 또는 약 10 mg/일 내지 약 200 mg/일의 범위일 수 있다. 항우울제의 유형 및/또는 강력함, 우울증의 중증도, 대상체의 신체적 조건 (예를 들어, 연령, 성별 및 체중), 적용 경로, 대상체가 섭취하는 여타 의약, 및 이들의 임의의 조합과 같은 수많은 요인에 따라 당업자는 각 상이한 항우울제에 대한 적용량을 쉽게 조정할 수 있다.

[0429] 우울증 치료를 위한 약제학적 조성물

[0430] 하나 이상 (예를 들어, 둘 이상, 셋 이상)의 본원에 기재된 검정법으로 결정되는 상태 (A) 내지 (X)에 맞는 대상체에게 생체내 제공을 위해, 치료 유효량의 엽산-함유 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0431] 다양한 구현예에서, 임의로는 항우울제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염과 함께 적용되는 치료 유효량의 엽산-함유 화합물 또는 엽산이, 하나 이상의 신경정신과의 시험, 예를 들어, 실시예에 기재되어 있는 HAMD-17, HAMD-28 또는 여타 효능 측정법으로 측정하여, 엽산-함유 화합물의 부재시 (예를 들어, 항우울제 단일요법의 존재 또는 부재 하에) 수득되는 개선도와 비교하여 약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상의 개선도가 증가하기에 충분하다. 일부 구현예에서, 임의로는 항우울제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염과 함께 적용되는 엽산-함유 화합물 또는 엽산의 치료 효능은, 예를 들어, 실시예에 기재된 HAMD-17, HAMD-28 또는 여타 효능 측정법으로 측정하여 엽산-함유 화합물의 부재시 (예를 들어, 항우울제 단일요법의 존재 또는 부재 하에) 수득되는 개선도와

비교하여 약 1-배 이상, 약 2-배 이상, 약 3-배 이상, 약 4-배 이상, 약 5-배 이상으로 의 개선도가 증가하기에 충분하다.

[0432] 일부 구현예에서, 인간에 적용하기 위한 엽산-함유 화합물 또는 엽산의 적용량은 1 일 수용자의 체중 킬로그램 당 약 0.01 내지 약 50 mg 의 범위, 1 일 수용자의 체중 킬로그램 당 약 0.05 내지 약 5 mg 의 범위, 1 일 수용자의 체중 킬로그램 당 약 0.1 내지 약 1 mg 의 범위일 수 있다. 특정 구현예에서, 원하는 적용량은 예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 500 mg, 약 5 mg 내지 약 250 mg, 약 10 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 50 mg 을 포함하는 1 개의 단일 단위 투약 형태로 제시될 수 있다. 일부 구현예에서, 1 개의 단일 단위체 투약 형태는 약 1 mg 내지 약 70 mg 엽산, 약 5 mg 내지 약 60 mg 엽산, 또는 약 7 mg 내지 약 50 mg 엽산을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 1 개의 단일 단위체 투약 형태는 약 7.5 mg 내지 약 50 mg 엽산을 제공할 수 있다. 다른 구현예에서, 원하는 적용량은 1 일에 걸쳐 적절한 간격을 두고 적용되는 2, 3, 4, 5 회 이상 하위적용량으로 제시될 수 있다. 그러한 하위적용량은 예를 들어 약 0.1 mg 내지 약 250 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 2 mg 내지 약 20 mg, 또는 약 2 mg 내지 약 10 mg 을 포함하는 단위체 투약 형태로 적용될 수 있다.

[0433] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 하나 이상의 항우울제를 추가로 함유할 수 있다. 일반적으로, 인간에 적용하기에 적합한 항우울제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 1 일 수용자의 체중 킬로그램 당 약 0.01 내지 50 mg 의 범위, 또는 1 일 수용자의 체중 킬로그램 당 0.1 내지 5 mg 의 범위이다. 특정 구현예에서, 원하는 적용량은 예를 들어, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 300 mg 을 포함하는 1 개의 단독적인 단위 투약 형태로 제시될 수 있다. 다른 구현예에서, 원하는 적용량은 1 일에 걸쳐 적절한 간격을 두고 적용되는 2, 3, 4, 5 또는 6 회 이상 하위적용량으로 제시될 수 있다. 그러한 하위적용량은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg 또는 약 1 mg 내지 약 50 mg 을 포함하는 단위 투약 형태로 제시될 수 있다.

[0434] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는" 은 의학적 판단 하에 동물 및 인간에게 지나친 독성, 가려움 알러지 반응 또는 여타 문제점 또는 합병증을 유발하지 않고, 합리적인 유익/유해 비율을 갖추어 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 이용하기에 적합한 화합물, 재료, 조성물 및/또는 투약 형태를 지칭한다.

[0435] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 담체" 는 약제학적으로 허용되는 재료, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 필러, 희석제, 부형제, 제조 보조제 (예를 들어, 윤활제, 탈크 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트, 또는 스테아르산) 또는, 대상 화합물을 1 개의 장기 또는 신체의 일부분으로부터 또다른 장기 또는 신체의 다른 일부분으로의 수송 또는 전달에 수반되는 용매 캡슐화 재료를 의미한다. 각각의 담체는 제형물의 다른 성분들과 상용적이어야 하며, 환자에게 해롭지 않아야 한다는 맥락에서 "허용가능" 해야 한다. 약제학적으로 허용되는 담체로 제공될 수 있는 재료의 일부 예시는 하기를 포함한다: (i) 당, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; (ii) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (iii) 셀룰로오스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨-카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 미세결정형 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; (iv) 분말로 만든 트래거캔트; (v) 주정 (malt); (vi) 젤라틴; (vii) 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 탈크; (viii) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 콥제용 왁스; (ix) 오일, 예컨대 낙화생유, 면실유, 흥화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (x) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (xi) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); (xii) 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (xiii) 아가; (xiv) 완충제, 예컨대 마그네슘 히드록시드 및 알루미늄 히드록시드; (xv) 알긴산; (xvi) 별열물질이 없는 물; (xvii) 등장성 식염수; (xviii) 렇거액; (xix) 에틸 알콜; (xx) pH 완충 용액; (xxi) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리안하이드라이드; (xxii) 별킹제, 예컨대 폴리펩티드 및 아미노산 (xxiii) 혈청 구성성분, 예컨대 혈청 알부민, HDL 및 LDL; (xxiv) C2-C12 알코올, 예컨대 에탄올; 및 (xxv) 약제학적 제형물에 채용되는 여타 무독성 상용적 물질. 흡윤제, 착색제, 이형제, 코팅제, 당화제, 풍미제, 방향제, 보존제 및 산화방지제가 또한 제형물에 존재할 수 있다.

[0436] 약제학적으로 허용되는 담체는 적용 경로 및 제형물에 따라 본원에 기재된 조성물에서 다양하게 변경될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 약제학적으로 허용되는 조성물을 주사를 토해 전달될 수 있다. 그러한 적용 (전달) 경로에는, 이에 제한되지 않으나, 정맥내, 동맥내, 근육내, 복강내, 심근내 및 주입 기법을 포함하는 피하 또는 비경구 경로를 포함한다. 한 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 주사에 적합한 형태이다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 카테터에 의한 전달을 위해 제형화된다.

[0437] 약제학적 조성물을 비경구적으로 적용하는 경우, 이는 일반적으로 단위 투약 주사 형태 (용액, 혼탁액, 에멀전)로 제형화될 수 있다. 주하에 적합한 약제학적 제형물에는 멸균 수용액 또는 분산액이 포함된다. 담체는 예를 들어 물, 세포 배양 배지, 완충액 (예를 들어, 포스페이트 완충 식염수), 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필

렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물을 포함하는 용액 또는 분산매일 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 담체는 완충화된 용액 (예를 들어, PBS) 일 수 있다.

[0438] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 에멀전 또는 젤로 제형화될 수 있다.

[0439] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 경구 적용용 또는 흡입용으로 제형화될 수 있다. 경구 적용을 위해서는, 적합한 투약 형태는 정제, 트로케, 샤ퟐ, 당의정, 및 경질 및 연질 젤라틴 캡슐을 포함한 캡슐을 포함할 수 있다.

[0440] 일부 구현예에서, 항우울제 및 엽산-함유 화합물의 두가지 모두가 단일 약제학적 조성물에 제형화될 수 있다. 예를 들어, 항우울제 및 엽산-함유 화합물의 두가지 모두가 경구 적용용의 단일 정제에 제형화될 수 있다.

[0441] 항우울제 및 엽산-함유 화합물이 단일 조성물로 제형화되는 일부 구현예에서, 이들은 동시에 또는 상이한 시간에 조성물로부터 방출될 수 있다. 단지 예시로서, 엽산-함유 화합물이 조성물의 외층에 제형화되는 한편 (예를 들어, 정제 또는 약물-전달 입자), 항우울제가 조성물의 내층에 제형화되는 경우, 엽산-함유 화합물은 더 빠른 속도로 먼저 조성물로부터 방출될 수 있고, 항우울제는 더 느린 속도로 나중에 조성물로부터 방출될 수 있다. 다른 한편, 항우울제 및 엽산-함유 화합물이 조성물내에 균질하게 혼합되는 경우, 두가지 모두 조성물로부터 동시에 방출될 수 있다.

[0442] 또 다른 구현예에서, 항우울제 및 엽산-함유 화합물은 치료요법 과정 동안 동일 또는 상이한 적용 경로에 대해 구분되는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 항우울제는 흡입 적용용으로 제형화될 수 있고, 엽산-함유 화합물이 경구 적용용으로 제형화될 수 있다. 다른 구현예에서, 항우울제 및 엽산-함유 화합물의 두가지 모두가 경구 적용용으로, 예를 들어 구분되는 정제로 제형화될 수 있다.

[0443] 본원에 기재된 바와 같이 우울증 치료를 위해 선택된 인간 대상체에 대한 엽산 적용 유효량은 보조식품 (50 내지 600 $\mu\text{g}/\text{일}$)으로 섭취되는 일반적인 양보다 현저히 더 많다. 일부 구현예에서, 선택된 인간 대상체에 적용되는 엽산의 유효량은 식품 보조제로 일반적으로 섭취되는 양의 약 2 배 이상, 약 5 배 이상, 약 10 배 이상, 약 25 배 이상, 약 50 배 이상, 약 100 배 이상, 약 250 배 이상, 약 500 배 이상, 약 1000 배 이상이다. 따라서, 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 서방성 또는 지연 방출 조성물로 제형화되는 것이 바람직하다.

[0444] 따라서, 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물 (항우울제의 존재 또는 부재 하) 을 함유하는 약제학적 조성물은 서방성 또는 지연 전달용으로 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은, 예를 들어, 엽산-함유 화합물 (및 임의로는 항우울제)의 지연 방출을 제공하기 위해, 서방형 약물-전달 시스템으로 제형화될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "서방형" 또는 "지연 전달"은 적용 후 일정 기간에 걸쳐 생체내에서 치료제의 계속적인 전달을 지칭한다. 예를 들어, 지연 방출은 적용 후 약 1 시간 이상, 약 2 시간 이상, 약 3 시간 이상, 약 4 시간 이상, 약 5 시간 이상, 약 6 시간 이상, 약 9 시간 이상, 약 12 시간 이상, 약 16 시간 이상, 약 24 시간 이상의 기간에 걸쳐 일어날 수 있다. 일부 구현예에서, 지연 방출은 적용 후 약 1 일 이상, 약 2 일 이상, 약 3 일 이상, 약 4 일 이상, 약 5 일 이상, 약 6 일 이상, 약 7 일 이상 동안 일어날 수 있다. 일부 구현예에서, 약물-전달 시스템으로부터의 엽산-함유 화합물의 방출은 약 30% 이상 (예를 들어, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상)의 엽산-함유 화합물 (및 임의로는 항우울제)이 적용 후 약 3 내지 6 시간 동안 또는 약 4 내지 5 시간 동안 정적인 상태로 (0 차 동역학) 존재할 수 있다. 한 구현예에서, 약물-전달 시스템으로부터의 엽산-함유 화합물 (및 임의로는 항우울제)의 방출은 적용 후 약 3 내지 6 시간 또는 적용 후 약 4 내지 5 시간에 걸쳐 실질적으로 전체 방출량 (예를 들어, 약 100%)의 엽산-함유 화합물이 정적인 상태 (0 차 동역학)으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물은 환자의 십이지장 (엽산-함유 화합물, 예를 들어, L-MTHF)에 대한 약 90%의 흡수가 일어나는 소장의 첫번째 1/3 지점)의 장 흡수 용량을 초과하지 않는 느린 속도로 약물-전달 시스템으로부터 방출될 수 있다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물 및 항우울제 (존재하는 경우)는 동일한 또는 상이한 방출 속도로 동시에 또는 따로 방출될 수 있다.

[0445] 예정된 기간에 걸쳐 엽산-함유 화합물 (및 임의로는 항우울제)의 지연되는 방출을 제공하는 임의의 약물 전달 시스템 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 중합체-기재의 시스템)이 엽산-함유 화합물 (및 임의로는 항우울제)의 적용에 이용될 수 있다. 한 구현예에서, 약물 전달 시스템은 위 및 십이지장 사이의 유문관에 의해 차단되기에 충분히 크게 당의정으로 고안될 수 있으며, 이에 따라 상기 당의정이 원하는 기간 동안, 예를 들어 엽산-함유 화합물이 당의정으로부터 일정하게 방출되는 약 2 내지 3 시간 동안 서서히 그리고 부분적으로 녹게 한다. 당의정이 유문관에 닿을 수 있는 크기로 녹으면, 그의 일정한 상태의 방출은 완료되며, (예를 들어,

추가 기간 동안, 예를 들어 추가 2 시간 동안) 당의정은 흡수가 최소화되는 공장 (소장의 3 분의 2 지점)으로의 진행을 계속할 수 있다.

[0446] 일부 구현예에서, 약물 전달 시스템은 중합체 매트릭스를 통한 그리고 그의 침식을 통한 확산을 통해 엽산-함유 화합물 (및 임의로는 항우울제)의 방출을 제어하는 친수성 및 소수성 중합체의 블렌드를 이용할 수 있다.

[0447] 일부 구현예에서, 약물 전달 시스템은 중합체-기재의 입자에 캡슐화되어 있는 엽산-함유 화합물 (및 임의로는 항우울제)를 포함할 수 있다. 그러한 엽산-함유 중합체-기재의 입자는 추가적인 방출 제어를 위해 캡슐 또는 단일-적용량 샤퀘에 충전될 수 있다.

[0448] 상이한 적용 방법 (예를 들어, 경구 적용, 주사, 이식, 흡입)에 대한 제어-방출 (예를 들어, 서방형) 약물 전달 시스템이 당업계에 공지되어 있으며, 본원에 기재된 치료 방법을 위해 엽산-함유 화합물 (및 임의로는 항우울제)를 전달하기 위해 채택될 수 있다. 다양한 적용 경로를 통해 활성제를 전달하기 위한 다양한 유형의 약물-전달 시스템에 대한 참고문헌은, 예를 들어 국제 출원 공보 WO 2012/111961 (경구용 제형물), WO 2012/131678 (주사 제형물); 미국 특허 출원 US 2012/0258161 (이식가능한 제형물), US 2001/0038854, US 2001/0033866; 및 미국 특허 8268347 (흡입 제형물), 이들의 내용은 본원에 참고문헌으로 포함됨.

[0449] 추가적으로, 조성물의 안정성, 멸균성 및 등장성을 강화하는, 항미생물 보존제, 항산화제, 퀼레이트제 및 완충제를 포함하는 다양한 첨가제들이 첨가될 수 있다. 미생물의 작용 방지는 다양한 항박테리아 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등으로 보장될 수 있다. 많은 경우, 등장화제, 예를 들어 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다.

[0450] 조성물은 또한 적용 경로 및 원하는 제제에 따라 습운제 또는 애멸전화제, pH 완충제, 젤화제 또는 점도 강화 첨가제, 보존제, 착색제, 결합제 등과 같은 보조물질을 포함할 수 있다. 본원에 참고문헌으로 포함되는 ["REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE", 17th edition, 1985] 과 같은 표준 교과서는 적합한 제제를 번갈아 실현 없이 제조하는데 도움이 될 수 있다. 그러나, 본원에 기재된 조성물과 관련하여, 사용되는 임의의 비히클, 희석제, 첨가제가 항우울제 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 엽산-함유 화합물과 생물상용성이어야 한다.

[0451] 약제학적 조성물은 등장성일 수 있는데, 즉 이들은 혈액 및 누액과 동일한 삽투압을 가질 수 있다. 본원에 기재된 조성물의 원하는 등장성은 염화나트륨을 이용하여 또는 여타 약제학적으로 허용되는 시약, 예컨대 텍스트로오스, 봉산, 나트륨 타르트레이트, 프로필렌 글리콜 또는 여타 무기 또는 유기 용질을 이용하여 달성될 수 있다. 한 구현예에서, 염화나트륨은 나트륨 이온을 포함하는 완충액에 사용된다.

[0452] 조성물의 점도는 약제학적으로 허용되는 중점제를 이용하여 선택되는 수준으로 유지될 수 있다. 한 구현예에서, 메틸셀룰로오스가 이용되는데, 이는 그것이 쉽게 경제적으로 입수 가능하며, 작업하기에도 용이하기 때문이다. 여타 적합한 중점제에는, 예를 들어 잔탄 겹, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 카르보머 등을 포함한다. 중점제의 바람직한 농도는 선택되는 시약에 따라 좌우될 것이다. 중요한 점은 선택된 점도를 달성할 양을 이용한다는 점이다. 점성질의 조성물은 일반적으로 그러한 중점제의 첨가에 의해 용액으로부터 제조된다.

[0453] 일반적으로, 임의의 첨가제 (항우울제 및/또는 엽산-함유 화합물에 추가됨) 가 포스페이트 완충 식염수 중에 0.001 내지 50 중량% 용액의 양으로 존재할 수 있으며, 활성 성분은 마이크로그램 내지 밀리그램 내지 그램의 수준으로, 예컨대 약 0.0001 내지 약 5 중량%, 약 0.0001 내지 약 1 중량%, 약 0.0001 내지 약 0.05 중량% 또는 약 0.001 내지 약 20 중량%, 약 0.01 내지 약 10 중량%, 및 약 0.05 내지 약 5 중량%의 수준으로 존재한다. 우울증이 있는 대상체에 대해 적용될 임의의 치료 조성물에 대해, 그리고 임의의 특별한 적용 방법에 대해, 예컨대 적합한 실험 동물, 예를 들어 설치류, 예컨대 마우스에서의 치사 적용량(LD) 및 LD50의 결정에 의한 독성 결정; 및, 적합한 응답성을 이끌어내는 조성물(들)의 투약량, 그 안의 구성성분들의 농도 및 조성물(들)의 적용 시간 결정을 하는 것이 바람직하다. 그러한 결정은 당업자의 지식으로 인해 기약없는 실험을 필요로 하지 않는다.

[0454] 당업자는 조성물의 구성성분들이 활성제, 예를 들어 항우울제 및/또는 엽산-함유 화합물과 생물상용적이 되도록 선택되어야 한다. 이는 화학적 및 약제학적 원리상 당업자가 판단하기에 문제가 없거나, 또는 문제가 있다고 해도 표준 교과서를 참조하거나 또는 간단한 실험 (기약없는 실험과는 무관)을 통해 그 문제가 쉽게 극복될 수 있음을 나타낸다.

[0455] 본원에 기재된 조성물은 일반적으로 허용되는 과정에 따라 성분들을 혼합하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 성분

들을 적절한 약제학적으로 허용되는 담체 중에 혼합할 수 있고, 그 혼합물을 물 또는 증점제의 첨가에 의해 최종 농도 및 점도로 조정하고, 가능하면 완충액도 첨가하여 pH 를 조정하거나 또는 추가적인 용질을 첨가해 등장성을 제어할 수 있다. 일반적으로 pH 는 약 3 내지 약 7.5 로 가변적일 수 있다. 조성물은 특별한 환자의 연령, 성별, 체중 및 일반적인 상태, 적용에 사용되는 조성물 형태 (예를 들어, 액체) 를 고려하여 의학 및 수의학 분야의 당업자에게 널리 공지된 투약법 및 기법에 의해 적용될 수 있다. 인간 또는 여타 포유류에 대한 투약량은 당업자에 의해 기약없는 실험과정 없이도 결정될 수 있다.

[0456] 본원에 제공되는 또다른 국면은 본원에 기재된 상태 (A) 내지 (X) 중 하나 이상 (예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니라, 상태 (A) 및 (C) 중 하나 또는 두가지 모두) 을 보유하는 인간 대상체에서의 우울증 치료에서의 엽산-함유 조성물의 이용에 관한 것이다. 본원에 제공된 또다른 국면은 본원에 기재된 상태 (A) 내지 (X) 중 하나 이상 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 상태 (A) 및 (C) 중 하나 또는 두가지 모두) 를 보유하는 인간 대상체에서의 우울증 치료에서의 이용을 위한 항우울제와 병용되는 엽산-함유 조성물에 관한 것이다. 본원에 기재된 그러한 국면의 일부 구현예에서, 엽산-함유 조성물은 약 5 mg 이상의 엽산 (예를 들어, 약 7.5 mg 내지 약 50 mg 의 엽산) 을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 조성물은 예정 방출 프로파일을 위해 제형화될 수 있다 (예를 들어, 서방형). 일부 구현예에서, 인간 대상체는 성인이다.

우울증이 있는 대상체의 선별

[0458] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및 조성물에 적용가능한 대상체는 우울증이 존재 또는 발생할 것으로 진단 또는 의심되는 대상체이다. 따라서, 일부 구현예에서, 우울증을 갖고 있거나 또는 발생할 것으로 진단 또는 의심된 대상체는 이들을 본원에 기재된 검정법, 방법 및/또는 조성물에 적용하기 전에 선별한다. 일부 구현예에서, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 위해 선택된 대상체는 우울증 치료 중이다. 일부 구현예에서, 대상체에 다른 이유가 아닌 항우울제 약물의 유효성 강화를 위해 (또는 아쥬반트로서) 엽산-함유 화합물을 특이적으로 적용한다. 예를 들어, 임신을 원하는 우울증이 있는 여성 또는 임신 중인 우울증이 있는 여성 또는 수유중인 우울증이 있는 여성은 항우울제 약물과 병용하여 엽산을 포함하는 태아기 보충물을 섭취할 수 있다. 그러한 경우, 본원에 기재된 검정법, 방법 및/또는 조성물에 인간 대상체는 본원에 기재된 검정법 및/또는 방법의 실시 및/또는 본원에 기재된 조성물의 적용 전에 우울증에 대해 특이적으로 선택된다.

[0459] 일부 구현예에서, 대상체는 다른 이유가 아닌 우울증의 치료를 위해 엽산-함유 화합물을 특이적으로 적용한다. 예를 들어, 우울증을 갖고 있거나 또는 그러한 위함이 있는 것으로 진단된 인간 대상체는 유효량의 엽산-함유 화합물 (항우울제의 존재 또는 부재 하에) 을 섭취할 수 있다. 그러한 경우, 본원에 기재된 검정법, 방법 및/또는 조성물에 적용가능한 인간 대상체는 본원에 기재된 검정법 및/또는 방법의 실시 및/또는 본원에 기재된 조성물의 적용 전에 우울증에 대해 특이적으로 선택된다.

[0460] 어구 "우울증의 위험이 있는" 또는 "우울증을 갖고 있거나 또는 발생할 것으로 의심되는" 또는 "주요 우울 장애를 갖고 있거나 또는 발생할 것으로 의심되는" 은 주요 우울 장애 (예를 들어, 설명하기 어려운 불면증, 피로감, 과민성 등) 을 포함하는 우울증을 표시하는 하나 이상의 증상을 나타내거나 또는 주요 우울 장애를 포함하는 우울증 (예를 들어, 일상적인 신체활동도 동안) 은, 예를 들어 하기 논의되는 DSM-IV 또는 ICD-10 에 수록된 기준에 따라 우울증이 스크리닝되는 대상체를 지칭한다.

[0461] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "우울증" 은 일반적으로 슬픔, 절망 및 좌절의 느낌을 특징으로 하는 우울해진 기분의 정신적인 상태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 우울증은 이에 제한되지 않으나, 주요 우울 장애 (단일 삽화 및 재현 포함), 단극성 우울증, 치료가 힘든 우울증, 저항성 우울증, 불안성 우울증 및 기분변조 (기분변조 장애로도 지칭됨) 을 포함할 수 있다. 나아가, 용어 "우울증" 은 임의의 주요 우울 장애, 기분변조 장애, 우울함을 특징으로 하는 의학적 상태로 인한 기분 장애, 주요 우울증형 삽화가 있는 의학적 상태로 인한 기분 장애, 우울증 특징이 있는 물질-유도성 기분 장애 및 [American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV)] 또는 임의의 그의 후속 개정판, 또는 [World Health Organization's International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)] 에 수록된 바와 같은 그의 진단 기준에 의해 정의되는 것 이외의 우울증 장애를 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 우울증은 주요 우울 장애이다.

[0462] DSM-IV 및 ICD-10 은 정신 장애 분류를 위한 일반적인 언어 및 표준 기준을 제공하며, 주요 우울 장애를 포함하는 우울증 진단을 위해 적합하게 수련된 일반 전문의에 의해 또는 정신과의사 또는 심리학자에 의해 일반적으로 이용된다. 우울증의 증상은, 이에 제한되지 않으나, 집중, 기억 및/또는 결정에 있어서의 어려움, 섭식 및/또는 수면 습관에서의 변화, 즐길만한 활동에서의 흥미 소실, 업무 수행 또는 일상적인 책무 실시의 어려움, 죄의식

및/또는 좌절, 사고 및/또는 담화의 둔화, 및 죽음 또는 자살 생각에 대한 집착을 포함한다. 당업자는 DSM-IV 또는 ICD-10 를 근거로 하여 우울증의 스코어 또는 등급을 결정할 수 있다.

[0463] 당업계에 공지된 정신 장애 분류용 여타 척도 또는 기준, 예를 들어 Maier 또는 HAMD-7 스케일, 또는 사회 기능 수행 질의 (SFQ), 시각적 유사성 척도 (visual analogue scale) (VAS), 및/또는 인지 및 신체적 기능 질의 (CPFQ) 가 또한 우울증의 중증도 결정에 이용될 수 있다.

[0464] 우울증에 대한 진단 동안, 전문의는 또한 환자의 의학적 병력을 평가할 수 있으며, 알콜 및 약물 이용과 같은 그들의 기분 (건강 또는 그외) 을 조절하는 대상체의 현재 방식을 논의하고/하거나 개인의 현재 기분 및 생각 내용, 특히 절망 또는 염세주의, 자기혐오 또는 자살의 기미가 존재하는지 여부 및 긍정적인 생각 또는 계획이 부재하는지 여부를 평가하는 정신 상태 검사를 실시할 수 있다. 추가적으로, 전문의는 일반적으로 우울증 증상의 여타 비-인지적 원인을 밝혀내기 위한 의학적 검사를 실시할 수 있다. 예를 들어, TSH 및 티록신을 측정하는 혈액 검사가 이용되어 갑상선 기능저하증을 배제할 수 있으며; 기본적인 전해질 및 혈청 칼슘을 검사하여 대사 장애를 배제할 수 있으며; ESR 을 포함한 전체 혈구 계수를 실시해 전신 감염 또는 만성 질환을 배제할 수 있다. 테스토스테론 수준이 또한 남성에서의 우울증 원인인 생식선 기능감퇴증 진단을 위해 평가될 수 있다.

[0465] 당업계에 공지된 임의의 유전자적 또는 바이오마커 방법이 또한 우울증 진단에 이용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 출원 번호 US 2010/0273153 는 TG7AT 하플로타입의 존재여부가 주요 우울 장애에 대한 소인의 지표일 수 있다는 점을 기술한다. 우울증에 대한 추가적인 마커 유전자, 예컨대 ATP2A2, SCYA5, STIP1, EEF1A1, GRB10, CASP6, TSSC1, RAB9, NFATC3, TPR, 및 예를 들어 미국 특허 출원 번호 US 2005/0239110 에 수록된 임의의 기타 유전자들이 또한 우울증 진단에 이용될 수 있다.

[0466] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및 조성물에 적용가능한 대상체는 주요 우울 장애를 갖고 있는 것으로 진단되거나 또는 그것을 갖고 있거나 발생할 것으로 의심되는 대상체이다. 주요 우울 삽화는 2 주 이상 지속되는 심각하게 우울한 기분의 존재를 특징으로 한다. 삽화는 분리 또는 재현될 수 있고, 숙련된 전문의에 의해 미증 (최소 기준의 과잉에서 일부 증상), 경증 또는 중증 (사회적 또는 직업적 기능에서 표가 날 만한 영향력이 있음) 으로 구분될 수 있다.

[0467] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및 조성물에 적용가능한 대상체는 주요 우울 장애 (MDD) 로 진단 받고, 항우울제 단일요법, 즉 단일 항우울제만을 이용한 우울증 치료에 대해 저항적인 대상체이다. 본원에 사용된 용어 "항우울제 단일요법에 저항적" 은 하나 이상의 클래스의 하나 이상의 항우울제에 대해 저항적인 우울증이 있는 대상체를 언급할 때 이용된다. 여기에는, 하나 이상의 클래스의 둘 이상, 셋 이상, 넷 이상 또는 그 이상의 항우울제를 이용하는 대상체가 포함된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및 조성물에 적용 가능한 대상체는 하나 이상, 둘 이상, 셋 이상, 넷 이상의 SRI 를 포함하는 하나 이상의 세로토닌 재흡수 저해제 (SRI) 에 대해 내성인 대상체이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및 조성물에 적용가능한 대상체는 주요 우울 장애 (MDD) 로 진단받고, 둘 이상, 셋 이상, 넷 이상의 SSRI 를 포함하는 하나 이상의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) 에 내성이 있는 대상체이다.

[0468] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및 조성물을 위해 선택되는 대상체는 우울증의 관해 중에 있으며, 현재 재발하였거나 또는 재발의 소인이 있는 것으로 진단된다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및 조성물을 위해 선택되는 대상체 우울증으로 진단되어, 현재 적어도 항우울제를 복용 중에 있다.

[0469] 본원에 사용된 바와 같이, "대상체" 는 인간 또는 동물일 수 있다. 대상체의 예시는 영장류 (예를 들어, 인간 및 원숭이) 를 포함한다. 일반적으로, 동물은 영장류, 설치류, 가축 또는 경주용 동물과 같은 척추동물이다. 영장류에는 침팬지, 오랑우탄, 거미 원숭이 및 마카크, 예를 들어 Rhesus 를 포함한다. 설치류는 마우스, 래트, 마멋, 다람쥐, 토끼 및 햄스터를 포함한다. 환자 또는 대상체는 상기한 것의 임의의 하위군을 포함하는데, 예를 들어 그들 전부를 포함하거나 또는 인간, 영장류, 또는 설치류와 같이 하나 이상의 군 또는 종을 포함한다. 본원에 기재된 국면들 중 특정 구현예에서, 대상체는 포유류, 예를 들어 영장류, 예를 들어 인간이다. 용어 "환자", "개인" 및 "대상체" 는 본원에서 호환하여 사용된다. 대상체는 남성 또는 여성일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및/또는 조성물에 적용가능한 대상체는 여성 대상체일 수 있다.

[0470] 특정 구현예에서, 대상체는 인간 대상체이다. 인간 대상체는 임의의 인종 또는 민족일 수 있으며, 예를 들어 백인, 아프리카계 미국인, 아시아인 및 히스패닉, 아프리카계 인도인 및 알래스카 원주민, 하와이 원주민 및 여타 태평양 군도 원주민을 포함한 임의의 인종일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및/또는

조성물을 적용가능한 인간 대상체는 백인 대상체이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "백인"은 유럽, 북아프리카 및 서아시아계 조상을 둔 개인들로 이루어진 백색 피부의 인종의 구성원을 지칭한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및/또는 조성물을 적용가능한 인간 대상체는 아프리카계 미국인 대상체일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및/또는 조성물을 적용가능한 인간 대상체는 아시아계 대상체일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및/또는 조성물을 적용가능한 인간 대상체는 히스패닉계 대상체일 수 있다.

[0471] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및 조성물에 적용가능한 인간 대상체는 임의의 연령일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 검정법, 방법 및/또는 조성물에 적용가능한 인간 대상체는 18 세 이상의 임의의 연령일 수 있다. 다른 구현예에서, 18 세 미만의 인간 대상체가 본원에 기재된 검정법, 방법 및/또는 조성물에 적용될 수 있다.

[0472] **본원에 기재된 검정법 및/또는 방법에 이용되는 시스템 및 컴퓨터 가독 매체**

[0473] 추가 국면의 구현예는 또한 본원에 기재된 SNP 바이오마커 (i) 내지 (xxi) 의 서열 정보 및/또는 지엽성 바이오마커 (xxii) 내지 (xxiv) 의 발현 수준을 근거로 하여 우울증이 있는 대상체를 위한 치료 양생법을 선택하기 위한 검정법을 수행할 시스템 (및 컴퓨터 시스템 유발 컴퓨터 가독 매체)를 제공한다.

[0474] 하나 이상의 대상체로부터 수득되는 하나 이상의 시험 시료로부터 데이터를 수득하기 위한 컴퓨터 시스템이 제공된다. 상기 시스템은 하기를 포함한다: (a) 하나 이상의 시험 시료를 수용하고, 본원에 기재된 바이오마커 (i) 내지 (xxiv) 의 둘 이상의 파라미터 결정을 위한 하나 이상의 시험 시료 상의 하나 이상의 분석을 실시하도록 구성되는 결정 모듈; (b) 결정 모듈로부터의 출력 데이터를 저장하도록 구성된 저장 장치; (c) 출력 데이터로부터 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) 의 존재 여부를 결정할 특이적으로 프로그래밍된 지시사항을 포함하는 전산 모듈, 예를 들어 비-인간 기계; 및 (d) 부분적으로는 전산 모듈로부터의 데이터 출력물을 근거로 하는 콘텐츠를 디스플레이하기 위한 디스플레이 모듈, 여기서 상기 콘텐츠는 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) 의 존재여부를 표시하는 신호 또는 본원에 기재된 모든 조건 (A) 내지 (X) 이 부재함을 표시하는 신호를 포함함.

[0475] 일부 구현예에서, 결정 모듈은 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 (또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27) 및 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 (또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27) 를 포함하는 둘 이상의 좌에서의 유전자형을 결정하기 위한 하나 이상의 시험 시료 상의 하나 이상의 유전자형 분석을 실시하도록 구성될 수 있다. 그러한 구현예에서, 전산 모듈은 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 (또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27) 에 위치된 하나 이상의 SNP, 및/또는 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 (또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27) 에서의 하나 이상의 SNP 의 존재여부를 결정하도록 구성될 수 있다.

[0476] 또다른 구현예에서, 결정 모듈은 하기 조건들 중 하나 이상의 존재 또는 부재를 결정하기 위한 하나 이상의 시험 시료 상에서 하나 이상의 분석을 실시하도록 구성될 수 있다:

[0477] i. 예정 기준 비율보다 더 작은 s-아데노실 메티오닌 (SAM) 대 s-아데노실 호모시스테인 (SAH) 의 발현 비율;

[0478] ii. 예정 기준 값보다 더 큰 4-히드록시노네날 (4-HNE) 의 발현;

[0479] iii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO: 1 의 위치 677 에서의 단일 뉴클레오티드 다형 혈상 (SNP), 여기서 SEQ ID NO: 1 은 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0480] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO: 2 의 위치 2756 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO: 2 는 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0481] v. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO: 3 의 위치 66 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO: 3 은 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분.

[0482] 그러한 구현예에서, 결정 모듈은 본원에 기재된 하나 이상의 여타 조건 (A) 내지 (X) 의 존재 또는 부재를 결정하도록 추가로 구성될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 결정 모듈은 고감도 c-반응성 단백질 (hsCRP) 의 발현을 결정하기 위해 추가로 배치될 수 있다. 일부 구현예에서, 결정 모듈은 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 1298 에서의 SNP 의 존재 또는 부재를 결정하기 위해 추가로 구성될 수 있

다.

[0483] 일부 구현예에서, 컴퓨터 시스템의 결정 모듈은 상기 기재된 조건 (i) 내지 (v) 중 둘 이상의 존재 또는 부재여부 및 hsCRP 의 발현을 결정할 하나 이상의 시험 시료를 분석하도록 구성될 수 있다.

[0484] 일부 구현예에서, 컴퓨터 시스템의 결정 모듈은 결정 모듈로부터의 데이터 출력물을 저장 장치 상에 저장된 기준 데이터와 비교하도록 적합화된 비교 모듈을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 기준 데이터는 이에 제한되지 않으나, 본원에 기재된 SNP 에 해당하는 대립형질들의 주된 및/또는 드문 변이, 4-HNE 의 예정 기준 값 (예를 들어, 혈장 시료에서 측정되는 3.2 mg/L 이상의 값), hsCRP 의 예정 기준 값 (예를 들어, 혈장 시료에서 측정되는 2.3 mg/L 이상의 값), SAM/SAH 의 예정 기준 비율 (예를 들어, 혈장 시료에서 측정되는 2.8 미만), 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0485] 본원에 기재된 컴퓨터 시스템의 구현에는 또한 결정 모듈로부터의 데이터 출력물을 저장하도록 구성된 저장 장치; 및 부분적으로 결정 모듈로부터의 데이터 출력물에 기반하는 콘텐츠를 디스플레이하기 위한 디스플레이 모듈을 포함하며, 여기서 콘텐츠는 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (i)-(v) 의 존재 여부를 표시하는 신호 또는 하나 이상의 그러한 조건의 부재를 표시하는 신호를 포함한다. 일부 구현예에서, 디스플레이 모듈 상에 디스플레이되는 콘텐츠는 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 수용할 것을 권장받을 대상체를 표시하는 신호, 또는 대안적인 치료 양생법을 수용할 것을 권장받는 대상체를 표시하는 신호를 추가로 포함할 수 있다.

[0486] 일부 구현예에서, 컴퓨터 시스템의 저장 장치는 시험할 하나 이상의 대상체의 신체 정보를 저장하도록 추가로 구성될 수 있다. 신체적 정보의 예시에는, 시험할 대상체의 비만 지표 (예를 들어, BMI) 및/또는 성별을 포함할 수 있다. 그러한 구현예에서, 컴퓨터 시스템의 디스플레이 모듈 상에 디스플레이되는 콘텐츠는 비만 지표 (예를 들어, BMI 값) 또는 인간 대상체가 비만인지 여부 (예를 들어, BMI 값이 30 kg/m^2 이상인지 여부) 를 표시하는 신호를 추가로 포함할 수 있다.

[0487] 컴퓨터 상에서 방법을 실시하기 위한 소프트웨어 모듈을 정의하기 위한 거기에 기록되는 컴퓨터 가독 지시사항이 있는 실재하는 비-일시적 (예를 들어, 신호 전동의 비일시적 형태) 컴퓨터 가독 매체가 또한 본원에 제공된다. 한 구현예에서, 컴퓨터 가독 저장 매체는 하기를 포함한다: (a) 저장 장치 상에 저장된 데이터를 기준 데이터와 비교하여 비교 결과를 제공하는 지시사항, 여기서 비교는 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) 의 존재 또는 부재를 식별함; 및 (b) 부분적으로는 결정 모듈로부터의 데이터 출력물을 기반으로 하는 콘텐츠를 디스플레이스기 위한 지시사항, 여기서 상기 콘텐츠는 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) 의 존재 여부, 및 임의로는 본원에 기재된 하나 이상의 조건 (A) 내지 (X) 의 부재여부를 표시하는 신호를 포함함. 여타 구현예에서, 콘텐츠는 본원에 기재된 모든 조건 (A) 내지 (X) 이 부재함을 표시하는 신호를 포함할 수 있다.

[0488] 일부 구현예에서, 지시사항은 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 (또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27) 에 및/또는 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 (또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27) 에 위치되는 하나 이상의 SNP 의 존재여부를 식별하기 위해 비교를 실시하도록 특이적으로 프로그래밍될 수 있다.

[0489] 여타 구현예에서, 지시사항은 하기 조건들 중 하나를 식별하는 비교를 실시하도록 특이적으로 프로그래밍될 수 있다:

[0490] i. 예정 기준 비율보다 더 작은 s-아데노실 메티오닌 (SAM) 대 s-아데노실 호모시스테인 (SAH) 의 발현 비율;

[0491] ii. 예정 기준 값보다 더 큰 4-히드록시노네날 (4 HNE) 의 발현;

[0492] iii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO: 1 의 위치 677 에서의 단일 뉴클레오티드 다형 현상 (SNP), 여기서 SEQ ID NO: 1 은 메틸렌트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0493] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO: 2 의 위치 2756 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO: 2 는 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0494] v. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO: 3 의 위치 66 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO: 3 은 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0495] 그러한 구현예에서, 컴퓨터 가독 매체는 본원에 기재된 하나 이상의 여타 조건 (A) 내지 (X) 의 존재 또는 부재

를 식별할 지시사항을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 컴퓨터 가독 매체는 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO: 1의 위치 1298에서의 SNP의 존재 또는 부재를 식별할 지시사항을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 컴퓨터 가독 매체는 고감도성 반응성 단백질 (hsCRP)의 발현을 기준 데이터, 예를 들어 혈장 시료에서 측정되는 2.3 mg/L 초과의 hsCRP 발현 수준의 예정 기준 값과 비교하는 지시사항을 추가로 포함할 수 있다.

[0496] 본원에 기재된 컴퓨터 가독 매체의 디스플레이 모듈의 구현예는 또한 부분적으로는 비교 모듈로부터의 데이터 출력을 기반으로 하는 콘텐츠를 디스플레이하기 위한 지시사항을 포함하는데, 여기서 상기 콘텐츠는 하나 이상의 조건의 존재 여부를 표시하는 신호, 또는 하나 이상의 조건의 부재를 표시하는 신호를 포함한다. 일부 구현예에서, 디스플레이 모듈은 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 수용할 것을 권장받는 대상체를 표시하는 신호, 또는 대안적인 치료 양생법을 수용할 것을 권장받는 대상체를 표시하는 신호를 디스플레이할 지시사항을 추가로 포함할 수 있다.

[0497] 일부 구현예에서, 컴퓨터 가독 매체의 비교 모듈은 인간 대상체가 비만인지 여부 (예를 들어, 하나 이상의 대상체의 BMI가 30 kg/m^2 이상인지 여부)를 결정하는 지시사항을 추가로 포함할 수 있다. 그러한 구현예에서, 디스플레이 모듈은 비만 지표 (예를 들어, BMI 값) 또는 대상체가 비만인지 여부를 표시하는 신호 (예를 들어, BMI 값이 30 kg/m^2 이상인지 여부)를 디스플레이하는 지시사항을 추가로 포함할 수 있다.

[0498] 본원에 기재된 시스템의 구현예는 **기능성 모듈**을 통해 본원에 기재된 바 있는데, 여기서 상기 모듈은 컴퓨터 가독 매체 상에 기록되는 컴퓨터 집행가능 지시사항을 포함하며, 집행시 컴퓨터가 방법의 단계를 실시하도록 유발한다. 상기 모듈은 명료성을 이유로 기능별로 분리되어 있게 된다. 그러나, 모듈이 코드의 단락 구분에 상응할 필요는 없으며, 기재된 기능들이 다양한 매체에 저장되고 다양한 항목으로 집행되는 다양한 코드 부분의 집행에 의해 실시될 수 있다. 나아가, 모듈이 여타 기능을 실시할 수 있어, 모듈들이 임의의 특정 기능 또는 기능 설정으로 제한되지 않음을 감안해야 한다.

[0499] 컴퓨터 가독 매체는 컴퓨터에 의해 접속가능한 임의의 이용가능한 실체 매체일 수 있다. 컴퓨터 가독 매체는 컴퓨터 가독 지시사항, 데이터 구조물, 프로그램 모듈 또는 여타 데이터와 같은 정보의 저장을 위한 임의의 방법 또는 기법에서 시행되는 휘발성 및 비휘발성, 제거가능 또는 제거불가 실체 매체를 포함한다. 컴퓨터 가독 매체에는, 이에 제한되지 않으나, RAM (랜덤 접속 메모리), ROM (리드 온리 메모리), EEPROM (소거가능하고 프로그래밍가능한 리드 온리 메모리), EEPROM (전기적으로 소거가능하고 프로그래밍가능한 리드 온리 메모리), 플래쉬 메모리 또는 여타 메모리 기법, CD-ROM (콤팩트 디스크 리드 온리 메모리), DVD (디지털 다목적 디스크) 또는 여타 광학 저장 매체, 자기 카셋트, 자기 테이프, 자기 디스크 저장 또는 여타 자기 저장 매체, 여타 유형의 휘바성 및 비휘발성 메모리, 및 원하는 정보 저장에 이용될 수 있으며 상기 언급한 것들의 임의의 적합한 조합을 포함하는 컴퓨터에 의해 접속가능한 임의의 여타 실체 매체가 포함된다.

[0500] 일부 구현예에서, 컴퓨터 가독 저장 매체 700은 사용자가 원거리 서버 상에 데이터를 저장할 수 있고, 이후에 그 데이터에 접속하거나 또는 그 원거리 서버의 데이터의 추가 분석을 실시할 수 있는 "클라우드" 시스템을 포함할 수 있다.

[0501] 하나 이상의 컴퓨터-가독 매체, 또는 컴퓨터 가독 매체 700 상에서 구현되는 컴퓨터-가독 데이터는 예를 들어 하나 이상의 프로그램의 일부분으로서, 즉 컴퓨터에 의해 집행되는 결과로서 컴퓨터가 본원에 기재된 하나 이상의 기능 (예를 들어, 시스템 600, 또는 컴퓨터 가독 매체 700과 관련하여) 및/또는 다양한 구현예, 변형예 및 그의 조합을 실행하도록 하는 지시사항을 규정할 수 있다. 그러한 지시사항은 임의의 여러 프로그래밍 언어, 예를 들어 Java, J#, Visual Basic, C, C#, C++, Fortran, Pascal, Eiffel, Basic, COBOL 어셈블리 언어 등, 또는 이들의 임의의 다양한 조합으로 쓰여질 수 있다. 그러한 지시사항은 구현되는 컴퓨터-가독 매체는 본원에 기재된 시스템 600, 또는 컴퓨터 가독 매체 700의 하나 이상의 구성요소 상에 있을 수 있으며, 그러한 구성요소들 중 하나 이상에 분포되어 있을 수 있고, 그들 사이에서 이동될 수도 있다.

[0502] 컴퓨터-가독 매체는 그에 저장된 지시사항이 본원에 기재된 검정법 및/또는 방법을 실행할 임의의 컴퓨터 공급 원에 로오딩될 수 있도록 전송가능할 수 있다. 추가로, 상기 기재된 컴퓨터 가독 매체 또는 컴퓨터-가독 매체 200 상의 지시사항이 호스트 컴퓨터 상에서 구동하는 어플리케이션의 일부분으로 구현되는 지시사항에 국한되지 않는다. 오히려, 지시사항은 컴퓨터가 본원에 기재된 검정법 및/또는 방법을 실시하도록 프로그래핑하기 위해 채용될 수 있는 임의의 유형의 컴퓨터 코드 (예를 들어, 소프트웨어 또는 마이크로코드)로 구현될 수 있다. 컴퓨터 집행가능 지시사항은 적절한 컴퓨터 언어 또는 몇가지 언어들의 조합으로 쓰여질 수 있다. 기본적인 전산

생물학 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌 [Setubal and Meidanis et al., *Introduction to Computational Biology Methods* (PWS Publishing Company, Boston, 1997); Salzberg, Searles, Kasif, (Ed.), *Computational Methods in Molecular Biology*, (Elsevier, Amsterdam, 1998); Rashidi and Buehler, *Bioinformatics Basics: Application in Biological Science and Medicine* (CRC Press, London, 2000) 및 Ouelette and Bzevanis *Bioinformatics: A Practical Guide for Analysis of Gene and Proteins* (Wiley & Sons, Inc., 2nd ed., 2001)]에 기재되어 있다.

[0503] 본원에 기재된 시스템의 특정 구현예를 위한 기능적 모듈은 결정 모듈, 저장 장치 및 디스플레이 모듈을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 시스템은 비교 모듈을 포함할 수 있다. 기능적 모듈은 하나 또는 여러 컴퓨터 상에서 또는 하나 또는 여러 컴퓨터 네트워크에 의해 집행될 수 있다. 결정 모듈 602는 컴퓨터 가독 형태의 서열 정보를 제공할 컴퓨터 집행가능 지시사항을 갖고 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "서열 정보"는, 이에 제한되지 않으나, 전장 뉴클레오티드 및/또는 아미노산 서열, 부분적 뉴클레오티드 및/또는 아미노산 서열, 또는 돌연변이화된 서열을 포함하는, 임의의 뉴클레오티드 및/또는 아미노산 서열을 지칭한다. 나아가, 서열 정보에 "관한" 정보는 서열 (예를 들어, 돌연변이 또는 결실의 검출)의 존재 또는 부재의 검출, 시료 중 서열의 농도 결정 (예를 들어, 아미노산 서열 발현 수준, 또는 뉴클레오티드 (RNA 또는 DNA) 발현 수준), 등. 용어 "서열 정보"는 번역 후 개질 (예를 들어, 포스포릴화, 글리코실화, 수밀화, 파르네실화 등)의 존재 또는 부재여부를 포함하는 것을 의도로 한다.

[0504] 예시로서, 서열 정보 결정을 위한 결정 모듈 602는, 이에 제한되지 않지만, 하기를 포함하는 자동화된 서열 분석을 위한 공지된 시스템을 포함할 수 있다: Hitachi FMBIO® 및 Hitachi FMBIO® II Fluorescent Scanners (Hitachi Genetic Systems 사에서 입수가능, Alameda, California); Spectrumedix® SCE 9610 Fully Automated 96-Capillary Electrophoresis Genetic Analysis Systems (SpectruMedix LLC 사에서 입수가능, State College, Pennsylvania); ABI PRISM®377 DNA Sequencer, ABI® 373 DNA Sequencer, ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer, ABI PRISM® 3100 Genetic Analyzer, 및 ABI PRISM® 3700 DNA Analyzer (Applied Biosystems 사에서 입수가능, Foster City, California); Molecular Dynamics FluorImager™ 575, SI Fluorescent Scanners, and Molecular Dynamics FluorImager™ 595 Fluorescent Scanners (Amersham Biosciences UK Limited 사에서 입수가능, Little Chalfont, Buckinghamshire, England); GenomyxSC™ DNA Sequencing System (Genomyx Corporation 사에서 입수가능 (Foster City, California); 및 Pharmacia ALF™ DNA Sequencer and Pharmacia ALFexpress™ (Amersham Biosciences UK Limited 사에서 입수가능, Little Chalfont, Buckinghamshire, England).

[0505] 서열 정보 결정, 즉 결정 모듈 602를 위한 대안적인 방법은 단백질 및 DNA 분석용 시스템을 포함한다. 예를 들어, 하기를 포함하는 질량 분광계 시스템: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight (MALDI-TOF) 시스템 및 SELDI-TOF-MS ProteinChip 어레이 프로파일링 시스템; 유전자 발현 데이터 분석 시스템 (참고문헌은, 예를 들어 공개된 미국 특허 출원 U.S. 2003/0194711); 아래이 기반 발현 분석용 시스템: 예를 들어, HT 어레이 시스템 및 카트리지 어레이 시스템, 예컨대 GeneChip® AutoLoader, Complete GneeChip® Instrument System, GeneChip® Fluidics Station 450, GneeChip® Hybridization Oven 645, GeneChip® QC Toolbox Software Kit, GeneChip® Scanner 3000 7G plus Targeted Genotyping System, GeneChip® Scanner 3000 7G Whole-Genome Association System, GeneTitan® Instrument, 및 GeneChip® Array Station (각각 Affymetrix 사에서 입수가능, Santa Clara, California); automated ELISA systems (예를 들어, DSX® 또는 DS2® (Dynax 사, Chantilly, VA) 또는 Triturus® (Grifols USA 사, Los Angeles, California), The Mago® Plus (Diamedix Corporation 사, Miami, Florida); 밀도계 (예를 들어, X-Rite-508-Spectro Densitometer® (RP Imaging™로 입수가능, Tucson, Arizona), HYRYS™ 2 HIT 밀도계 (Sebia Electrophoresis 사, Norcross, Georgia); 자동화된 형광 제자리 혼성화 시스템 (예를 들어, 미국 특허 6,136,540 참조); 2-D 영상 소프트웨어가 커플링되어 있는 2D 겔 이미징 시스템; 마이크로플레이트 검독기; 형광 활성화 세포 분류법 (FACS) (예를 들어, Flow Cytometer FACSVantage SE, (Becton Dickinson 사, Franklin Lakes, New Jersey); 및 라디오 동위원소 분석기 (예를 들어, 신틸레이션 카운터).

[0506] 결정 모듈에서 결정된 SNP의 서열 정보 및/또는 혈장/혈청 바이오마커의 발현 수준 정보는 저장 장치 604에 의해 검독될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "저장 장치" 604는 데이터 또는 정보를 저장하기 위해 구성

또는 적합화된 임의의 적합한 전산 또는 프로세싱 기기를 포함한다. 본원에 기재된 시스템에 적합한 전자 기기의 예시는, 독립적 전산 기기, 국지적 지역 네트워크 (LAN), 광역 네트워크 (WAN), 인터넷, 인트라넷, 엑스트라넷, 및 국지적 및 분포 컴퓨터 프로세싱 시스템을 포함하는 데이터 통신 네트워크를 포함할 수 있다. 저장 장치 604는 또한, 이에 제한되지 않으나 다음과 같은 것을 포함한다: 자기 저장 매체, 예컨대 플로피 디스크, 하드 디스크 저장 매체, 자기 테이프, 광학 저장 매체, 예컨대 CD-ROM, DVD, 전자 저장 매체, 예컨대 RAM, ROM, EPROM, EEPROM 등, 일반적 하드 디스크 및 자기/광학 저장 매체와 같은 이를 카테고리의 하이브리드. 저장 장치 604는 거기에 서열 정보 또는 발현 수준 정보를 기록하여 포함하도록 적합화 또는 구성될 수 있다. 그러한 정보는 전자적으로 전송 및 검독될 수 있는 디지털 형태, 예를 들어 인터넷을 통해, 디스크 상에, USB (범용 시리얼 버스)를 통해 또는 임의의 통신 적합 방식을 통해, 예를 들어 "클라우드"를 통해 저장될 수 있다.

[0507] 본원에 사용된 바와 같이, "발현 수준 정보"는 이에 제한되지 않으나, 전장 뉴클레오티드 및/또는 아미노산 서열, 부분적 뉴클레오티드 및/또는 아미노산 서열, 또는 돌연변이화된 서열을 포함하는 임의의 뉴클레오티드 및/또는 아미노산 발현 수준 정보를 지칭한다. 나아가, 발현 수준 정보에 "관한" 정보는 서열의 존재 또는 부재의 검출 (예를 들어, 아미노산 서열, 뉴클레오티드 서열 또는 변역후 개질의 존재 또는 부재), 시료 중의 서열의 농도 결정 (예를 들어, 아미노산 서열 수준, 또는 뉴클레오티드 (RNA 또는 DNA) 발현 수준, 또는 변역후 개질의 수준), 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 발현 수준 정보는 또한 둘 이상의 바이오마커의 발현 수준의 연산 처리 (예를 들어, SAM 대 SAH의 발현 비율)을 포함한다.

[0508] 본원에 사용된 바와 같이, "저장된"은 저장 장치 604 상의 인코딩 정보에 대한 프로세스를 지칭한다. 당업자는 공지된 매체 상에 정보를 기록하여 서열 정보 또는 발현 수준 정보를 포함하는 제작물을 생성하는 임의의 현재 공지된 방법을 쉽게 채택할 수 있다.

[0509] 다양한 소프트웨어 프로그램 및 포맷이 저장 장치 상의 서열 정보 또는 발현 수준 정보 저장에 이용될 수 있다. 임의의 갯수의 데이터 프로세서 구조화 포맷 (예를 들어, 텍스트 파일 또는 데이터베이스)를 채용하여 서열 정보 또는 발현 수준 정보를 그 안에 기록한 매체를 수득 또는 생성할 수 있다.

[0510] 컴퓨터-가독 형태의 서열 정보 및/또는 발현 수준 정보를 제공함으로써, 비교 모듈 606에서의 가동 형태의 서열 정보 및/또는 발현 수준 정보를 이용할 수 있어, 특정 서열 또는 발현 프로파일을 저장 장치 604 내의 기준 데이터와 비교할 수 있게 된다. 예를 들어, 검색 프로그램은 특별한 서열 (기준 데이터, 예를 들어 본원에 기재된 SNP에 해당하는 주된 또는 드문 대립형질의 서열 정보)에 매칭하는 서열의 단편 또는 영역 식별에 이용될 수 있거나, 또는 결정된 발현 수준의 직접적 비교가 기준 데이터 발현 수준 (예를 들어, 대상체 집단으로부터 수득되는 중앙값 바현 수준 정보)과 비교될 수 있다. 컴퓨터-가독 형태의 비교는 다양한 수단으로 가능가능한 컴퓨터 가독 비교 결과를 제공하게 된다. 비교 결과를 기반으로 하는 콘텐츠 608은 결정 모듈 600 또는 비교 모듈 606으로부터 검색될 수 있어, 본원에 기재된 하나 이상의 SNP 및 혈청/혈장 바이오마커의 존재 또는 부재를 표시하게 된다.

[0511] 한 구현예에서 결정 모듈 600 또는 비교 모듈 606에 의해 검독되는 저장 장치 604에 저장되는 기준 데이터는 시험할 생물학적 시료와 동일한 유형의 대조군 생물학적 시료로부터 수득되는 서열 정보이다. 대안적으로, 기준 데이터는 예를 들어 데이터베이스, 예를 들어, 유기체의 전체 유전체 서열의 일부분, 또는 사열들의 단백질 패밀리 또는 발현 수준 프로파일 (RNA, 단백질 또는 펩티드)이다. 한 구현예에서, 기준 데이터는 우울증이 있는 대상체가 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 권장받아야 하는지 여부를 결정하는 것을 용이하게 하는데 이용될 서열 정보 및/또는 발현 수준 프로파일이다.

[0512] 한 구현예에서, 기준 데이터는 하나 이상의 기준 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열이다. 일부 구현예에서, 기준 폴리뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, 및 상응하는 SNP 위치에서 뉴클레오티드를 포함하는 그의 일부분, 및 이의 상보물로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열로부터 유도될 수 있다. 일부 구현예에서, 기준 폴리펩티드 서열은 SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, 및 해당하는 돌연변이 위치에 아미노산 잔기를 포함하는 그의 일부분으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로부터 유도될 수 있다.

[0513] 한 구현예에서, 기준 데이터는 이에 제한되지 않으나, GenBank (NCBI) 단백질 및 DNA 데이터베이스, 예컨대 유전체, EST, SNPs, Traces, Celara, Ventor Reads, Watson reads, HGTS 등; Swiss Institute of Bioinformatics 데이터베이스, 예컨대 ENZYME, PROSITE, SWISS-2DPAGE, Swiss-Prot 및 TrEMBL 데이터베이스; Melanie 소프트웨어 패키지 또는 ExPASy WWW 서버 등; SWISS-MODEL, Swiss-Shop 및 여타 네트워크-기반의 컴퓨터 도구들; Comprehensive Microbial Resource 데이터베이스 (The Institute of Genomic Research 사에서 구입

가능) 을 포함하는 데이터베이스로부터 전자적으로 또는 디지털로 기록 및 주해된다. 결과로서 수득되는 정보는 유전체 내에서 기준 데이터 또는 유전자 또는 단백질 사이의 상동성을 결정하기 위해 채용될 수 있다.

[0514] "비교 모듈" 606 은 결정 모듈 602 에서 결정된 서열 정보를 기준 데이터와 비교하도록 작동되는 비교를 위한 다양한 이용가능한 소프트웨어 프로그램 및 포맷을 이용할 수 있다. 한 구현예에서, 비교 모듈 606 은 하나 이상의 본체 유래의 서열 정보를 하나 이상의 기준 데이터 패턴과 비교하는 패턴 인식 기법을 이용하도록 구성된다. 패턴 비교를 위해 기준 시판 또는 무료 이용 소프트웨어를 이용하는 비교 모듈 606 이 구성될 수 있고, 실시될 특별한 데이터 비교를 위해 최적화될 수 있다. 비교 모듈 606 은 예를 들어 서열의 존재 또는 부재의 검출 (예를 들어, 돌연변이 또는 결실의 검출 (단백질 또는 DNA), 구분되는 대립형질과 관련된 정보, 번역후 개질의 검출, 또는 서열의 생략 또는 반복); 시료 중 서열 농도의 결정 (예를 들어, 아미노산 서열/단백질 발현 수준, 또는 뉴클레오티드 (RNA 또는 DNA) 발현 수준 또는 번역후 개질의 수준), 또는 발현 프로파일의 결정을 포함할 수 있는 서열 정보와 관련된 컴퓨터 가독 정보를 제공한다.

[0515] 한 구현예에서, 비교 모듈 606 은 폴리뉴클레오티드 서열로부터의 단백질 서열의 예측을 가능케 하거나, 오픈리딩 프레임 (ORF) 의 예측을 가능하게 하거나, 또는 기준 데이터와의 비교에서 상동적 서열 정보, 즉 상동적 단백질 도메인, 상동적 DNA 또는 RNA 서열 또는 상동적 엑손 및/또는 인트론의 예측을 가능하게 해 준다.

[0516] 한 구현예에서, 비교 모듈 606 은 개별적으로 또는 조합하여 사용될 수 있는 BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) 또는 FAST (Smith-Waterman 알고리즘 이용) 과 같은 서열 정보 정렬 프로그램을 이용한다. 그러한 알고리즘은 서열의 유사한 영역들간의 정렬 및 서열간 백분율 일치도를 결정한다. 예를 들어, 정렬은 염기-대-염기 또는 아미노산-대-아미노산을 매칭시켜 산출될 수 있다.

[0517] 비교 모듈 606, 또는 본원에 기재된 시스템의 임의의 여타 모듈이 관련 데이터베이스 관리 시스템, World Wide Web 어플리케이션 및 World Wide Web 서버를 구동하는 작동 시스템 (예를 들어, UNIX) 를 포함할 수 있다. World Wide Web 어플리케이션은 데이터베이스 언어 스테이트먼트 생성에 필요한 실행가능한 코드를 포함한다 (예를 들어, Structured Query Language (SQL) 스테이트먼트). 일반적으로, 실행가능한 것들은 내장된 SQL 스테이트먼트를 포함한다. 추가로, World Wide Web 어플리케이션은 서버 뿐만 아니라 서비스 사용자 요청에 접속되어야만 하는 다양한 외부 및 내부 데이터베이스를 포함하여 다양한 소프트웨어 본체에 대한 포인터 및 어드레스를 포함하는 구성 파일을 포함할 수 있다. 구성 파일은 또한 적절한 하드웨어에 대한 서버 공급자에 대한 요청사항을 지령하는데 - 서버가 필요에 따라서는 둘 이상의 분리된 컴퓨터 상에 분포되어 있을 수 있다. 한 구현 예에서, World Wide Web 서버는 TCP/IP 프로토콜을 뒷받침한다. 이와 같은 로컬 네트워크는 종종 "인트라넷" 으로 지칭된다. 그러한 인트라넷의 장점은 그들이 World Wide Web 상의 공공 도메인 데이터베이스와 용이한 커뮤니케이션을 가능하게 한다는 점이다 (예를 들어, GenBank 또는 Swiss Pro World Wide Web 사이트). 따라서, 특별한 구현예에서, 사용자는 웹 브라우저 및 웹 서버에 의해 제공되는 HTML 인터페이스를 이용해 인터넷 데이터베이스 상의 데이터에 (예를 들어, Hypertext 링크를 통해) 직접 접속할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 사용자는 클라우드 컴퓨팅 서비스 제공사에 의해 제공되는 "클라우드" 상의 데이터에 직접 접근할 수 있다.

[0518] 한 구현예에서, 비교 모듈 606 은 대량 분광계 스펙트럼을 비교하는데, 예를 들어 "Qcealign" (참고문헌은, 예를 들어 참고문헌으로 포함되는 WO2007/022248) 및 "Qpeaks" (Spectrum Square Associates, Ithaca, NY), 또는 Ciphergen Peaks 2.1TM 소프트웨어로 지칭되는 스크립트를 가진 MATLAB 에서 프로세싱되는 스펙트럼을 이용하여 웹티드 단편 서열 정보 비교가 실시될 수 있다. 이어서, 가공된 스펙트럼은 기준선 보정 데이터를 취해 최소 엔트로피 알고리즘을 이용해 시료 데이터를 대조 데이터에 정렬시키는 정렬 알고리즘을 이용해 정렬될 수 있다 (참고문헌은, 예를 들어 WIPO 공보 WO2007/022248, 이는 참고문헌으로 포함됨). 비교 결과는 비율을 산출해 추가로 가공될 수 있다. 단백질 발현 프로파일이 식별될 수 있다.

[0519] 한 구현예에서, 비교 모듈 606 에서 예측-최대화 (EM), 차감 및 PHASE 와 같은 컴퓨터 알고리즘이 하플로이타입의 통계 예측을 위한 방법에 이용될 수 있다 (참고문헌은, 예를 들어 Clark, A.G. Mol Biol Evol 7:111-22 (1990); Stephens, M., Smith, N.J. & Donnelly, P. Am J Hum 유전자 68:978-89 (2001); Templeton, A.R., Sing, C.F., Kessling, A. & Humphries, Genetics 120:1145-54 (1988)).

[0520] 데이터 비교 및 예측 유전자 특징 식별에 유용한 다양한 알고리즘이 이용가능하다. 예를 들어 문헌 [Xu et al., Physiol. Genomics 11:11-20 (2002)] 에서 밝힌 것과 같은 알고리즘이 이용될 수 있다. 이에 제한되지 않으나, 다음과 같은 것을 포함하는, 비교에 이용될 수 있는 SNP 및 다형현상 검출에 이용가능한 수많은 소프트웨어가 있다: HaploSNPPer, 2 배체 및 배수체 종들 유래의 사용자-특화 입력 서열에서의 SNP 및 대립형질 검출을 위한 웹-기반 프로그램 (월드와이드웹 bioinformatics.nl/tools/haplosnper/ 에서 이용가능; 또한, 문헌 Tang et

al., *BMC Genetics* 9:23 (2008)); 불요 DNA 서열에서의 SNP 발견을 위한 도구인 Polybayes (Marth, GT., et al., *Nature Genetics* 23(4):452-6 (1999); SSAHA 정렬 알고리즘을 이용하는 다형현상 검출 기구인 SSAHA-SNP (Wellcome Trust Sanger Institute 사에서 입수가능, Cambridge, United Kingdom, see also Ning Z., et al., *Genome Research* 11(10):1725-9 (2001)); Polyphred, phred, phrap 및 consed 툴 상에 제공한 SNP 발견 패키지 (월드와이드웹에서 이용가능, 참고문헌은, Nickerson, DA et al., *Nucleic Acids Research* 25(14):2745-51 (1997)); SNP 및 인델 식별을 위한 NovoSNP, 그래픽의 Java-계열 프로그램 (PC/Mac/Linux) (월드와이드웹에서 입수가능, 참고문헌은, Weckx, S. et al., *Genome Research* 15(3):436-442 (2005)); 형광-기반의 서열재배열 검독에서 SNP 및 돌연변이의 자동화된 식별을 위한 SNPdetectorTM (Affymetrix 사에서 구입가능, Santa Clara, California), 참고문헌은, Zhang et al. *PLoS Comput Biol* (5):e53 (2005). Unix/Linux 플랫폼 상에서 구동하며, 공개되어 이용가능한 SNPdetectorplatform (Affymetrix 사 (Santa Clara, California) 는 예를 들어 예를 들어 Genotyping ConsoleTM Software, GeneChipTM Sequence Analysis Software (GSEQ), GeneChipTM Targeted Genotyping Analysis Software (GTGS) 및 Expression ConsoleTM Software 와 같은 다중 데이터 분석 소프트웨어이다.

[0521] 한 구현예에서, 비교 모듈 606 은 유전자 발현 프로파일을 비교한다. 예를 들어, 유전자 발현 프로파일의 검출은 Affymetrix Microarray Suite software version 5.0 (MAS 5.0) (Affymetrix 사에서 판매, Santa Clara, California) 를 이용해 결정될 수 있어 프로브 셋트로부터의 신호 강도를 기반으로 유전자 또는 유전자들의 상대성 풍부성을 분석할 수 있으며, MAS 5.0 데이터 파일은 데이터베이스로 이송되어 Microsoft Excel 및 GeneSpring 6.0 소프트웨어 (Agilent Technologies 사에서 판매, Santa Clara, California) 를 이용해 분석될 수 있다. MAS 5.0 소프트웨어의 검출 알고리즘을 이용하여 얼마나 많은 전사물이 주어진 시료에서 검출되는지 여부의 총괄적 개요를 수득할 수 있으며, 둘 이상의 마이크로어레이 데이터 셋트의 비교 분석이 가능하게 된다.

[0522] 한 구현예에서, 비교 모듈 606 은 단백질 발현 프로파일을 비교한다. 이에 제한되지 않으나 Ciphergen Express (CE) 및 Biomarker Patterns Software (BPS) 패키지 (Ciphergen Biosystems, Inc. 사에서 판매, Freemont, California) 를 포함하는 임의의 이용가능한 비교 소프트웨어가 이용될 수 있다. 비교 분석은 단백질 칩 소프트웨어 (예를 들어, The Proteinchip Suite (Bio-Rad Laboratories 사에서 판매, Hercules, California) 를 이용해 실시될 수 있다. 발현 프로파일을 식별하는 알고리즘은 평균 변량 알고리즘 (예를 들어, JMP Software Cary 사, North Carolina 에서 판매하는 JMP Genomics 알고리즘) 과 같은 최적화 알고리즘의 이용을 포함할 수 있다.

[0523] 한 구현예에서, 패턴 비교 소프트웨어는 발현 또는 돌연변이 패턴이 대상체의 시험 시료에서 검출되는 조건의 존재 또는 부재의 표시이다.

[0524] 비교 모듈 606 은 예정된 기준 또는 사용자에 의해 정해지는 기준에 의해 컴퓨터 가독 형태로 가공될 수 있는 컴퓨터 가독 비교 결과를 제공하여, 디스플레이 모듈 610 을 이용해 사용자에 의해 요청되는 바와 같이 저장 및 출력될 수 있는 비교 결과를 토대로 하는 콘텐츠를 제공하게 된다. 디스플레이 모듈 610 은 사용자를 위한 비교 결과를 기반으로 하는 콘텐츠 608 의 디스플레이를 가능하게 하는데, 여기서 콘텐츠 608 은 본원에 기재된 하나 이상의 조건의 존재 여부를 표시하는 신호 또는 본원에 기재된 하나 이상의 조건의 부재를 표시하는 신호이다. 그러한 신호는 예를 들어 컴퓨터 모니터 상에 하나 이상의 조건의 존재 또는 부재를 표시하는 콘텐츠 608 의 디스플레이, 프린터로부터의 하나 이상의 조건의 존재 또는 부재를 표시하는 콘텐츠 608 의 존재 또는 부재를 표시하는 콘텐츠 608의 인쇄 페이지, 또는 하나 이상의 조건의 존재 또는 부재를 표시하는 광 또는 소리일 수 있다.

[0525] 본원에 기재된 컴퓨터 시스템의 다양한 구현예에서, 비교 모듈 606 이 결정 모듈 602 로 통합될 수 있다.

[0526] 비교 결과를 기반으로 한 콘텐츠 608 은 또한 본원에 기재된 하나 이상의 혈장/혈청 바이오마커의 프로파일을 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 비교를 기반으로 한 콘텐츠 608 은 특별한 유전자 또는 단백질의 순서 및 하나 이상의 돌연변이 또는 특정 번역후 개질의 존재 결정을 포함한다. 한 구현예에서, 비교 결과를 기반으로 한 콘텐츠 608 은 단지 본원에 기재된 하나 이상의 조건의 존재 또는 부재를 표시하는 신호이다. 일부 구현예에서, 콘텐츠 608 은 비만 지표 (예를 들어, BMI 값) 를 표시하는 신호 또는 대상체가 비만인지 여부를 표시하는 신호 (예를 들어, BMI 값이 30 kg/m^2 이상인지 여부) 일 수 있다. 일부 구현예에서, 콘텐츠 608 은 염산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 받을 것을 권장받는 대상체를 표시하는 신호, 또는 대안적인 치료 양생법을 받을 것을 권장받는 대상체를 표시하는 신호일 수 있다.

[0527]

한 구현예에서, 비교 결과를 기반으로 하는 콘텐츠 608은 컴퓨터 모니터 상에 디스플레이된다. 한 구현예에서, 비교 결과를 기반으로 하는 콘텐츠 608은 인쇄가능한 매체를 통해 디스플레이된다. 디스플레이 모듈 610은 컴퓨터로부터 수용하여 사용자에게 컴퓨터 가독성 정보를 디스플레이하도록 구성될 수 있다. 비제한적 예시에는, 예를 들어 일반적인 목적의 컴퓨터, 예컨대 Intel PENTIUM-type 프로세스, Motorola PowerPC, Sun UltraSPARC, Hewlett-Packard PA-RISC 프로세서, Sunnyvale, California 의 Advanced Micro Devices (AMD)로부터 임수 가능한 임의의 다양한 프로세서, 또는 임의의 여타 유형의 프로세서, 시각적 디스플레이 장치, 예컨대 플랫 패널 디스플레이, 음극선관 등 기반의 것들을 포함한다.

[0528]

한 구현예에서, World Wide Web 브라우저가 사용자 인터페이스에 비교 결과를 기반으로 한 콘텐츠 608의 디스플레이를 제공하기 위해 이용된다. 본원에 기재된 여타 시스템 모듈이 웹 브라우저 인터페이스를 갖도록 적합화될 수 있다. 웹 브라우저를 통해, 사용자는 비교 모듈로부터의 데이터를 검색하기 위한 리퀘스트를 구축할 수 있다. 이에 따라, 사용자는 그래픽 사용자 인터페이스에서 통상적으로 이용되는 버튼, 풀 다운 메뉴, 스크롤 바아 등과 같은 사용자 인터페이스 엘리먼트를 지정하여 클릭하게 된다. 사용자의 웹 브라우저에서 생성된 리퀘스트는 웹 어플리케이터로 전송되어, 이들을 서열 정보와 관련된 적절한 정보, 예를 들어 돌연변이 또는 결실 (DNA 또는 단백질)의 존재 또는 부재 표시의 디스플레이; 아미노산 서열 (단백질)의 발현 수준의 디스플레이; 뉴클레오티드 (RNA 또는 DNA) 발현 수준의 디스플레이; 발현, SNP, 또는 돌연변이 프로파일, 또는 하플로타입의 디스플레이, 또는 이들을 기반으로 한 정보의 디스플레이를 추출하기 위해 이용될 수 있는 쿼리를 제공하도록 포맷한다. 한 구현예에서, 기준 시료 데이터의 서열 정보가 또한 디스플레이된다.

[0529]

임의의 구현예에서, 비교 모듈은 상기 앞서 논의된 컴퓨터 실행 소프트웨어에 의해 집행될 수 있다. 그러한 구현예에서, 비교 모듈로부터의 비교 결과는 전자 디스플레이 상에서 디스플레이될 수 있다. 결과는 그래프, 숫자, 캐릭터 또는 단어로 디스플레이될 수 있다. 추가 구현예에서, 비교 모듈로부터의 결과는 한 지점에서 하나 이상의 여타 지점으로 전송될 수 있다. 예를 들어, 비교 결과는 전자적 매체, 예를 들어 인터넷, 팩스, 전화, "클라우드" 시스템, 및 이들의 임의의 조합을 통해 전송될 수 있다. "클라우드" 시스템을 이용하여 사용자는 개인의 파일 및 데이터를 저장 및 접근하거나 또는 DVD 또는 휴대용 저장기기와 같은 저장 매체 부근에 물리적으로 보유하기 보다는 원거리 서버 상에서 추가 분석을 실시할 수 있다.

[0530]

시스템 600, 및 컴퓨터 가독 매체 700는 단지 발현 수준 정보 또는 서열 정보를 기반으로 한 우울증이 있는 대상체를 위한 치료 양생법 선별을 위한 검정법 실시를 위한 설명용 구현예이며, 본원에 기재된 본 바명의 범위를 제한하는 것을 의도로 하지 않는다. 시스템 600, 및 컴퓨터 가독 매체 700의 변형이 가능하며, 이들은 본원에 기재된 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도한다.

[0531]

기계 또는 컴퓨터 가독 매체에 사용되는 모듈은 수많은 구조구성을 가정할 수 있다. 예를 들어, 기능이 단일 기계 상에 또는 여러 기계 상에 배분되어 제공될 수 있다.

[0532]

키트

[0533]

엽산-함유 화합물의 이용에 대한 응답성과 관련되어 있는 SNP 및/또는 지엽성 마커들의 식별을 바탕으로, 본원에 기재된 한 국면은 또한 대상체의 시험 시료에서 본원에 개지된 SNP 및/또는 지엽성 마커들을 식별하기 위해 필요한 검출 시약의 고안 및 제법을 제공한다. 예를 들어, 검출 시약은, 본원에 기재된 검정법 및 방법에 관여되는 *MTHFR* 좌 및 *MTR* 좌 및 임의로는 *MTRR* 좌에서의 SNP를 식별하고/하거나 시험 시료 중의 SAM, SAH 및 4-HNE의 발현 수준을 측정하기 위해 고안 및 제조될 수 있다. 시험 시료 중의 개시된 SNP를 식별하는데 이용될 수 있는 검출 시약의 예시에는 프라이머 및 프로브가 포함될 수 있는데, 여기서 프로브는 동일 뉴클레오티드 위치에 SNP를 포함하지 않는 핵산 분자에 비해 SNP-포함 핵산 분자에 선택적으로 혼성화할 수 있다. 시험 시료에서 지엽성 단백질 (예를 들어, SAM, SAH 및/또는 4-HNE)의 발현 수준을 측정하기 위해 사용될 수 있는 검출 시약의 예시는, 상기 단백질에 대한 항체 또는 프라이머 및 프로브를 포함할 수 있는데, 여기서 프로브는 상기 단백질에 대응하는 핵산 분자에 특이적으로 혼성화한다.

[0534]

따라서, 본원에는 우울증이 있는 대상체를 위한 치료 양생법의 선택을 위한 키트를 포함하여 제공된다. 일부 구현예에서, 예를 들어 실시예 5에 제시된 바와 같이 키트는 엽산-함유 화합물을 포함하는 병용 용법으로 치료될 대상체의 효능 응답성을 모니터링하기 위해 이용될 수 있다. 키트는 본원에 기재된 SNP 마커 (i) 내지 (xxi)의 존재여부 또는 부재여부를 검출하는데 특이적인 하나 이상의 시약 (예를 들어, *MTHFR* C677T, *MTR* A2756G, 및/또는 *MTRR* A66G) 및/또는 지엽성 바이오마커 (xxii) 내지 (xxiv)를 검출하는데 특이적인 항체 (예를 들어, SAM, SAH, 및 4-HNE), 및 본원에 기재된 하나 이상의 조건의 존재 여부가 대상체의 시험 시료 (예를 들어, 혈액 시료, 타액 시료 또는 구강 시료)에서 검출되는 경우, 대상체가 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법에

대해 권장되는 것을 결정하는 지시사항, 예를 들어, 실시예 5에 제시된 과정을 포함할 수 있다. 키트는 임의로는 관심대상의 유전자 검출을 위한 핵산을 포함할 수 있다.

[0535] 한 구현예에서, 키트는 30 개 이하의 SNP (25 개 이하의 SNP, 20 개 이하의 SNP, 15 개 이하의 SNP, 10 개 이하의 SNP, 5 개 이하의 SNP 또는 그 미만) 을 추궁하는 여러 올리고뉴클레오티드 프로브로 고정된 올리고뉴클레오티드 어레이를 포함할 수 있는데, 여기서 SNP는 본원에 기재된 조건 (A) 내지 (U) 의 둘 이상 또는 이들의 임의의 조합 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 조건 (A) 및 (C) 의 조합) 을 포함하며; 인간 대상체의 시험 시료로부터 유도되는 뉴클레오티드 문자에 컨쥬게이션되는 검출가능한 표지 (예를 들어, 형광 문자를 포함) 를 포함하는 임의의 용기; 및 하나 이상의 시약을 포함한다. 키트에 포함될 수 있는 시약의 예시는, 이에 제한되지 않으나, 제한 효소, 뉴클레오티드 문자에 컨쥬게이션될 범용 어댑터, 범용 어댑터에 상보성인 프라이머, 세척제, 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0536] 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드 어레이에 결합되어 있는 여러 올리고뉴클레오티드 프로브는 약 2 내지 30 개의 SNP, 예를 들어 약 3 내지 25 개의 SNP, 약 3 내지 20 개의 SNP, 약 3 내지 10 개의 SNP, 또는 약 3 내지 5 개의 SNP 를 추궁할 수 있으며, 여기서 SNP는 본원에 기재된 조건 (A) 내지 (U) 중 둘 이상 또는 이들의 임의의 조합 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 조건 (A) 및 (C) 의 조합) 을 포함한다.

[0537] 대안적인 구현예에서, 키트는, 30 개 이하의 SNP (25 개 이하의 SNP, 20 개 이하의 SNP, 15 개 이하의 SNP, 10 개 이하의 SNP, 5 개 이하의 SNP 또는 그 미만) 의 하나 이상의 대립형질에 결합하는 여러 올리고뉴클레오티드 를 포함할 수 있는데, 여기서 SNP의 특이적 대립형질에 결합하는 올리고뉴클레오티드 프라이머의 각 서브셋트는 구분가능한 리포터로 표지되며, 여기서 각 SNP는 본원에 기재된 SNP 조건 (A) 내지 (U) 의 둘 이상 또는 이들의 임의의 조합 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 조건 (A) 및 (C) 의 조합) 을 포함하며; 하나 이상의 시약, 예를 들어 이에 제한되지 않으나, 자유 뉴클레오티드 염기, 폴리머라아제 또는 이들 두가지 모두를 포함한다.

[0538] 일부 구현예에서, 여러 올리고뉴클레오티드 프라이머는 약 2 내지 30 개의 SNP, 예를 들어 약 3 내지 25 개의 SNP, 약 3 내지 20 개의 SNP, 약 3 내지 10 개의 SNP, 또는 약 3 내지 5 개의 SNP의 하나 이상의 대립형질에 결합할 수 있는데, 여기서 SNP는 본원에 기재된 조건 (A) 내지 (U) 중 둘 이상 또는 이들의 임의의 조합 (예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 조건 (A) 및 (C) 의 조합) 을 포함한다.

[0539] 키트에 포함되는 추가적인 시약은, 예를 들어, 이에 제한되지 않으나 대립형질-특이적 프로브 혼성화, 대립형질-특이적 프라이머 신장, 대립형질-특이적 증폭, 서열분석, 5' 뉴클레아제 소화, 문자 비컨 검정 (molecular beacon assay), DNA 칩 분석, 올리고뉴클레오티드 라이케이션 검정법, 크기 분석, 단일-가닥 공간구성 다형현상, 폴리머라아제 연쇄 반응 (PCR), 실시간 정량적 PCR, 및 이들의 임의의 조합과 같은 유전자형 검정법의 선택에 따라 가변적일 수 있다.

[0540] 일부 구현예에서, 키트는 본원에 기재된 하나 이상의 바이오마커 (예를 들어, SAM, SAH, 4-HNE 및 hsCRP) 의 발현을 결정할 하나 이상의 시약을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 구현예에서, 키트는 본원에 기재된 하나 이상의 바이오마커에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 단백질-기재의 결합 부분 (예를 들어, 항체) 가 고정되어 있는 고체 기판 지지체를 추가로 포함할 수 있다. 예시 고체 기판 지지체는, 이에 제한되지 않으나, ELISA 용 미세역가 플레이트, 딥스택, 자석 비드 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 상이한 고체 기판 지지체가 다양한 유형의 발현 검정법, 예를 들어 이에 제한되지 않으나 웨스턴 블랏, 효소 연결 흡광 검정, 질량 분광계, 면역검정, 유세포분석, 면역세포화학 분석, 및 이들의 임의의 조합을 기준으로 선택될 수 있다.

[0541] 또다른 구현예에서, 키트는 추가로 본원에 기재된 하나 이상의 바이오마커를 탐침하도록 고안된 하나 이상의 프라이머를 추가로 포함할 수 있다.

[0542] 본원에 기재된 다양한 국면의 구현예는 또한 하기의 번호를 매긴 문단들 중 임의의 하나에 의해 기술될 수 있다.

[0543] 1. 하기 단계를 포함하는, 우울증이 있는 인간 대상체에 대한 치료 양생법 선택을 위한 검정법:

[0544] (a) 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단된 인간 대상체 유래의 시험 시료를, 둘 이상의 좌의 유전자형 결정에 적합화된 하나 이상의 유전자형 검정에 적용시키는 단계, 여기서 상기 둘 이상의 좌는 하기와 같음:

[0545] i. SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27 (rs1801133로 식별), 여기서 SEQ ID NO. 1

및 SEQ ID NO. 7 는 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0546] ii. SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별), 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 는 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임; 및

[0547] (b) 상기 둘 이상의 좌의 유전자형으로부터 하기로부터 선택되는 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP) 의 존재 여부를 검출하는 단계:

[0548] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 에서의 SNP677;

[0549] ii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 의 SNP2756; 및

[0550] iii. 하나 이상의 SNP677 T 대립형질 및 하나 이상의 SNP2756 G 대립형질의 조합; 및

[0551] 위치 SNP677 에서의 하나 이상의 T 대립형질 또는 위치 SNP2756 에서의 하나 이상의 G 대립형질, 또는 위치 SNP677 에서의 하나 이상의 T 대립형질 및 하나 이상의 G 대립형질의 두가지 모두가 검출되는 경우, 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택하고, 임의로 적용함.

[0552] 2. 단락 1. 에 있어서, SNP677 T 대립형질도 SNP2756 G 대립형질도 검출되지 않는 경우, 엽산-함유 화합물이 부재하는 치료 양생법을 선택하는 검정법.

[0553] 3. 하기 단계를 포함하는, 우울증이 있는 인간 대상체에 대한 치료 양생법 선택을 위한 검정법:

[0554] 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단된 인간 대상체의 시험 시료를, 하기 조건들 중 하나 이상의 존재여부 또는 부재여부를 검출하기 위한 하기 이상의 검정법에 적용하는 단계:

[0555] i. 예정 기준 비율보다 더 적은 s-아데노실 메티오닌 (SAM) 대 s-아데노실 호모시스테인 (SAH) 의 발현 비율;

[0556] ii. 예정 기준 값보다 더 큰 4-히드록시노네날 (4HNE) 의 발현;

[0557] iii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP), 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0558] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0559] v. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0560] 상기 조건들 중 적어도 하나가 존재하는 것으로 검출되면, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택할 것을 권장할 것이며; 상기 조건들 중 어느 것도 존재하지 않는 것으로 검출되면, 엽산-함유 화합물 없는 치료 양생법이 권장됨.

[0561] 4. 내지 3. 중 어느 한 단락에 있어서, 하기 중 하나 이상의 바이오마커의 파라미터를 결정하는 단계를 추가로 포함하는 검정법:

[0562] i. SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27 에서의 SNP 좌 (rs2274976 로 식별)의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0563] ii. SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 에서의 SNP 좌 (rs1801394 로 식별)의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0564] iii. rs1006737 에서의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27)의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 11 은 칼슘 채널,

전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0565] iv. rs1883729 에서의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 12 는 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0566] v. rs7163862 에서의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 13 은 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0567] vi. rs12659 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 14 는 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0568] vii. rs202676 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 15 가 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0569] viii. rs2297291 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서, SEQ ID NO. 16 가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0570] ix. rs1051266 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 17 가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0571] x. rs8007267 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 18 은 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0572] xi. rs7639752 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 19 는 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0573] xii. rs6275 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 20 은 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0574] xiii. rs1079596 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 21 은 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전자형, 여기서) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0575] xiv. rs11240594 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 22 는 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0576] xv. rs4633 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 23 은 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0577] xvi. rs4680 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 24 는 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0578] xvii. rs250682 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서, SEQ ID NO. 25 는 용질 담지체 페밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0579] xviii. rs2277820 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 26 은 포름이미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0580] xix. rs2236225 의 SNP 좌 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 27 은 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0581] xx. 비만 지표 (예를 들어, BMI 값);

[0582] xxi. SAM 및 SAH 의 발현;

[0583] xxiii. 4-HNE 의 발현;

[0584] xxviii. hsCRP; 및 이들의 임의의 조합의 발현.

[0585] 5. 단락 4.에 있어서, 상기 하나 이상의 바이오마커의 예정된 파라미터로부터 하기 중 하나 이상의 조건의 존재여부를 결정하는 단계를 추가로 포함하는 검정법:

[0586] i. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27 에서의 SNP;

- [0587] ii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 에서의 SNP;
- [0588] iii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0589] iv. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0590] v. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0591] vi. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0592] vii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0593] viii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0594] ix. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0595] x. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0596] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0597] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0598] xiii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0599] xiv. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0600] xv. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0601] xvi. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0602] xvii. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0603] xviii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP; 및
- [0604] xix. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 의 SNP;
- [0605] xx. 비만 (예를 들어, 30 kg/m^2 이상의 BMI 값으로 규정됨);
- [0606] xxi. 예정 기준 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH 의 발현 비율;
- [0607] xxii. 예정 기준 값보다 더 큰 4-HNE 의 발현;
- [0608] xxiii. 혈장 시료에서 측정되는 리터 당 약 2.3 mg 을 초과하는 hsCRP 의 발현; 및 이들의 임의의 조합;
- [0609] 하나 이상의 조건이 검출되는 경우, 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택하고 임의로 적용함.
- [0610] 6. 하기 단계를 포함하는, 우울증이 있는 인간 대상체에 대한 치료 양생법 선택을 위한 검정법:
- [0611] (a) 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단된 인간 대상체의 시험 시료를, 하기로부터 선택되는 둘 이상의 바이오마커의 파라미터 결정을 위한 하나 이상의 분석에 적용하는 단계:
- [0612] i. SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0613] ii. rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0614] iii. SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0615] iv. SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 (rs1801394 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형

자형, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

- [0616] v. rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 11 은 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0617] vi. rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 12 는 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0618] vii. rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 13 은 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0619] viii. rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 14 는 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0620] ix. rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 15 는 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (POLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0621] x. rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 16 은 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0622] xi. rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 17 은 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0623] xii. rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 18 은 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0624] xiii. rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 19 는 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0625] xiv. rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 20 은 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0626] xv. rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 21 은 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0627] xvi. rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 22 는 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0628] xvii. rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 23 은 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0629] xviii. rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 24 는 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0630] xix. rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 25 는 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0631] xx. rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 26 은 포름이미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임; 및
- [0632] xi. rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 27 은 메틸렌테트라히드로폴레이트 디하이드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0633] xxii. 비만 지표 (예를 들어, BMI 값);
- [0634] xxiii. SAM 및 SAH 의 발현 수준;
- [0635] xxiv. 4-HNE 의 발현 수준;
- [0636] xxv. hsCRP 의 발현 수준; 및 이들의 임의의 조합;
- [0637] (b) 임의로는 비-인간 기계를 이용하여, 상기 둘 이상의 바이오마커의 파라미터로부터 하기로부터 선택되는 하

나 이상의 조건의 존재여부를 검출하는 단계:

- [0638] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27에서의 SNP;
- [0639] ii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2274976 (SEQ ID NO. 1의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8의 위치 27)에서의 SNP;
- [0640] iii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27에서의 SNP;
- [0641] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10의 위치 27에서의 SNP;
- [0642] v. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11의 위치 27)에서의 SNP;
- [0643] vi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12의 위치 27)에서의 SNP;
- [0644] vii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13의 위치 27)에서의 SNP;
- [0645] viii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14의 위치 27)에서의 SNP;
- [0646] ix. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15의 위치 27)에서의 SNP;
- [0647] x. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16의 위치 27)에서의 SNP;
- [0648] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17의 위치 27)에서의 SNP;
- [0649] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18의 위치 27)에서의 SNP;
- [0650] xiii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19의 위치 27)에서의 SNP;
- [0651] xiv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20의 위치 27)에서의 SNP;
- [0652] xv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21의 위치 27)에서의 SNP;
- [0653] xvi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22의 위치 27)에서의 SNP;
- [0654] xvii. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23의 위치 27)에서의 SNP;
- [0655] xviii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24의 위치 27)에서의 SNP;
- [0656] xix. 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25의 위치 27)에서의 SNP;
- [0657] xx. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26의 위치 27)에서의 SNP;
- [0658] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 26의 위치 1958)에서의 SNP;
- [0659] xxii. 비만 (예를 들어, 30 kg/m^2 이상의 BMI 값으로 규정);
- [0660] xxiii. 예정 기준 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH의 발현 수준 비율;
- [0661] xxiv. 예정 기준 값보다 더 큰 4-HNE의 발현 수준;
- [0662] xxv. 혈장 시료에서 측정되는 혈장의 리터 당 약 2.3 mg를 초과하는 hsCRP의 발현; 및 이들의 임의의 조합,
- [0663] 상기 조건들 중 하나 이상이 검출되는 경우, 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택하고, 임의로 적용함.
- [0664] 7. 내지 6. 중 어느 한 단락에 있어서, 혈장 시료에서 측정되는 경우 예정 기준 비율이 약 2.8인 검정법.
- [0665] 8. 내지 7. 중 어느 한 단락에 있어서, 혈장 시료에서 측정되는 경우 예정 기준 비율이 약 3.0인 검정법.
- [0666] 9. 내지 8. 중 어느 한 단락에 있어서, 혈장 시료에서 측정되는 경우 예정 기준 값이 혈장 리터 당 약 3.0 mg인 검정법.

- [0667] 10. 1. 내지 9. 중 어느 한 단락에 있어서, 예정 기준 값이 혈장 시료에서 측정되어 혈장 리터 당 약 3.2 mg 인 검정법.
- [0668] 11. 1. 내지 10. 중 어느 한 단락에 있어서, 시험 시료가 둘 이상의 조건을 결정하기 위해 분석되는 검정법.
- [0669] 12. 1. 내지 11. 중 어느 한 단락에 있어서, 시험 시료가 셋 이상의 조건을 결정하기 위해 분석되는 검정법.
- [0670] 13. 1. 내지 12. 중 어느 한 단락에 있어서, 시험 시료가 혈액 시료를 포함하는 검정법.
- [0671] 14. 1. 내지 13. 중 어느 한 단락에 있어서, 시험 시료가 뇨 시료를 포함하는 검정법.
- [0672] 15. 1. 내지 14. 중 어느 한 단락에 있어서, 시험 시료가 구강 시료를 포함하는 검정법.
- [0673] 16. 1. 내지 15. 중 어느 한 단락에 있어서, 시험 시료가 타액 시료를 포함하는 검정법.
- [0674] 17. 1. 내지 16. 중 어느 한 단락에 있어서, 유전자형결정이 시험 시료를 임의의 한 SNP 의 측방의 프라이머 셋트를 이용해 증폭하는 단계를 포함하는 검정법.
- [0675] 18. 단락 17.에 있어서, 둘 이상의 SNP 를 증폭하는 프라이머의 둘 이상의 셋트가 멀티플렉스 증폭 검정에 이용되는 검정법.
- [0676] 19. 1. 내지 18. 중 어느 한 단락에 있어서, 시험 시료가 단백질 시료를 포함하며, 단백질 시료를 포함하는 시험 시료가 웨스턴 블랏, 효소 연결 흡광 검정, 질량 분광계, 면역검정, 유세포분석, 면역세포화학 분석, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 분석에 적용되는 검정법.
- [0677] 20. 1. 내지 19. 중 어느 한 단락에 있어서, 치료 양생법이 추가로 항우울제 약물 선택 단계 및 임의적 적용 단계를 추가로 포함하는 검정법.
- [0678] 21. 단락 20.에 있어서, 항우울제가 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 포함하는 검정법.
- [0679] 22. 1. 내지 21. 중 어느 한 단락에 있어서, 우울증이 주요 우울 장애인 검정법.
- [0680] 23. 유효량의 엽산-함유 화합물을 함유하는 조성물을 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험을 가진 것으로 진단되고, 하나 이상의 하기 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP) 또는 그의 조합을 보유하는 것으로 결정된 인간 대상체에 적용하는 단계를 포함하는, 우울증이 있는 인간 대상체의 치료 방법:
- [0681] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라하이드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0682] ii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임.
- [0683] 24. 하기를 포함하는 인간 대상체의 치료 방법:
- [0684] a. 우울증을 갖고 있거나 또는 우울증의 위험이 있는 것으로 진단된 대상체의 생물학적 시료에서 2 개 이상의 좌의 유전자형을 결정하는 단계, 여기서 상기 둘 이상의 좌는 하기와 같음:
- [0685] i. SNP677, 여기서 SNP677 는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에 존재하고, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라하이드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0686] ii. SNP2756, 여기서 SNP2756 는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별) 에 존재하고, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임; 및
- [0687] b. 하기 조건들 중 하나 이상이 검출되는 경우, 유효량의 엽산-함유 화합물을 함유하는 조성물을 포함하는 치료 양생법을 대상체에게 적용하는 단계;
- [0688] i. SNP677 에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질;

- [0689] i.i. SNP2756 에서의 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질; 또는
- [0690] i.ii. SNP677 에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질 및 SNP2756 에서의 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질.
- [0691] 25. 인간 대상체가 하기의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP) 중 임의의 하나 또는 그의 조합을 보유하는 것으로 결정되는 경우 유효량의 엽산-함유 화합물을 항우울제와 병용하여 함유하는 조성물을 인간 대상체에게 적용하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에게 적용되는 항우울제의 유효성 개선 방법:
- [0692] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27 (rs1801133로 식별)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7은 각각 독립적으로 메틸렌테트라하이드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0693] ii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임.
- [0694] 26. 23. 내지 25. 중 어느 한 단락에 있어서, 대상체가 하기 조건들 중 하나 이상 또는 그의 조합을 보유하고 있는 것으로 결정되는 방법:
- [0695] i. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2274976 (SEQ ID NO. 1의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8의 위치 27)에서의 SNP;
- [0696] ii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10의 위치 27에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0697] iii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 11은 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0698] iv. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 12은 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0699] v. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 13은 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0700] vi. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 14는 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0701] vii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 15는 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0702] viii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 16은 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0703] ix. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 17은 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0704] x. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 18은 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0705] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 19는 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0706] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 20은 도파민 수용체 D2 (DRD2)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0707] xiii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 21은 도파민 수용체 D2 (DRD2)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0708] xiv. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22의 위치 27)에서의 SNP, 여기

서 SEQ ID NO. 22 는 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0709] xv. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 23 은 카테콜-0-메틸트랜스페라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0710] xvi. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 24 는 카테콜-0-메틸트랜스페라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0711] xvii. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 25 는 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0712] xviii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 26 은 포름이미노트랜스페라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0713] xix. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 17) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 27 은 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0714] xx. 비만 (예를 들어, 30 kg/m² 이상의 BMI 값으로 규정);

[0715] xxi. 예정 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH 의 발현 비율;

[0716] xxiii. 예정 표준보다 더 큰 4-HNE 의 발현; 및

[0717] xxiv. 혈장 시료에서 측정되는 혈장 리터 당 약 2.3 mg 을 초과하는 hsCRP 의 발현.

[0718] 27. 유효량의 엽산-함유 화합물을 함유하는 조성물을 우울증이 있거나 또는 우울증의 위험을 가진 것으로 진단된 적이 있고, 하기 조건들 중 하나 이상 또는 이들의 조합을 보유하는 것으로 결정된 인간 대상체에게 적용하는 단계를 포함하는, 우울증이 있는 인간 대상체의 치료 방법:

[0719] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0720] ii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0721] iii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0722] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0723] v. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 11 은 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0724] vi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 12 는 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스페라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0725] vii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 13 은 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0726] viii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 14 는 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0727] ix. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서

SEQ ID NO. 15 는 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0728] x. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 16 은 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0729] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 17 은 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0730] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 18 은 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0731] xiii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 19 는 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0732] xiv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 20 은 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0733] xv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 21 은 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0734] xvi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 22 는 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0735] xvii. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 23 은 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0736] xviii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 24 는 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0737] xix. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 25 는 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0738] xx. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 26 은 포름이미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0739] xxi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 27 은 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로케나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0740] xxii. 비만 (예를 들어, 30 kg/m² 이상의 BMI 값으로 규정);

[0741] xxiii. 예정 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH 의 발현 비율;

[0742] xxiv. 예정 표준보다 더 큰 4-HNE 의 발현; 및

[0743] xxv. 혈장 시료에서 측정된 혈장 리터 당 약 2.3 mg 을 초과하는 hsCRP 의 발현 수준.

[0744] 28. 인간 대상체 유래의 생물학적 시료에서 하기 조건들 중 하나 이상을 검출하는 단계 및 이들 중 임의의 것이 존재하는 경우, 인간 대상체에게 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 적용하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 우울증 치료 방법으로서, 상기 하나 이상의 조건이 하기로부터 선택되는 방법:

[0745] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP;

[0746] ii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0747] iii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 에서의 SNP;

[0748] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27

에서의 SNP;

[0749] v. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0750] vi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0751] vii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0752] viii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0753] ix. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0754] x. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0755] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0756] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0757] xiii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0758] xiv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0759] xv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0760] xvi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0761] xvii. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0762] xviii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0763] xix. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0764] xx. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP;

[0765] xxi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 26 의 위치 1958) 에서의 SNP;

[0766] xxii. 비만 (예를 들어, 30 kg/m^2 이상의 BMI 값으로 규정);

[0767] xxiii. 예정 기준 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH 의 발현 수준 비율;

[0768] xxiv. 예정 기준 값보다 더 큰 4-HNE 의 발현 수준;

[0769] xxv. 혈장 시료에서 측정되는 혈장 리터 당 약 2.3 mg 을 초과하는 hsCRP 의 발현; 및 이들의 임의의 조합.

[0770] 29. 23. 내지 28. 중 어느 한 단락에 있어서, 대상체가 둘 이상의 조건을 보유하는 것으로 추가로 결정되는 방법.

[0771] 30. 23. 내지 29. 중 어느 한 단락에 있어서, 엽산-함유 화합물의 유효량이 1 일마다 체중 kg 에 대해 약 0.1 내지 약 1 mg 의 범위인 방법.

[0772] 31. 23. 내지 30. 중 어느 한 단락에 있어서, 엽산-함유 화합물의 유효량이 약 7.5 mg/일 내지 약 50 mg/일의 범위인 방법.

[0773] 32. 23. 내지 31. 중 어느 한 단락에 있어서, 엽산-함유 화합물의 유효량이 약 15 mg/일인 방법.

[0774] 33. 23. 내지 32. 중 어느 한 단락에 있어서, 엽산-함유 화합물의 유효량이 단일한 1 일 적용량으로 적용되는 방법.

[0775] 34. 23. 내지 33. 중 어느 한 단락에 있어서, 엽산-함유 화합물의 유효량이 1 일분을 1 회 초과되도록 나눈 적용량으로 나누어 적용되는 방법.

[0776] 35. 23. 내지 34. 중 어느 한 단락에 있어서, 적용이 경구적용인 방법.

[0777] 36. 23. 내지 35. 중 어느 한 단락에 있어서, 조성물이 조성물 적용시 약 3 내지 6 시간 이상의 기간에 걸쳐 엽산-함유 화합물의 적어도 일부분을 방출하도록 제형화되고, 상기 방출은 임의로는 정상-상태 (steady-state release) 방출인 방법.

[0778] 37. 23. 내지 36. 중 어느 한 단락에 있어서, 엽산-함유 화합물과 병용하여 항우울제를 선택는 단계 및 임

의로 적용하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0779] 38. 단락 37.에 있어서, 항우울제가 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 포함하는 방법.

[0780] 39. 단락 38.에 있어서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제가 플루옥세틴, 시탈로프람, 파록세틴, 에스시탈로프람, 세르트랄린 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

[0781] 40. 23. 내지 39. 중 어느 한 단락에 있어서, 우울증이 있는 것으로 진단된 대상체가 하나 이상의 항우울제 단일요법에 대해 내성인 방법.

[0782] 41. 23. 내지 40. 중 어느 한 단락에 있어서, 우울증이 주요 우울 장애인 방법.

[0783] 42. 23. 내지 41. 중 어느 한 단락에 있어서, 시험 시료가 구강 시료를 포함하는 방법.

[0784] 43. 23. 내지 42. 중 어느 한 단락에 있어서, 시험 시료가 타액 시료를 포함하는 방법.

[0785] 44. 23. 내지 43. 중 어느 한 단락에 있어서, 시험 시료가 혈액 시료를 포함하는 방법.

[0786] 45. 23. 내지 44. 중 어느 한 단락에 있어서, 시험 시료가 뇨 시료를 포함하는 방법.

[0787] 46. 하기를 포함하는, 하나 이상의 대상체로부터 수득된 하나 이상의 시험 시료 유래의 데이터를 수득하기 위한 컴퓨터 시스템:

[0788] (a) 상기 하나 이상의 시험 시료를 수용하여 상기 하나 이상의 시험 시료 상에서 하나 이상의 분석을 실시하여 하기 조건들 중 하나 이상 또는 그의 조합의 존재여부 또는 부재여부를 결정하도록 구성된 하나 이상의 결정 모듈:

[0789] i. 예정 기준 비율보다 더 작은 s-아데노실 메티오닌 (SAM) 대 s-아데노실 호모시스테인 (SAH) 의 발현 비율;

[0790] ii. 예정 기준 값보다 더 큰 4-히드록시노네날 (4HNE) 의 발현;

[0791] iii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27 (rs1801133로 식별)에서의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP), 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7은 각각 독립적으로 메틸렌트라하드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0792] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0793] v. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10의 위치 27에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0794] (b) 상기 결정 모듈로부터의 데이터 출력물을 저장하도록 구성된 하나 이상의 저장 장치; 및

[0795] (d) 부분적으로는 상기 결정 모듈로부터의 데이터 출력물을 기반으로 콘텐츠를 디스플레이하기 위한 하나 이상의 디스플레이 모듈, 여기서 상기 콘텐츠는 이들 조건들 중 하나 이상의 존재여부 및 임의로는 이들 조건들 중 임의의 하나의 부재여부를 표시하는 신호 또는 이들 신호 전부의 부재함을 표시하는 신호를 포함함.

[0796] 47. 단락 46.에 있어서, 상기 결정 모듈은 상기 하나 이상의 시험 시료를 분석하여 둘 이상의 조건의 존재여부 또는 부재여부를 결정하도록 구성되어 있는 컴퓨터 시스템.

[0797] 48. 또는 47. 단락에 있어서, 상기 결정 모듈이 상기 결정 모듈 유래의 상기 데이터 출력물을 상기 저장 장치에 저장된 기준 데이터와 비교하도록 적합화된 비교 모듈을 추가로 포함하는 컴퓨터 시스템.

[0798] 49. 하기를 포함하는, 하나 이상의 대상체로부터 수득된 하나 이상의 시료로부터 데이터를 수득하기 위한 컴퓨터 시스템:

[0799] (a) 상기 하나 이상의 시험 시료를 수용하여 상기 하나 이상의 시험 시료 상에서 하나 이상의 유전자형 분석을 실시하여, 둘 이상의 좌의 유전자형을 결정하도록 구성된 결정 모듈, 여기서 상기 둘 이상의 좌는 하기를 포함함:

[0800] (i) SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27 (rs1801133로 식별), 여기서 SEQ ID NO. 1 및

SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

- [0801] (ii) SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별), 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0802] (iii) 임의로는, SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 (rs1801394 로 식별), 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0803] (b) 상기 결정 모듈 유래의 출력 데이터를 저장하도록 구성된 저장 장치;
- [0804] (c) 출력물로부터 하기로부터 선택되는 하나 이상의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP) 의 존재 여부를 결정하도록 하는 특이적으로-프로그래밍된 지시사항을 포함하는 컴퓨터 모듈;
- [0805] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 에서의 SNP;
- [0806] ii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 에서의 SNP; 및
- [0807] iii. 임의로는, 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 에서의 SNP.
- [0808] (d) 부분적으로는 상기 전산 모듈로부터의 데이터 출력을 근거로 하여 콘텐츠를 디스플레이하기 위한 디스플레이 모듈, 여기서 상기 콘텐츠는 하나 이상의 이들 SNP 의 존재여부 및 임의로는 이들 SNP 중 임의의 하나의 부재여부를 표시하는 신호, 또는 이들 SNP 전부의 부재함을 표시하는 신호를 포함함.
- [0809] 50. 46. 내지 49. 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 결정이 추가로 하기 바이오마커들 중 하나 이상 또는 이들의 임의의 조합의 파라미터를 결정하는 컴퓨터 시스템:
- [0810] i. rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0811] ii. rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 11 이 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0812] iii. rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 12 가 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0813] iv. rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 13 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0814] v. rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 14 가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0815] vi. rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 15 가 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0816] vii. rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 16 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0817] viii. rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 17 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0818] ix. rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 18 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분) 임;
- [0819] x. rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 19 가 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

- [0820] xi. rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 20 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분) 임;
- [0821] xii. rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 21 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0822] xiii. rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 22 가 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0823] xiv. rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 23 이 카테콜-0-메틸트랜스페라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0824] xv. rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 24 가 카테콜-0-메틸트랜스페라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0825] xvi. rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 25 가 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 맴버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0826] xvii. rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 26 이 포름이미노트랜스페라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임; 및
- [0827] xviii. rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 27 이 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로계나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0828] xix. 비만 지표 (예를 들어, BMI 값);
- [0829] xx. SAM 및 SAH 의 발현 수준;
- [0830] xxi. 4-HNE 의 발현 수준;
- [0831] xxii. hsCRP 의 발현 수준.
- [0832] 51. 단락 50.에 있어서, 상기 전산 모듈이 하기 조건 및 그의 조합들 중 하나 이상의 존재여부를 결정하도록 추가로 적합화되어 있는 컴퓨터 시스템:
- [0833] i. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0834] ii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0835] iii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0836] iv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0837] v. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0838] vi. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0839] vii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0840] viii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0841] ix. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0842] x. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0843] xi. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0844] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0845] xiii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0846] xiv. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0847] xv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0848] xvi. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP;

- [0849] xvii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0850] xviii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0851] xix. 비만 (예를 들어, 30 kg/m^2 이상의 BMI 값으로 규정);
- [0852] xx. 예정 기준 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH 의 발현 수준 비율;
- [0853] xxi. 예정 기준 값보다 더 큰 4-HNE 의 발현 수준;
- [0854] xxii. 혈장 시료에서 측정되는 혈장 리터 당 약 2.3 mg 을 초과하는 hsCRP 의 발현.
- [0855] 52. 하기를 포함하는, 하나 이상의 대상체로부터 수득되는 하나 이상의 시험 시료로부터 데이터를 수득하기 위한 컴퓨터 시스템:
- [0856] (a) 상기 하나 이상의 시험 시료를 수용하여 상기 하나 이상의 시험 시료 상에서 하나 이상의 분석을 실시하여 둘 이상의 바이오마커의 파라미터를 결정하도록 구성된 결정 모듈, 여기서 상기 둘 이상의 바이오마커의 파라미터는 하기로부터 선택됨:
- [0857] i. SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP) 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로 폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0858] ii. rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로 폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0859] iii. SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별) 에서의 SNP 좌에서의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0860] iv. SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 (rs1801394 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0861] v. rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 11 이 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0862] vi. rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 12 가 DNA (싸이토 신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0863] vii. rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 13 이 GTP 시클로 히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0864] viii. rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 14 가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0865] ix. rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 15 가 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0866] x. rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 16 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0867] xi. rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 17 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0868] xii. rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 18 이 GTP 시클로 히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0869] xiii. rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 19 가 콜린-포스 폐이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

- [0870] xiv. rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 20 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0871] xv. rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 21 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0872] xvi. rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 22 가 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0873] xvii. rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 23 이 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0874] xviii. rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 24 가 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0875] xix. rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 25 가 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0876] xx. rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 26 이 포름아미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0877] xxi. rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 27 이 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0878] xxiii. SAM 및 SAH 의 발현;
- [0879] xxiv. 4-HNE 의 발현;
- [0880] xxv. hsCRP 의 발현; 및 이들의 임의의 조합.
- [0881] (b) 상기 결정 모듈 유래의 출력 데이터를 저장하도록 구성된 저장 장치;
- [0882] (c) 출력 데이터로부터 하기 중 하나 이상의 조건의 존재 여부를 결정하기 위한 특이적으로-프로그래밍된 지시 사항을 포함하는 전산 모듈;
- [0883] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 에서의 SNP;
- [0884] ii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0885] iii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 에서의 SNP;
- [0886] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 에서의 SNP;
- [0887] v. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0888] vi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0889] vii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0890] viii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0891] ix. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0892] x. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0893] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0894] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0895] xiii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP;

- [0896] xiv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0897] xv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0898] xvi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0899] xvii. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0900] xviii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0901] xix. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0902] xx. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP; 및
- [0903] xxi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [0904] xxii. 예정 기준 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH 의 발현 비율;
- [0905] xxiii. 예정 기준 값보다 더 큰 4-HNE 의 발현;
- [0906] xxiv. 혈장 시료에서 측정되는 혈장 리터 당 약 2.3 mg 을 초과하는 hsCRP 의 발현; 및 이들의 임의의 조합.
- [0907] (d) 부분적으로는 상기 전산 모듈로부터의 데이터 출력을 근거로 하여 콘텐츠를 디스플레이하기 위한 디스플레이 모듈, 여기서 콘텐츠는 하나 이상의 조건의 존재 여부 및 임의로는 임의의 한 조건의 부재여부를 표시하는 신호, 또는 모든 조건이 부재함을 표시하는 신호를 포함함.
- [0908] 53. 46. 내지 52. 중 어느 한 단락에 있어서, 예정 기준 비율이 혈장 시료에서 측정되어 약 3.0 인 컴퓨터 시스템.
- [0909] 54. 46. 내지 53. 중 어느 한 단락에 있어서, 예정 기준 비율이 혈장 시료에서 측정되어 약 2.8 인 컴퓨터 시스템.
- [0910] 55. 46. 내지 54. 중 어느 한 단락에 있어서, 예정 기준 값이 혈장 시료에서 측정되어 리터 당 약 3.0 mg 인 컴퓨터 시스템.
- [0911] 56. 46. 내지 55. 중 어느 한 단락에 있어서, 예정 기준 값이 혈장 시료에서 측정되어 리터 당 약 3.2 mg 인 컴퓨터 시스템.
- [0912] 57. 46. 내지 56. 중 어느 한 단락에 있어서, 결정 모듈이 3 개 이상의 바이오마커의 파라미터를 결정하도록 구성되어 있는 컴퓨터 시스템.
- [0913] 58. 46. 내지 57. 중 어느 한 단락에 있어서, 전산 모듈이 둘 이상의 조건의 존재여부를 결정하도록 구성되어 있는 컴퓨터 시스템.
- [0914] 59. 46. 내지 58. 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 전산 모듈이 상기 결정 모듈 유래의 상기 출력 데이터를 상기 저장 장치 상의 기준 데이터와 비교하도록 적합화된 비교 모듈을 추가로 포함하는 컴퓨터 시스템.
- [0915] 60. 46. 내지 59. 중 어느 한 단락에 있어서, 저장 장치가 상기 하나 이상의 대상체의 신체 정보를 저장하도록 추가로 구성되어 있는 컴퓨터 시스템.
- [0916] 61. 단락 60.에 있어서, 신체 정보가 상기 하나 이상의 대상체의 비만 지표 (예를 들어, BMI) 를 포함하는 컴퓨터 시스템.
- [0917] 62. 46. 내지 61. 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 디스플레이 모듈에 디스플레이되는 콘텐츠가 추가로 대상체가 비만인지 여부를 표시하는 비만 지표 (예를 들어, BMI 값) 또는 신호 (예를 들어, 규정된 30 kg/m^2 이상의 BMI 값이 되는지 여부) 를 추가로 포함하는 컴퓨터 시스템.
- [0918] 63. 46. 내지 62. 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 디스플레이 모듈 상에 디스플레이되는 콘텐츠가 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 수용할 것을 권고받을 대상체를 표시하는 신호, 또는 엽산-함유 화합물이 없는 대안적인 치료 양생법을 수용할 것을 권고받을 대상체를 표시하는 신호를 추가로 포함하는 컴퓨터 시스템.
- [0919] 64. 46. 내지 63. 중 어느 한 단락에 있어서, 우울증이 주요 우울 장애인 컴퓨터 시스템.
- [0920] 65. 컴퓨터 상에서 방법을 실행하기 위한 소프트웨어 모듈을 정의하기 위해 그곳에 기록되는 컴퓨터 가독

지시사항을 탑재한 컴퓨터 가독 매체로서, 상기 컴퓨터 가독 저장 매체가 하기를 포함하는 컴퓨터 가독 매체:

[0921] (a) 저장 장치에 저장된 데이터를 기준 데이터와 비교하여 비교 결과를 제공하는 지시사항, 여기서 비교는 하기 조건들 중 하나 이상 또는 그의 임의의 조합의 존재여부 또는 부재여부의 식별을 포함함:

[0922] i. 예정 기준 비율보다 더 작은 s-아데노실 메티오닌 (SAM) 대 s-아데노실 호모시스테인 (SAH) 의 발현 비율;

[0923] ii. 예전 기준 값보다 더 큰 4-히드록시노네날 (4HNE) 의 발현;

[0924] iii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27 (rs1801133로 식별)에서의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP), 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7은 각각 독립적으로 메틸렌테트라하이드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0925] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0926] v. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10의 위치 27에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0927] (b) 부분적으로는 상기 결정 모듈로부터의 데이터 출력값을 기반으로 콘텐츠를 디스플레이하기 위한 지시사항, 여기서 콘텐츠는 하나 이상의 조건의 존재 여부 및 임의로는 임의의 한 조건의 부재여부를 표시하는 신호, 또는 모든 조건이 부재함을 표시하는 신호.

[0928] 66. 컴퓨터에서 방법을 실행할 소프트웨어 모듈을 정의하기 위해 그곳에 기록되는 컴퓨터 가독 지시사항을 탑재한 컴퓨터 가독 매체로서, 상기 컴퓨터 가독 저장 매체가 하기를 포함하는 컴퓨터 가독 매체:

[0929] (a) 저장 장치에 저장된 데이터를 기준 데이터와 비교하여 비교 결과를 제공하기 위한 지시사항, 여기서 비교는 하기 조건들 중 하나 이상의 존재여부 또는 부재여부를 식별함:

[0930] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27 (rs1801133로 식별)에서의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP), 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7은 각각 독립적으로 메틸렌테트라하이드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0931] ii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0932] (b) 상기 결정 모듈로부터의 데이터 출력물을 기반으로 하여 콘텐츠를 디스플레이하기 위한 지시사항, 여기서 콘텐츠는 하나 이상의 조건의 존재 여부 및 임의로는 임의의 한 조건의 부재여부를 표시하는 신호, 또는 모든 조건이 부재함을 표시하는 신호를 포함함.

[0933] 67. 65. 또는 66. 단락에 있어서, 하기 중 하나 이상의 조건 또는 이들의 임의의 조합의 존재여부 또는 부재여부를 식별하는 지시사항을 추가로 포함하는 컴퓨터 가독 매체:

[0934] i. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2274976 (SEQ ID NO. 1의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8은 각각 독립적으로 메틸렌테트라하이드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0935] ii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10의 위치 27에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0936] iii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 11이 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0937] iv. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12의 위치 27)에서의 SNP, 여기서

SEQ ID NO. 12 가 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스페라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0938] v. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 13 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 퍼드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0939] vi. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 14 가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0940] vii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 15 가 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0941] viii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 16 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0942] ix. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 17 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0943] x. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 18 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0944] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 19 가 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스페라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0945] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 20 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0946] xiii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 21 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0947] xiv. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 22 가 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0948] xv. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 23 이 카테콜-0-메틸트랜스페라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0949] xvi. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 24 가 카테콜-0-메틸트랜스페라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0950] xvii. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 25 가 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 맴버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0951] xviii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 26 이 포름이미노트랜스페라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0952] xix. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 27 이 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0953] xx. 비만 (예를 들어, 30 kg/m^2 이상의 BMI 값으로 규정);

[0954] xxi. 예정 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH 의 발현 비율;

[0955] xxii. 예정 표준보다 더 큰 4-HNE 의 발현; 및

[0956] xxiii. 혈장 시료에서 측정되는 혈장 리터 당 약 2.3 mg 을 초과하는 hsCRP 의 발현.

[0957] 68. 컴퓨터 상에서 방법의 실행을 위한 소프트웨어 모듈을 정의하는 그곳에 기록되는 컴퓨터 가독 지시사항을 탑재한 컴퓨터 가독 매체로서, 상기 컴퓨터 가독 저장 매체가 하기를 포함하는 컴퓨터 가독 매체:

[0958] (a) 저장 장치에 저장된 데이터를 기준 데이터와 비교하기 위한 지시사항, 여기서 상기 비교는 하기 조건들 중 하나 이상의 존재여부 또는 부재유부를 식별함:

- [0959] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7의 위치 27 (rs1801133로 식별)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0960] ii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2274976 (SEQ ID NO. 1의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0961] iii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9의 위치 27에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0962] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10의 위치 27에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0963] v. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 11이 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0964] vi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 12가 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0965] vii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 13이 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0966] viii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 14가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0967] ix. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 15가 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0968] x. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 16이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0969] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 17이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0970] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 18이 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0971] xiii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 19가 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0972] xiv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 20이 도파민 수용체 D2 (DRD2)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0973] xv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 21이 도파민 수용체 D2 (DRD2)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0974] xvi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 22가 도파민 수용체 D2 (DRD2)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0975] xvii. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 23이 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0976] xviii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 24가 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0977] xix. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 25가 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3)의 유전체 핵산

서열의 일부분임;

[0978] xx. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 26 이 포름이미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0979] xxi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 27 이 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로케나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0980] xxii. 비만 (예를 들어, 30 kg/m² 이상의 BMI 값으로 규정);

[0981] xxiii. 예정 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH 의 발현 비율;

[0982] xxiv. 예정 표준보다 더 큰 4-HNE 의 발현;

[0983] xxv. 혈장 시료에서 측정되는 혈장 리터 당 약 2.3 mg 을 초과하는 hsCRP 의 발현; 및 이들의 임의의 조합; 및

[0984] (b) 부분적으로 상기 결정 모듈로부터의 데이터 출력물을 기반으로 하여 콘텐츠를 디스플레이하기 위한 지시사항, 여기서 콘텐츠는 하나 이상의 조건의 존재 여부 및 임의로는 임의의 한 조건의 부재여부를 표시하는 신호, 또는 모든 조건이 부재함을 표시하는 신호임.

[0985] 69. 단락 68. 에 있어서, 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 수용할 것을 권고받는 대상체를 표시하는 신호, 또는 엽산-함유 화합물이 없는 대안적인 치료 양생법을 수용할 것을 권고받는 대상체를 표시하는 신호를 디스플레이하는 지시사항을 추가로 포함하는 컴퓨터 가독 매체.

[0986] 70. 내지 69. 중 어느 한 단락에 있어서, 우울증이 주요 우울 장애인 컴퓨터 가독 매체.

[0987] 71. 하기를 포함하는 키트:

[0988] - 30 개 이하의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP) 을 추궁할 여러 올리고뉴클레오티드 프로브가 부착되어 있는 올리고뉴클레오티드 어레이, 여기서 상기 SNP 는 둘 이상의 하기 SNP 또는 이들의 임의의 조합을 포함함:

[0989] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0990] ii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0991] iii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0992] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0993] v. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 11 이 칼슘 채널, 전암-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0994] vi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 12 가 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0995] vii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 13 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[0996] viii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 14 가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

- [0997] ix. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 15 가 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0998] x. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 16 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [0999] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 17 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1000] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 18 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1001] xiii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 19 가 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1002] xiv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 20 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1003] xv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 21 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1004] xvi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 22 가 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1005] xvii. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 23 이 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1006] xviii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 24 가 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1007] xix. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 25 가 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1008] xx. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 26 이 포름이미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임; 및
- [1009] xxi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 27 이 메틸렌테트라히드로폴레이트 디하이드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임; 및
- [1010] 대상체의 시험 시료로부터 유도된 뉴클레오티드 문자에 컨쥬케이션될 검출가능한 표지를 포함하는 임의의 용기; 및
- [1011] 하나 이상의 시약.
- [1012] 72. 하기를 포함하는 키트:
- [1013] - 5 개 이하의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP) 을 추궁하는 여러 올리노뉴클레오티드 프로브가 부착되어 있는 올리고뉴클레오티드 어레이, 상기 SNP 는 하기를 포함함:
- [1014] (i) SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1015] (ii) SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1016] - 대상체 유래의 시험 시료로부터 유도된 뉴클레오티드에 컨쥬케이션될 검출가능한 표지를 포함하는 임의의 용기

기; 및

- 하나 이상의 시약.

[1018] 73. 또는 72. 단락에 있어서, 하나 이상의 시약이 제한 효소, 뉴클레오티드 분자에 컨쥬게이션되는 범용 어댑터, 세척제 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 키트.

[1019] 74. 내지 73. 중 어느 한 단락에 있어서, 검출가능한 표지가 형광 분자를 포함하는 키트.

[1020] 75. 하기를 포함하는 키트:

[1021] - 30 개 이하의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP) 의 하나 이상의 대립형질에 결합하는 여러 올리고뉴클레오티드 프라이머, 여기서 SNP 의 특정 대립형질에 결합하는 각각의 올리고뉴클레오티드 프라이머의 서브셋트는 구분 가능한 리포터로 표지되며, 상기 SNP 는 둘 이상의 하기 SNP 또는 이들의 임의의 조합을 포함함:

[1022] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP), 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1023] ii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1024] iii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1025] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1026] v. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 11 이 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1027] vi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 12 가 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1028] vii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 13 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1029] viii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 14 가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1030] ix. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 15 가 폴레이트 헤드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1031] x. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 16 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1032] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 17 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1033] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 18 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1034] xiii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 19 가 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1035] xiv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 20 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

- [1036] xv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 21 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1037] xvi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 22 가 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1038] xvii. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 23 이 카테콜-0-메틸트랜스페라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1039] xviii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 24 가 카테콜-0-메틸트랜스페라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1040] xix. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 25 가 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1041] xx. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 26 이 포름이미노트랜스페라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1042] xxi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 27 이 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로케나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1043] - 하나 이상의 시약.
- [1044] 76. 하기를 포함하는 키트:
- [1045] - 5 개 이하의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP) 의 하나 이상의 대립형질에 결합하는 여러 올리고뉴클레오티드 프라이머, 여기서 SNP 의 특정 대립형질에 결합하는 올리고뉴클레오티드 프라이머의 각 서브셋트는 구분 가능한 리포터로 표지되며, 여기서 상기 SNP 는 하기 SNP 를 포함함:
- [1046] (i) 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1047] (ii) 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1048] - 하나 이상의 시약.
- [1049] 77. 75. 또는 76. 단락에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 자유 뉴클레오티드 염기, 폴리머라아제, 또는 이들 두가지 모두를 포함하는 키트.
- [1050] 78. 하기를 포함하는, 우울증이 있는 대상체를 위한 치료 양생법 선택을 위한 키트:
- [1051] - 우울증을 갖고 있거나 또는 우울증의 위험을 갖고 있는 것으로 진단된 인간 대상체의 시험 시료에서 하기 SNP 의 존재여부 또는 부재여부를 결정하는 하나 이상의 시약:
- [1052] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 단일 뉴클레오티드 다형현상 (SNP), 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1053] ii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1054] - 1. 내지 69. 중 어느 한 단락의 검정법, 70. 내지 129. 중 어느 한 단락의 방법, 또는 130. 내지 171. 중 어느 한 단락의 시스템, 또는 이들의 임의의 조합에 이용하기 위한 지시사항.
- [1055] 79. 단락 78. 에 있어서, 상기 SNP 가 하기 중 하나 또는 임의의 조합을 추가로 포함하는 키트:

- [1056] i. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2274976 (SEQ ID NO. 1의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8의 위치 27) 에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 9은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1057] ii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10의 위치 27에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1058] iii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 11이 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1059] iv. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 12가 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1060] v. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 13이 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1061] vi. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 14가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1062] vii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 15가 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1063] viii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 16이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1064] ix. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 17이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1065] x. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 18이 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1066] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 19가 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1067] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 20이 도파민 수용체 D2 (DRD2)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1068] xiii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 21이 도파민 수용체 D2 (DRD2)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1069] xiv. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 22가 도파민 수용체 D2 (DRD2)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1070] xv. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 23이 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1071] xvi. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 24가 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1072] xvii. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 25가 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1073] xviii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 26이 포름이미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제 (FTCD)의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1074] xix. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 27의 위치 27)에서의 SNP, 여기서 SEQ ID NO. 27이 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1)의 유전체 핵산 서열의 일부분임.

- [1075] 80. SAM, SAH, 4-HNE 및 hsCRP 로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 단백질-기재의 결합 부분이 부착되어 있는 고체 기판 지지체를 추가로 포함하는 키트.
- [1076] 81. 단락 80.에 있어서, 단백질-기재 결합 부분이 항체를 포함하는 키트.
- [1077] 82. 80. 또는 81. 단락에 있어서, 고체 기판 지지체가 ELISA 용 마이크로역가 플레이트인 키트.
- [1078] 83. 80. 또는 81. 단락에 있어서, 고체 기판 지지체가 딥스틱 (dipstick) 인 키트.
- [1079] 84. 80. 또는 81. 단락에 있어서, 고체 기판 지지체가 자석 비드를 포함하는 키트.
- [1080] 85. 71. 내지 84. 중 어느 한 단락에 있어서, SAM, SAH, 4-HNE, 및 hsCRP 로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이오마커를 탐침하도록 고안된 하나 이상의 프라이머를 추가로 포함하는 키트.
- [1081] 86. 71. 내지 85. 중 어느 한 단락에 있어서, 우울증이 주요 우울 장애인 키트.
- [1082] 87. 하기 단계를 포함하는 우울증이 있는 인간 대상체에 대한 치료 양생법의 선택 방법:
- [1083] a. 우울증이 있는 것으로 진단된 인간 대상체 유래의 시험 시료를 수득하는 단계;
- [1084] b. 시험 시료를 둘 이상의 바이오마커의 파라미터를 결정하는 하나 이상의 분석에 적용하는 단계, 여기서 상기 둘 이상의 바이오마커의 파라미터는 하기로부터 선택됨:
- [1085] i. SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1086] ii. rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1087] iii. SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별) 에서의 SNP 좌에서의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1088] iv. SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 (rs1801394 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1089] v. rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 11 이 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1090] vi. rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 12 가 DNA (싸이토 신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1091] vii. rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 13 이 GTP 시클로 히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1092] viii. rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 14 가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1093] ix. rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 15 가 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1094] x. rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 16 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1095] xi. rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 17 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1096] xii. rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 18 이 GTP 시클로 히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

- [1097] xiii. rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 19 가 콜린-포스 페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1098] xiv. rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 20 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1099] xv. rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 21 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1100] xvi. rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 22 가 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1101] xvii. rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 23 이 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1102] xviii. rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 24 가 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1103] xix. rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 25 가 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1104] xx. rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 26 이 포름이미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1105] xxii. rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 27 이 메틸렌테트라하이드로폴레이트 디하이드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1106] xxiii. SAM 및 SAH 의 발현;
- [1107] xxiv. 4-HNE 의 발현;
- [1108] xxv. hsCRP 의 발현; 및 이들의 임의의 조합; 및
- [1109] c. 상기 둘 이상의 바이오마커의 파라미터로부터 하기로부터 선택되는 하나 이상의 조건의 존재여부를 결정하는 단계:
- [1110] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 에서의 SNP;
- [1111] ii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1112] iii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 에서의 SNP;
- [1113] iv. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 에서의 SNP;
- [1114] v. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1115] vi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1116] vii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1117] viii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1118] ix. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1119] x. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1120] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1121] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1122] xiii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP;

- [1123] xiv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1124] xv. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1125] xvi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1126] xvii. 하나 이상의 쌔이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1127] xviii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1128] xix. 하나 이상의 쌔이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1129] xx. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP; 및
- [1130] xxi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP;
- [1131] xxii. 예정 기준 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH 의 발현 비율;
- [1132] xxiii. 예정 기준 값보다 더 큰 4-HNE 의 발현;
- [1133] xxiv. 혈장 시료에서 측정되는 혈장 리터 당 약 2.3 mg 을 초과하는 hsCRP 의 발현; 및 이들의 임의의 조합;
- [1134] d. 상기 조건 중 하나 이상이 시험 시료로부터 검출되는지 여부를 제공하는 결과 출력물을 제공하고, 하나 이상의 조건이 검출되는 경우, 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택하고 임의로는 인간 대상체에 적용하는 단계.
- [1135] 88. 하기 단계를 포함하는 대상체를 위한 치료 양생법의 선택 방법:
- [1136] a. 우울증이 있는 것으로 진단된 인간 대상체로부터 시험 시료를 수득하는 단계;
- [1137] b. 시험 시료를 둘 이상의 바이오마커의 파라미터를 결정할 하나 이상의 분석에 적용하는 단계, 여기서 상기 둘 이상의 바이오마커의 파라미터는 하기를 포함함:
- [1138] i. SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1139] ii. SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별) 에서의 SNP 좌에서의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1140] c. 상기 둘 이상의 바이오마커의 결정된 파라미터로부터, 하기 중 하나 이상의 조건 또는 이들의 조합의 존재여부를 결정하는 단계:
- [1141] i. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 에서의 SNP;
- [1142] ii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 에서의 SNP;
- [1143] d. 상기 조건의 하나 이상이 시험 시료로부터 검출되는지 여부를 제시하는 결과 출력물을 제공하고, 하나 이상의 조건 또는 두가지가 모두 검출되는 경우, 유효량의 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료 양생법을 선택하고, 임의로는 인간 대상체에 적용하는 단계.
- [1144] 89. 단락 88.에 있어서, 시험 시료를 하기 바이오마커들 중 하나 이상의 파라미터 결정 또는 이들의 조합에 추가로 적용하는 방법:
- [1145] i. rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1146] ii. SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 (rs1801394 로 식별) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1147] iii. rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 11 이 칼슘 채널,

전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1148] iv. rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 12 가 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1149] v. rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 13 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1150] vi. rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 14 가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1151] vii. rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 15 가 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1152] viii. rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 16 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1153] ix. rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 17 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1154] x. rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 18 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1155] xi. rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 19 가 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1156] xii. rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 20 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1157] xiii. rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 21 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1158] xiv. rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 22 가 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1159] xv. rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 23 이 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1160] xvi. rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 24 가 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1161] xvii. rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 25 가 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1162] xviii. rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 26 이 포름이미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1163] xix. rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP 좌의 유전자형, 여기서 SEQ ID NO. 27 이 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1164] xx. SAM 및 SAH 의 발현;

[1165] xxii. 4-HNE 의 발현; 및

[1166] xxiii. hsCRP 의 발현.

[1167] 90. 단락 89.에 있어서, 하기 조건들 중 하나 또는 이들의 임의의 조합의 존재여부를 결정하는 단계를 추가로 포함하는 방법:

[1168] i. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1169] ii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27

에서의 SNP;

[1170] iii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1171] iv. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1172] v. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1173] vi. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1174] vii. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1175] viii. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1176] ix. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1177] x. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1178] xi. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1179] xii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1180] xiii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1181] xiv. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1182] xv. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1183] xvi. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1184] xvii. 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질을 포함하는 rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1185] xviii. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하는 rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27) 에서의 SNP; 및

[1186] xix. 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질을 포함하는 rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27) 에서의 SNP;

[1187] xx. 예정 기준 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH 의 발현 비율;

[1188] xxi. 예정 기준 값보다 더 큰 4-HNE 의 발현; 및

[1189] xxii. 혈장 시료에서 측정되는 혈장 리터 당 약 2.3 mg 을 초과하는 hsCRP 의 발현.

[1190] 91. 87. 내지 90. 중 어느 한 단락에 있어서, 예정 기준 값이 혈장 시료에서 측정되어 리터 당 약 3.0 mg 인 방법.

[1191] 92. 87. 내지 91. 중 어느 한 단락에 있어서, 예정 기준 값이 혈장 시료에서 측정되어 리터 당 약 3.2 mg 인 방법.

[1192] 93. 87. 내지 92. 중 어느 한 단락에 있어서, 단계 (b) 가 시료를 포장하여 시험 기관에 운송하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[1193] 94. 단락 93.에 있어서, 시험 기관이 3 차 CLIA 인증 서비스 제공기관인 방법.

[1194] 95. 87. 내지 94. 중 어느 한 단락에 있어서, 단계 (d) 가 비-인간 기계에 의해 실시되는 방법.

[1195] 96. 87. 내지 95. 중 어느 한 단락에 있어서, 대상체가 비만인지 여부를 결정하는 단계 (예를 들어, 대상체의 BMI 값을 결정하는 단계) 를 추가로 포함하는 방법.

[1196] 97. 87. 내지 96. 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 바이오마커 파라미터들 중 셋 이상이 결정되는 방법.

[1197] 98. 87. 내지 97. 중 어느 한 단락에 있어서, 우울증이 주요 우울 장애인 방법.

[1198] 99. 하기의 단일 뉴클레오티드 다형현상 중 하나 이상 또는 이들의 조합을 보유하는 인간 대상체에서 우울증 치료에 사용하기 위한 엽산-함유 조성물:

[1199] a. SNP677 에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SNP677 은 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에 있고, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 을 각각 독립적으로 메틸렌테트라하이드로플레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

- [1200] b. SNP2756 에서의 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질, 여기서 SNP2756 은 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별)에 있고, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임.
- [1201] 100. 하기 조건들 중 하나 이상 또는 이들의 조합을 보유하는 인간 대상체에서의 우울증 치료에 사용하기 위한 엽산-함유 조성물:
- [1202] a. SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별)에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1203] b. rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8 은 각각 독립적으로 메틸렌트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1204] c. SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별)에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1205] d. SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 (rs1801394 로 식별)에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1206] e. rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 11 이 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1207] f. rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 12 가 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스퍼라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1208] g. rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 13 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1209] h. rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 14 가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1210] i. rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 15 가 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1211] j. rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 16 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1212] k. rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 17 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1213] l. rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 18 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1214] m. rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 19 가 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1215] n. rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 20 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1216] o. rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 21 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1217] p. rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 22 가 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1218] q. rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질, 여기서

SEQ ID NO. 23 이 카테콜-0-메틸트랜스페라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1219] r. rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 24 가 카테콜-0-메틸트랜스페라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1220] s. rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 25 가 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1221] t. rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 26 이 포름이미노트랜스페라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임; 및

[1222] u. rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 27 이 메틸렌테트라히드로폴레이트 디히드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1223] v. 비만 (예를 들어, 30 kg/m^2 이상의 BMI 값으로 규정);

[1224] w. 예정 기준 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH 의 발현 수준 비율;

[1225] x. 예정 기준 값보다 더 큰 4-HNE 의 발현 수준; 및

[1226] y. 혈장 시료에서 측정되는 혈장 리터 당 약 2.3 mg 을 초과하는 hsCRP 의 발현.

[1227] 101. 하기의 단일 뉴클레오티드 다형현상 중 하나 이상 또는 이들의 조합을 보유하는 인간 대상체에서 우울증의 치료에 사용하기 위해, 항우울제와 병용하는 엽산-함유 조성물:

[1228] a. 하나 이상의 티민 "T" 대립형질을 포함하 SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP677; 및

[1229] b. 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질을 포함하는 SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 에서의 SNP2756.

[1230] 102. 하기의 조건 중 하나 이상 또는 이들의 조합을 보유하는 인간 대상체에서의 우울증 치료에 사용하기 위한, 항우울제와 병용하는 엽산-함유 조성물:

[1231] a. SEQ ID NO. 1 의 위치 677 또는 SEQ ID NO. 7 의 위치 27 (rs1801133 로 식별) 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 7 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로 폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1232] b. rs2274976 (SEQ ID NO. 1 의 위치 1793 또는 SEQ ID NO. 8 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 1 및 SEQ ID NO. 8 은 각각 독립적으로 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1233] c. SEQ ID NO. 2 의 위치 2756 또는 SEQ ID NO. 9 의 위치 27 (rs1805087 로 식별) 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 2 및 SEQ ID NO. 9 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1234] d. SEQ ID NO. 3 의 위치 66 또는 SEQ ID NO. 10 의 위치 27 (rs1801394 로 식별) 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 3 및 SEQ ID NO. 10 은 각각 독립적으로 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1235] e. rs1006737 (SEQ ID NO. 11 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 11 이 칼슘 채널, 전압-의존형, L 타입, 알파 1C 서브유닛 (CACNA1C) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1236] f. rs1883729 (SEQ ID NO. 12 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 12 가 DNA (싸이토신-5)-메틸트랜스페라아제 3 베타 (DNMT3B) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

[1237] g. rs7163862 (SEQ ID NO. 13 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 13 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 피드백 조절 단백질 (GCHFR) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;

- [1238] h. rs12659 (SEQ ID NO. 14 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 14 가 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1239] i. rs202676 (SEQ ID NO. 15 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 15 가 폴레이트 히드롤라아제 (전립선-특이적 막 항원) 1 (FOLH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1240] j. rs2297291 (SEQ ID NO. 16 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 16 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1241] k. rs1051266 (SEQ ID NO. 17 의 위치 27) 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 17 이 환원된 폴레이트 담지체 단백질 (RCF1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1242] l. rs8007267 (SEQ ID NO. 18 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 18 이 GTP 시클로히드롤라아제 1 (GCH1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1243] m. rs7639752 (SEQ ID NO. 19 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 19 가 콜린-포스페이트 시티딜릴트랜스퍼라아제 A (PCYT1A) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1244] n. rs6275 (SEQ ID NO. 20 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 20 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1245] o. rs1079596 (SEQ ID NO. 21 의 위치 27) 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 21 이 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1246] p. rs11240594 (SEQ ID NO. 22 의 위치 27) 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 22 가 도파민 수용체 D2 (DRD2) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1247] q. rs4633 (SEQ ID NO. 23 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 23 이 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1248] r. rs4680 (SEQ ID NO. 24 의 위치 27) 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 구아닌 "G" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 24 가 카테콜-0-메틸트랜스퍼라아제 (COMT) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1249] s. rs250682 (SEQ ID NO. 25 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 싸이토신 "C" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 25 가 용질 담지체 패밀리 6 (신경전달물질 수송자, 도파민), 멤버 3 (SLC6A3) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1250] t. rs2277820 (SEQ ID NO. 26 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 티민 "T" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 26 이 포름이미노트랜스퍼라아제 시클로디아미나아제 (FTCD) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임; 및
- [1251] u. rs2236225 (SEQ ID NO. 27 의 위치 27 에서의 SNP 좌에서의 하나 이상의 알라닌 "A" 대립형질, 여기서 SEQ ID NO. 27 이 메틸렌테트라하이드로폴레이트 디히드로게나아제 (NADP+ 의존형) 1 (MTHFD1) 의 유전체 핵산 서열의 일부분임;
- [1252] v. 비만 (예를 들어, 30 kg/m^2 이상의 BMI 값으로 규정);
- [1253] w. 예정 기준 비율보다 더 작은 SAM 대 SAH 의 발현 수준 비율;
- [1254] x. 예정 기준 값보다 더 큰 4-HNE 의 발현 수준; 및
- [1255] y. 혈장 시료에서 측정되는 혈장 리터 당 약 2.3 mg 을 초과하는 hsCRP 의 발현.
- [1256] 103. 내지 102. 중 어느 한 단락에 있어서, 엽산-함유 조성물 약 5 mg 이상의 엽산을 함유하는 조성물.
- [1257] 104. 내지 103. 중 어느 한 단락에 있어서, 엽산-함유 조성물 이 약 7.5 내지 50 mg 의 엽산을 함유하는 조성물.
- [1258] 105. 내지 104. 중 어느 한 단락에 있어서, 엽산-함유 조성물이 예정 방출 프로파일을 추가로 포함하는 조성물.
- [1259] 106. 단락 105.에 있어서, 예정 방출 프로파일이 지연 방출 프로파일을 포함하는 조성물.
- [1260] 107. 단락 106.에 있어서, 지연 방출이 정상 방출 (steady-state release) 인 조성물.

- [1261] 108. 단락 105.에 있어서, 예정 방출 프로파일이 맥동 방출 프로파일을 포함하는 조성물.
- [1262] 109. 단락 105.에 있어서, 예정 방출 프로파일이 시기조절 방출 프로파일 (chrono-controlled release profile) 을 포함하는 조성물.
- [1263] 110. 105. 내지 109. 단락 중 어느 한 단락에 있어서, 엽산-함유 조성물이 조성물 적용시 약 3 내지 6 시간 이상의 기간에 걸쳐 30% 이상의 엽산-함유 화합물을 방출하도록 제형화된 조성물.
- [1264] 111. 99. 내지 110. 중 어느 한 단락에 있어서, 우울증이 주요 우울 장애인 조성물.
- [1265] 몇가지 선택된 정의들
- [1266] 편의상, 전체 출원 (명세서, 실시예 및 첨부되는 특허청구범위 포함)에 채용되는 특정 용어들을 여기에 모아보았다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 과학기술용어들은 본 발명이 속한 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 같은 의미를 갖는다.
- [1267] 본 발명은 본원에 기재된 특별한 방법, 프로토콜 및 시약에 한정되지 않음이 이해되어야 하며, 이에 따라 변화가 가능할 수 있다. 본원에 사용된 용어들은 오직 특별한 구현예를 기술하려는 목적의 적으로, 특허청구범위에 의해서만 한정이 되는 본 발명의 범위를 한정하려는 의도의 것이 아니다.
- [1268] 실시예를 조작하는 것 이외의 것이거나 또는 달리 표시하지 않으면, 본원에 사용된 성분들의 양 또는 반응 조건을 표현하는 모든 숫자들은 모든 경우 용어 "약"에 의해 수식될 수 있음이 이해되어야 한다. 용어 "약"은 본 발명의 기술에 이용시, 백분율과 연관하면 ±1%를 의미한다.
- [1269] 한 국면에서, 본 발명은 기술되지 않은 구성요소들, 핵심적인 것 또는 핵심적이지 않은 것들까지도 포함하는 ("포괄하는"), 본 발명에서 기술된 본원에 기재된 조성물, 방법 및 각 구성요소(들)에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 조성물, 방법 또는 그들의 각 구성요소들의 기술에 포함되어 있는 구성원들 이외의 것들은 본 발명의 기본적인 신규한 특징(들)에 실질적으로 영향을 주는 것 ("핵심 구성원들로 본질적으로 이루어짐") 이외의 것에 한정된다. 이는 기술된 방법에서의 단계들에 동등하게 적용될 뿐만 아니라, 그 안의 조성 및 구성요소들에도 적용된다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 본 발명의 조성물, 방법 및 각 구성요소들은 구성요소, 조성물 또는 방법에 핵심적인 구성원으로 여겨지지 않는 임의의 구성원들은 배제하는 것을 의도로 한다 ("핵심 구성원들로 이루어짐").
- [1270] 확인된 모든 특허 및 기타 간행물을 명확히 기재 및 공개할 목적으로 참고문헌으로 본원 명세서에 포함되는데, 예를 들어 본 발명과 관련하여 그러한 간행물이 이용될 수 있는데, 그러한 간행물에 기재된 방법은 본 출원의 출원일 이전의 공개에 대해서만 제공된다. 이 점에 있어서, 본 발명이 선행 발명에 의해, 또는 다른 이유로 그 렇나 공개에 선행하는 권리를 주지 않는 승인으로 해석되어서는 안된다. 그러한 문서들의 날짜 또는 내용의 표현에 관한 모든 언급은 출원인이 이용가능한 정보를 기반으로 하며, 해당 문서의 날짜 또는 내용의 정확성에 대해서는 어떠한 권한도 구성하지 않는다.
- [1271] 본원에 사용된 용어 "아쥬반트"는 일반적으로 또 다른 시약 또는 본체의 유효성을 증가시키는 임의의 시약 또는 본체를 지칭한다. 특정 구현예에서, 용어 "아쥬반트"는 엽산-함유 화합물을 언급하는데 이용되는, 항우울제 약물의 유효성 (예를 들어, 효능 및/또는 치료 유효성)을 증가 또는 강화하기 위한 아쥬반트로서 임의의 시약 또는 본체를 의미한다.
- [1272] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "폴리글루타메이트"는 둘 이상의 글루타메이트기를 가진 엽산을 지칭한다.
- [1273] 본원에 사용된 용어 "유도체"는 "부모" 화합물로 지칭될 수 있는 "본래" 물질과 구조적으로 관련있는 화학적 물질을 지칭한다. "유도체"는 하나 이상의 단계에서 구조적으로 관련있는 부모 화합물로부터 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 유도체의 일반적인 물리적 및 화학적 특성들은 부모 화합물과 유사하거나 또는 상이할 수 있다.
- [1274] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "이성질체"는 동일한 문자식을 갖고 있지만, 구조가 상이한 화합물들을 지칭한다. 구조구성 및/또는 형태만 상이한 이성질체를 "임체이성질체"로 지칭한다. 용어 "이성질체"는 또한 거울상 이성질체를 지칭하는데 이용된다.
- [1275] 용어 "거울상이성질체"는 서로 거울상이 되며, 서로 포개질 수 없는 쌍의 문자 이성질체쌍 중 하나를 기술하는데 이용된다. 거울상이성질체를 지칭 또는 언급하는데 이용되는 여타 용어에는 "임체이성질체" (키랄 중심 주변의 상이한 구성 또는 입체화학 때문에; 모든 거울상이성질체가 임체이성질체는 아니지만, 모든 임체이성질체가

거울상이성질체는 아님) 또는 "광학 이성질체" (상이한 순수한 거울상이성질체는 상이한 방향으로 편광을 회전하기 때문에) 가 있다. 거울상이성질체는 일반적으로 용점 및 비점과 같은 동일한 물리적 특성을 갖고 있으며, 또한 동일한 분광분석 특성을 갖고 있다. 거울상이성질체는 편광파의 상호작용 및 생물학적 활성에 있어 상이할 수 있다.

[1276] "R" 및 "S"로 지정하는 것은 그의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대적인 구성을 표시하기 위해 이용된다. 그러한 지정은 접두어 또는 접미어로서 표시될 수 있으며; 이들은 하이픈으로 이성질체를 구분할 수도 있고; 괄호로 구분하여 나타낼 수도 있다. 접두어로 "(+)" 및 "(-)"를 표시하는 것은 화합물에 의한 편광의 회전을 나타내기 위해 채용되는데, (-)는 화합물이 좌선성임을 의미한다 (좌측으로 회전). (+)를 접두어에 표시한 것은 우선성이다 (우측으로 회전).

[1277] 용어 "라세미 혼합물"은 임의의 비율의, 한 화합물의 두 거울상이성질체의 혼합물을 지칭한다. 이상적인 라세미 혼합물은 (+) 거울상이성질체의 광학 회전이 (-) 거울상이성질체의 광학 회전에 의해 소거되는, 한 화합물의 두 거울상이성질체의 50:50 혼합물이다.

[1278] 용어 "핵산"은 당업계에 널리 공지되어 있다. 본원에 사용된 "핵산"은 일반적으로 DNA, RNA 또는 이들의 유도체 또는 유사체의 분자 (즉, 가닥)을 지칭한다. 뉴클레오베이스는 예를 들어 자연적에서 발생하는, DNA에서의 퓨린 또는 피리미딘 염기 (예를 들어, 아데닌 "A," 구아닌 "G," 티민 "T" 또는 싸이토신 "C") 또는 RNA에서의 퓨린 또는 피리미딘 염기 (예를 들어, A, G, 우라실 "U" 또는 C)를 포함한다. 용어 "핵산"은 "올리고뉴클레오티드" 및 "폴리뉴클레오티드"를 포함하는데, 이들은 각각 용어 "핵산"의 하위그룹이다. 용어 "올리고뉴클레오티드"는 길이가 약 3 내지 약 100 개의 뉴클레오베이스인 분자를 지칭한다. 용어 "폴리뉴클레오티드"는 길이가 약 100 뉴클레오베이스를 초과하는 하나 이상의 분자를 지칭한다.

[1279] 용어 "핵산 서열"은 5'로부터 3' 말단으로 읽혀지는 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드의 단일 또는 이중-가닥 중합체를 지칭한다. 이는 염색체 DNA, 자체-복체 플라스미드, 원시적인 구성 역할을 실행하는 DNA 또는 RNA 및 DNA 또는 RNA의 감염성 중합체를 포함한다. "핵산 서열"은 또한 뉴클레오타이드를 나타내는 약어, 문자, 기호 또는 단어의 연속적인 목록을 지칭한다. 한 구현예에서, 핵산은 비교적 짧은, 일반적으로 길이가 100 뉴클레오타이드 미만인 "프로브"일 수 있다.

[1280] 본원에 사용된 용어 "올리고뉴클레오타이드"는 본원에 기재된 프라이머 및 프로브를 지칭하며, 둘 이상의 리보- 또는 데옥시리보뉴클레오타이드를 포함하여 이루어진 핵산 분자로 정의된다. 올리고뉴클레오타이드의 정확한 크기는 다양한 요인들 및 특별한 적용에 및 올리고뉴클레오타이드의 용도에 좌우된다. 본원에 사용된 용어 "프로브"는 정제된 제한효소 소화물에서와 같이 자연적으로 발생하거나 또는 합성하여 제조된 RNA 또는 DNA인 올리고뉴클레오타이드, 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산으로, 프로브에 상보적인 서열을 이용해 핵산에 어닐링하거나 특이적으로 혼성화할 수 있다. 프로브는 단일가닥이거나 또는 이중가닥이다. 프로브의 정확한 길이는 온도, 프로브의 공급원 및 사용되는 방법을 포함하는 수많은 요인에 좌우될 것이다. 예를 들어, 표적 서열의 복잡성에 따라, 진단용으로는, 올리고뉴클레오타이드 프로브가 일반적으로 15 내지 25 개 이상의 뉴클레오타이드를 포함하겠지만, 더 적은 뉴클레오타이드를 포함할 수도 있다. 본원에 개시된 프로브는 특별한 표적 핵산 서열의 상이한 가닥에 실질적으로 상보적이 되도록 선택된다. 이는, 프로브가 충분히 상보적이어서 그의 각 표적 가닥에 "특이적으로 혼성화"하거나 또는 어닐링할 수 있어야 함을 의미한다. 따라서, 프로브 서열은 표적의 정확한 상보적 서열을 반영할 필요는 없다. 예를 들어, 비-상보적 뉴클레오타이드 분절은 프로브의 5' 또는 3' 말단에 결합될 수 있는데, 프로브 서열의 나머지 부분은 표적 가닥에 상보적이다. 대안적으로, 프로브 서열이 충분히 표적 서열에 상보적이어서 그것에 특이적으로 어닐링할 수 있다면, 비-상보적 염기 또는 더 긴 서열이 프로브에 삽입될 수 있다.

[1281] 본원에 기재된 다양한 국면의 일부 실시예의 맥락에서, 용어 "프로브"는 구조에 있어 상이한 표적 분자들 (예를 들어, 핵산 또는 단백질 서열) 사이에서 검출가능하게 구분할 수 있는 분자를 지칭한다. 검출은 사용되는 프로브 및 표적 분자의 유형에 따라 여러 상이한 방법으로 실시될 수 있다. 따라서, 예를 들어 검출은 특이적 결합의 검출에 있어서의 구별을 바탕으로 할 수 있다. 그러한 특이적 결합의 예시에는, 핵산에 대한 항체 결합, 단백질에 대한 항체 결합, 핵산에 대한 핵산 결합 또는 단백질 또는 핵산에 대한 압타머가 포함된다. 따라서, 예를 들어 프로브는 효소 기질, 항체 및 항체 분절, 및 바람직하게는 핵산 혼성화 프로브를 포함할 수 있다.

[1282] 용어 "특이적으로 혼성화"는 당업계에 일반적으로 사용되는 예정-조건 하의 혼성화를 허용하는 충반한 상보적 서열의 두 단일-가닥 핵산 분자사이의 회합을 지칭한다 (종종, 그 서열들은 "실질적으로 상보적"인 것으로 지칭됨). 특히, "특이적으로 혼성화"는 또한 올리고뉴클레오티드의 비-상보적 서열보다는 실질적으로 상보적인

서열과의 혼성화를 지칭한다.

[1283] 서열 차이를 특이적으로 검출하기 위해 이용되는 프로브와 관련하여 본원에 사용된 용어 "특이적으로"는, 엄격한 혼성화 조건 및/또는 서열 차이의 배제적 증폭 또는 복제 하에 서열 차이에 대한 독보적인 혼성화를 기반으로 한 특별한 서열 차이를 식별하는 프로브를 지칭한다.

[1284] 그의 광의의 의미에서, "실질적으로 상보적인"과 관련하여 또는 기준 또는 표적 뉴클레오티드 서열과 비교하여 뉴클레오티드 서열을 언급할 때 본원에 사용되는 용어 "실질적으로"는 실질적으로 상보적인 뉴클레오티드 서열 및 기준 또는 표적 뉴클레오티드 서열의 정확한 상보적인 서열 사이의 일치 백분율이 60% 이상, 70% 이상, 80% 또는 85% 이상, 90% 이상, 93% 이상, 95% 또는 96% 이상, 97% 또는 98% 이상, 99% 이상 또는 100% (본 문맥에서 후자의 것은 용어 "일치"와 동등함)인 뉴클레오티드 서열을 의미한다. 예를 들어, 일치성은 기준 서열에 대한 핵산 서열의 전체 길이 중 10 뉴클레오티드 이상, 또는 적어도 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 50 뉴클레오티드 이하인 길이에서 평가된다 (하기에서 달리 언급되지 않는 경우에 한함). 서열 비교는 Needleman and Wunsch의 알고리즘 (Needleman and Wunsch (1970) J MoI. Biol. 48: 443-453; 상기 정해진 바와 같음)을 기반으로 하는 University of Wisconsin GCG의 디폴트 GAP 분석, GAP의 SEQWEB 어플리케이션을 이용하여 실시될 수 있다. 기준 뉴클레오티드 서열에 "실질적으로 상보적인" 뉴클레오티드 서열은 저엄격 조건, 바람직하게는 중엄격 조건, 가장 바람직하게는 고엄격 조건 하에 기준 뉴클레오티드 서열에 혼성화한다.

[1285] 그의 광의의 의미에서, 뉴클레오티드 서열과 관련하여 본원에 사용되는 용어 "실질적으로 일치하는"은 기준 또는 표적 뉴클레오티드 서열에 대응하는 뉴클레오티드 서열을 의미하는 것으로, 여기서 실지적으로 일치하는 뉴클레오티드 서열 및 기준 또는 표준 뉴클레오티드 서열 사이의 일치 백분율은 60% 이상, 70% 이상, 80% 또는 85% 이상, 90% 이상, 93% 이상, 95% 또는 96% 이상, 97% 또는 98% 이상, 99% 이상 또는 100% (본 문맥에서 후자의 것은 용어 "일치"와 동등함)이다. 예를 들어, 일치성은 기준 서열에 대한 핵산 서열의 전체 길이 중 10 뉴클레오티드 이상, 또는 적어도 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 50 뉴클레오티드 이하인 길이에서 평가된다 (하기에서 달리 언급되지 않는 경우에 한함). 서열 비교는 Needleman and Wunsch의 알고리즘 (Needleman and Wunsch (1970) J MoI. Biol. 48: 443-453; 상기 정해진 바와 같음)을 기반으로 하는 University of Wisconsin GCG의 디폴트 GAP 분석, GAP의 SEQWEB 어플리케이션을 이용하여 실시될 수 있다. 기준 뉴클레오티드 서열에 "실질적으로 일치하는" 뉴클레오티드 서열은 저엄격 조건, 바람직하게는 중엄격 조건, 가장 바람직하게는 고엄격 조건 (상기에서와 같이 정의됨) 하에 기준 뉴클레오티드 서열의 정확한 상보적 서열 (즉, 이중-가닥 문자에서 그의 대응하는 가닥)에 혼성화한다. 특정 뉴클레오티드 서열의 상동체는 상기 기재된 파라미터를 이용해 측정되는, 기준 아미노산 서열에 대해 24% 이상 일치, 35% 이상 일치, 50% 이상 일치, 65% 이상 일치하는 아미노산 서열을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는데, 여기서 상동체에 의해 인코딩되는 아미노산 서열은 특정 뉴클레오티드에 의해 인코딩되는 단백질과 동일한 생물학적 활성을 갖고 있다. 용어 "실질적으로 비-일치하는"은 엄격한 조건 하에 해당 핵산 서열에 혼성화하지 않는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 폴리펩티드와 관련하여 본원에서 사용되는 경우 용어 "실질적으로 일치하는"은 기준 폴리펩티드에 해당하는 단백질을 의미하는데, 여기서 그 폴리펩티드는 기준 단백질과 실질적으로 동일한 구조 및 기능을 갖고 있으며, 예를 들어 폴리펩티드 기능에 영향을 주지 않는 아미노산 서열에서의 변화만이 일어날 뿐이다. 폴리펩티드 또는 아미노산 서열에 대해 사용될 때, 실질적으로 유사한 기준 폴리펩티드 또는 아미노산 서열 사이의 일치 백분율은, 상기 기재된 디폴트 GAP 분석 파라미터를 이용하면 24% 이상, 30% 이상, 45% 이상, 60% 이상, 75% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 99% 이상이다. 상동체는 상기 기재된 파라미터를 이용해 측정시 기준 폴리펩티드 또는 아미노산 서열에 대해 24% 이상 일치, 더욱 바람직하게는 35% 이상 일치, 더욱더 바람직하게는 50% 이상 일치, 더욱더 바람직하게는 65% 이상 일치하는 아미노산 서열인데, 여기서 상동체에 의해 인코딩되는 아미노산 서열은 기준 폴리펩티드와 동일한 생물학적 활성을 갖고 있다.

[1286] 본원에 사용된 용어 "프라이머"는 제한 효소 소화에 의해 생물학적 계로부터 유도되는 또는 적절한 환경에 정치시 주형-의존적 핵산 합성의 개시제로서 기능적으로 작용할 수 있는 합성하여 제조된, RNA 또는 DNA인, 단일-가닥 또는 이중-가닥인 올리고뉴클레오티드를 지칭한다. 적절한 핵산 주형, 핵산의 적합한 뉴클레오시드 트리포스페이트 전구체, 폴리미라아제 효소, 적합한 보조인자 및 조건, 예컨대 적합한 온도 및 pH가 제시되면, 프라이머는 그의 3' 말단에서 폴리미라아제 또는 유사한 활성의 작용에 의해 뉴클레오티드를 더하여 신장됨으로써 프라이머는 신장 생성물을 제공하게 된다. 프라이머는 특별한 조건 및 적용 필수사항에 따라 길이에 있어 다양할 수 있다. 예를 들어, 진단 적용에서, 올리고뉴클레오티드 프라이머는 일반적으로 15 내지 25 또는 그 이상의 뉴클레오티드 길이를 갖는다. 프라이머는 원하는 신장 생성물의 합성을 이끌어내기 위해서는 원하는 주형에 충분

히 상보적이어야 하며, 즉 폴리머라아제 또는 유사한 효소에 의한 합성 개시에 사용하기 위한 적절한 정위에서 프라이머의 3' 히드록시 부분을 제공하기에 충분한 방식으로 원하는 주형 가닥과 어닐링할 수 있어야 한다. 프라이머 서열이 원하는 주형의 정확한 상보물을 제공할 필요는 없다. 예를 들어, 비-상보적 뉴클레오티드 서열은 다른 상보적 프라이머의 5' 말단에 결합될 수도 있다. 대안적으로, 비-상보적 염기는, 프라이머 서열이 신장 생성물의 합성을 위한 주형-프라이머 복합체를 기능적으로 제공하는 원하는 주형 가닥의 서열과 충분한 상보성을 갖는 한, 올리고뉴클레오티드 프라이머 서열 내에 산재되어 있을 수 있다.

[1287] 본원에 사용된 용어 "상보적" 또는 "상보성"은 두 핵산 가닥 사이 또는 동일 핵산 가닥의 두 영역 사이의 서열 상보성의 광범위한 개념을 지칭한다. 제 1 핵산 영역의 아데닌 잔기는, 제 1 영역에 역병렬적인 제 2 핵산 영역의 잔기가 티민 또는 우라실인 경우 그 잔기와 특이적 수소 결합 ("염기쌍 형성")을 형성할 수 있음이 공지되어 있다. 유사하게, 제 1 핵산 가닥의 싸이토신 잔기는, 제 1 가닥에 역병렬적인 제 2 핵산 영역의 잔기가 구아닌인 경우 그 잔기와 염기쌍 형성을 할 수 있음이 공지되어 있다. 핵산의 제 1 영역은 동일 또는 상이한 핵산의 제 2 영역과 상보적이며, 두 영역이 역병렬적 방식으로 배열되어 있을 때, 제 1 영역의 하나 이상의 뉴클레오티드 잔기는 제 2 영역의 잔기와 염기쌍 형성을 할 수 있다. 바람직하게는, 제 1 영역은 제 1 부분을 포함하고, 제 2 영역이 제 2 부분을 포함하여, 제 1 및 제 2 부분이 역병렬적 방식으로 배열될 때, 제 1 부분의 약 50% 이상, 바람직하게는 약 75% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 95% 이상 또는 적어도 100%의 뉴클레오티드 잔기가 제 2 부분의 뉴클레오티드 잔기와 염기쌍을 형성할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 제 1 부분의 모든 뉴클레오티드 잔기가 제 2 부분의 뉴클레오티드 잔기와 염기쌍을 형성할 수 있다.

[1288] 용어 "변이체", "변이", "돌연변이", 또는 "다형현상"은 본원에서 호환되어 사용되며, 집단내 또는 개체내 구성원들간 핵산 서열에서의 차이를 지칭한다. 다형현상은 종종 단일 뉴클레오티드에서 변화가 있을 때 "단일 뉴클레오티드 다형현상" 또는 "SNP"로 지칭될 수도 있다. 일부 구현예에서, 다형현상은 동의어 또는 비동의어일 수 있다. 코딩 영역 또는 비-코딩 영역에 제시될 때 동의어 다형현상은 일반적으로 아미노산 변화를 결과물로 제공하지 않으나, 변경된 mRNA 안정성 또는 변경된 교대되는 스플라이스 부위를 결과물로 제공할 수 있다. 비동의적 다형현상은, 코딩 영역에서 제시되면, 하나 이상의 코돈이 교대로 나타나게 하여 아미노산 사슬에서 아미노산 치환을 초래하게 될 수도 있다. 그러한 돌연변이 및 다형현상은 개체 내에서 이형접합성 또는 동형접합성일 수 있다. 동형접합성 개체들은 상동 염색체에서 하나 이상의 해당 좌에서 동일한 대립형질을 갖는 한편, 이형저밥성 개체들은 상동 염색체 상의 하나 이상의 대응하는 좌에서 두가지 상이한 대립형질을 갖는다. 따라서, 다형현상은, 다형현상의 존재함으로 인해, 종의 일부 구성원들이 일치하는 서열의 보유하는 한편 (예를 들어, 정상 또는 야생형 "대립형질"), 여타 구성원들은 변경된 서열 (예를 들어, 변이체, 또는 돌연변이 "대립형질")을 가질 수 있기 때문에 "대립형질성"이라고 일컫는다.

[1289] 용어 "유전자형"은 전체 세포 또는 특정 유전자의 특정 대립형질 조성을 지칭하는 한편, 용어 "표현형"은 특정 유전자형의 검출가능한 겉보기 특징을 지칭한다.

[1290] 본원에 사용된 용어 "대립형질"은 유전자의 상이한 형들의 쌍의 한 구성원을 지칭○한다. 본원에 사용된 바와 같이, 대립형질은 코딩 및 비-코딩 서열을 지칭한다. 대립형질은 상동 염색체 상의 동일좌 또는 위치를 점유한다. 대상체가 2 개의 동일한 유전자 대립형질을 갖는 경우, 대상체는 그 유전자 또는 대립형질에 대해 동형접합성이라고 지칭된다. 대상체가 유전자의 두가지 상이한 대립형질을 갖고 있는 경우, 대상체는 그 유전자에 대해 이형접합성이라고 지칭된다. 특정 유전자의 대립형질은 단일 뉴클레오티드 또는 여러 뉴클레오티드 내에서 서로 상이할 수 있으며, 뉴클레오티드의 치환, 결실 및 삽입을 포함할 수 있다. 유전자의 대립형질은 또한 돌연변이를 포함하는 유전자의 형태일 수 있다.

[1291] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "적용하다"는 원하는 유효성이 제공되도록, 원하는 부위에 조성물을 적어도 부분적으로 편제화시키는 결과를 가져오는 방법 또는 경로에 의해 대상체에 조성물을 제공하는 것을 지칭한다. 본원에 기재된 방법에 적합한 적용 경로는 국소 및 전신 적용을 포함할 수 있다. 일반적으로, 국소 적용은 대상체의 실지적으로 전신에 적용한 것에 비해 더 많은 양의 항우울제 (예를 들어, SSRI) 및/또는 엽산-함유 화합물이 특정 부위 (예를 들어, 중추 및/또는 말초 신경계의 세로토닌 수용체)에 전달되는 반면, 전신 적용은 대상체의 실질적으로 전신에 항우울제 (예를 들어, SSRI) 및/또는 엽산-함유 화합물의 전달을 제공하는 결과를 가져온다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 우울증이 있는 대상체에게 경구적용된다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 우울증이 있는 대상체에게 주사로 적용될 수 있다.

[1292] 실시예

[1293]

본원에 제시된 실시예는 부분적으로는 우울증, 예를 들어 주요 우울 장애 (MDD) 가 있는 환자 치료를 위해 엽산-함유 화합물, 예를 들어 6(S)-5-MTHF 를 단독으로 또는 항우울제 약물에 부속하여 이용하는 것에 관한 것이다. 본원에 제시된 실시예는 예를 들어, 항우울제 약물, 예를 들어 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) 에 대한 부속적 치료로서, 엽산-함유 화합물을 수용할 우울증 환자를 선택하는 것에 관여되는 유전자 다형현상, 지엽성 바이오마커 및 임상적 특징을 식별하는 방법에 관한 것이다. 본 출원을 통해, 다양한 공개문헌들이 참고문헌으로 언급된다. 본 출원에 인용된 모든 그러한 공개문헌들 및 참고문헌들의 개시내용은 전부 본 출원에 참고문헌으로 포함되어, 본 출원이 속한 기술분야의 언급을 더욱 완전하게 기술하도록 한다. 하기 실시예는 본 발명의 범위를 제한하려는 의도의 것이 아니라, 특정 구현예의 예시를 의도하는 것이다. 당업자에게는 예시된 방법들의 임의의 변형이 본 발명에 속한다는 사실이 자명할 것이다.

[1294]

실시예 1. 주요 우울 장애 (MDD) 가 있는 SSRI-내성 환자에서의 엽산-함유 화합물의 이중맹검, 위약 대조 연구

[1295]

예시 연구 디자인

[1296]

순차적인 병렬적 디자인 [51] (예를 들어 도 1A 내지 1B, 및 2 참조), SSRI 에 대해 부속적으로 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 또는 위약을 이용해 적용한 60-일간의 이중맹검 처리는 각각 30 일씩의 2 개의 기로 나눌 수 있으며, 평가는 10 일마다 실시했다. 이중맹검 처리의 제 1 기 동안에는, 적격 환자들을 6(S)-5-MTHF (15 mg/일) (n=19) 또는 위약 (n=56) 을 30 일간 처리할, 처리 순서를 약물/약물 (6(S)-5-MTHF 로 언급), 위약/위약, 및 위약/약물로 2:3:3 비율로 무작위로 배정해 나누었다. 예시로서, 제 1 동안 10% 하강 비율이 있는 경우, 위약 상의 50 명의 환자들은 30 일간의 제 1 기를 완료했다. 제 2 기 동안에는, 환자들이 제 1 기 동안 응답을 했던 안했건, 동일한 6(S)-5-MTHF 적용량 (15 mg/일) 상에 약물/약물 순서에 머무르도록 무작위로 배정했다. 위약/위약 순서에 무작위로 배정한 이들에 대해서는, 제 1 기 동안 위약에 대한 응답자 및 무응답자를 모두 (n=25) 제 2 기 동안 위약 상에 남겨두었다. 반면, 위약/약물 순서로 무작위로 배정한 이들에 대해서는, 제 1 기 동안 응답자 및 무응답자 모두 (n=25) 제 2 기 동안에는 15 mg/day 6(S)-5-MTHF 를 수용하도록 했다. 일부 구현예에서, 위약-처리 환자들 중 일부 (예를 들어, 위약-처리 환자들 중 약 27%) 는 제 1 상 동안 응답할 수 있으며, 제 1 상 동안 나머지 위약 무응답자들 (예를 들어, 위약 무응답자의 약 9%) 의 일부는 제 2 상 동안 응답하게 될 수도 있는 반면, 6(S)-5-MTHF-치료 환자들의 더 많은 부분 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF-치료 환자들의 약 48%) 이 제 1 상 동안 응답할 수 있고, 제 1 상 동안의 위약 무응답자의 일부 (예를 들어, 무응답자의 약 35%) 는 제 2 상 동안 15 mg/일의 6(S)-5-MTHF 에는 응답하게 될 수 있다. 사전 이중맹검 위약-대조 연구조사 (제 1 시도)로부터의 데이터는 이번 연구조사 (제 2 시도) 에서 모아, 두 개의 제 1 상 (제 1 시도로부터 하나, 제 2 시도로부터 하나) 및 두 개의 제 2 상 (제 1 시도로부터 하나, 제 2 시도로부터 하나) 으로부터의 가중치를 이용해, 위약 유효성 크기의 더욱 정확한 추정값을 제공하게 된다. 1 제 1 상 동안 위약을 배정하거나 또는 제 1 시도에서 위약에 무응답 후 제 2 상 동안 위약 상에서 머무르도록 한 148 명의 환자; 제 2 시도에서는 제 1 상 동안 위약으로 무작위로 배정하거나 (n=56) 또는 제 2 시도에서 위약에 무응답 후 제 2 상 동안 위약 상에 머무르도록 하고 (n=18), 제 1 시도 및 제 2 시도를 통틀어 약 19% 의 가중 평균 응답이 있었으며 (총합 n=222); 제 1 상 동안에는 15 mg/day 6(S)-5-MTHF (n=19) 를 또는 위약에 대해 무응답 후 제 2 상 동안에는 15 mg/day 6(S)-5-MTHF 를 (n=18) 무작위로 배정하여, 제 2 상에서 가중 평균 응답율이 약 41.5% (총합 n=37) 이 되도록 하며, 응답율에서의 약물-위약 차이를 보여주는 통계적 검증력은 0.8 초과임.

[1297]

대상체 선별

[1298]

포함 기준: (1) 연령 18 내지 65; (2) 서면 고지 동의; (3) 현재 환자인, MD 에 대한 DSM-IV 기준에 적합 (DSM-IV - SCID-I/P 에 대한 구조화된 임상 인터뷰); (4) 스크리닝 및 기준선 방문시 Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Rated (QIDS-SR) [52] 스코어가 12 이상임; (5) 8 주 이상 동안의 현재 삽화 동안 예를 들어 표 1 에 제시된 바와 같은, 적절한 적용량의 SSRI 로 치료한 환자들 (20 mg/일 이상의 플루옥세틴, 시탈로프람 또는 파록세틴, 10 mg/일 이상의 에스시탈로프람, 및 50 mg/일 이사의 세르트랄린으로 정해짐); 및 (6) 기준선 방문 동안에는, 환자는 과거 4 주간 안정한 적용량의 SSRI 를 적용받아야 한다.

[1299]

일부 구현예에서, 제 2 시도를 위해 선별된 40% 의 환자들은 출발 적용량을 적용받는다. 일부 구현예에서, 제 2 시도 연구조사 동안 선별된 환자의 90% 는 치료 적용량 범위에서 최대값이 되지 않았다.

[1300]

표 1. 기준선에서의 SSRI 의 평균 적용량 - 제 2 시도

	투여량 (환자수)			평균 투여량
	플루옥세틴	시탈로프람	파록세틴	
플루옥세틴	20 mg (6)	40 mg (10)	60 mg (2)	35.5 mg
시탈로프람	20 mg (3)	40 mg (8)	60 mg (2)	38.5 mg
파록세틴	20 mg (2)	30 mg (1)	40 mg (1)	27.5 mg
에스시탈로프람	10 mg (4)	20 mg (7)	30 mg (1)	17.5 mg
세르트랄린	50 mg (4)	100 mg (9)	200 mg (1)	92.9 mg

[1301]

[1302]

제외 기준: (1) 임신한 여성 또는 의학적으로 허용되는 피임 수단을 이용하지 않는 잠재적으로 임신할 가능성이 있는 여성 (경구용 피임약, 이식물, 콘돔, 폐서리, 살정제, 자궁내 장치, 난관 결찰 또는 정관수술을 한 파트너 포함); (2) 기준선 방문 동안 MDD 에 대한 DSM-IV 기준에 더이상 맞지 않는 환자; (3) 기준선 대비 QIDS-SR 총합 스코어 - 스크린으로 반영되는 우울증 증상에서 25% 초과하여 감소를 나타내는 환자; (4) 평가 임상의에 의한 평가시 심각한 자살 또는 살인 위협이 있는 환자; (5) 심혈관계, 간, 신장, 순환기, 내분비, 신경계 또는 혈액학적 질환을 포함하는 불안정한 의학적 질병이 있는 환자; (6) DSM-IV 진단을 받아야 할 환자: 최근 6 개월 내에 물질 이용 장애 활성인 경우, 임의의 양극성 장애 (현재 또는 과거)에 있는 경우, 임의의 정신병 (현재 또는 과거)이 있는 경우; (7) 발작 장애의 병력 또는 치료되지 않은 갑상선기능저하증의 임상적 증거가 있는 환자; (8) 배제되어야 할 의약을 필요로 하는 환자 (상세사항에 대해서는 표 2 참조); (9) SCID 로 평가하여, 현재 삽화 중에 정신병적 특징이 있거나 또는 정신병적 특징의 병력이 있는 환자; (10) MTHF 증량의 선행 과정을 거쳤거나 또는 임의의 적용량의 MTHF 에 대해 비용인성을 가진 환자; (11) 과거 3 개월 내에 임의의 연구중인 정신병 약물을 섭취한 환자; (12) 현재 주요 우울 삽화 동안 2 가지 초과하는 적합한 항우울제 시도에서 실패했던 환자. 항우울제 시도의 적절한 투약의 일부 예시는, 150 mg 초과의 이미프라민 (또는 그의 삼환 등가물), 60 mg 초과의 폐넬진 (또는 그의 모노아민 옥시다아제 저해제 등가물), 20 mg 초과의 플루옥세틴 (또는 그의 SSRI-등가물), 150 mg 초과의 부프로피온, 300 mg 초과의 트라조돈 (또는 네파조돈), 또는 150 mg 초과의 벤라파신을 포함한다. 적절한 기간의 시도는, 환자가 최소 6 주 동안 적절한 적용량으로 임의의 주어진 항우울제를 복용하는 기간으로 정의되며; (13) 항우울제-유도성 경조증의 병력이 있는 환자.

[1303]

인간 대상체 참여 및 특징: MDD 가 있는 18 대 65 세의 총 75 명의 개인이 참여했다. 대상체는 본원에 기재된 프로토콜에 정의된 바와 같이 의학적으로 안정해야 한다. 연구조사에서 제외되는 환자에는, 급성 자살 위협이 있는 환자, 활성 약물 남용 또는 의존성이 있는 환자, 경미한 우울증이 있는 환자, SSRI 로 부적합하게 치료되거나 또는 2 회 초과하여 시도하여 실패했던 환자, 과거에 우울증에 대한 MTHF 를 받은 적이 있는 환자, 및 정신병 또는 양극성 병이 있는 환자가 포함된다. 18 세 미만 또는 65 세 초과인 환자가 또한 배제된다.

[1304]

연구조사 동안 병용 약물로서 허용되거나 또는 배제되는 약물

[1305]

환자에게 제공될 수 있는 약물에는, 아스피린, 아세트아미노펜 및 종합감기약과 같은 프로토콜에서 특별히 배제되지 않는 임의의 처방약 또는 OTC 의약을 포함한다. 배제되는 약물을 이용하는 병용 약물 치료요법을 필요로 하는 환자들은 연구조사로부터 중퇴했다. 표 2 는 병용 의약으로 허용되는 (Y) 약물 및 허용되지 않는 (N) 약물의 목록을 보여준다. 표 2 에서의 약물 계열 중 일부는 팔호 안에 숫자를 표기하고 있는데, 이는 하기 주석에 추가사항을 제공하고 있다.

[1306]

표 2: 병용 약물 치료요법

약물 클래스	가끔식 이용	만성적 이용
진통제 (비마약성)	Y	Y
식욕억제제	N	N
항불안제 벤조디아제핀 (1)	Y	Y
항협심증제	Y	Y
항부정맥약	Y	Y
항천식제	Y	Y
항응고제	N	Y
항우울제 (2)	N	Y
항고혈압제 (3)	Y	Y
항염증제 (NSAIDS)	Y	Y
항구토제	Y	Y
기침/종합감기약	Y	Y
이뇨제	Y	Y
호르몬제 (4)	N	Y
H2 차단제	Y	Y
인슐린	N	Y
비-벤조디아제핀 진정제 (1)	Y	Y
경구용 혈당강하제	N	Y
정신신경용제 (기타) (2)	N	Y
스테로이드	N	Y
비타민/식품 보조제 (5)	N	Y

[1307]

(1) 상기 언급된 벤조디아제핀 항불안제 및 비-벤조디아제핀 수면 진정제는, 대상체가 하기 미만 또는 그와 동등한 적용량에서 기준선 이전에 2 주 이상 동안 안정한 투약계획 상에 있을 때만 허용됨: 클로나제팜 1.0 qd 및 졸피뎀 10 mg qhs.

[1309]

(2) 오직 무응답일 때 8 주 이상 동안 적정한 적용량의 SSRI (예를 들어, 최소 적용량: 플루옥세틴/파록세틴/시탈로프람 20 mg/일, 에스시탈로프람 10 mg/일, 세르트랄린 50 mg/일) 으로 연구조사 진입 전에 치료되어 있어야 함. 이들은 연구조사 참여시 SSRI 를 복용 중에 있어야 하며 이들은 기준선 방문시 4 주 이상 동안 현재 적용량으로 복용 중이어야 한다. 환자들은 또한 6(S)-5-MTHF 로 치료하는 동안에도 동일한 적용량으로 SSRI 의 약 섭취 계속에 동의해야 함. 환자들이 여타 정신병 약물도 복용 중이라면, 그들은 4 주 이상 동안 현재 적용량으로 복용하고 있어야 하고, 그들은 또한 6(S)-5-MTHF 로 치료하는 동안에도 동일한 적용량으로 그들의 의약 섭취 계속에 동의해야 함.

[1310]

(3) 프로프라놀롤, 메토프롤롤, 아세부톨롤, 레세르핀, 클로니딘 및 알도메트는 제외됨.

[1311]

(4) 6 개월 이상 안정했던 적정한 티로이드 대체물은 폐경후 여성을 위한 에스트로겐 대체물로서 또는 경구 용 피임약의 이용을 위한 대체물로서 허용되며, 그의 개시는 우울증의 발증 또는 악화와 동시에 일어나지 않음.

[1312]

(5) 미네랄이 존재 또는 부재하는 표준 멀티비타민은 기준선의 적어도 12 주 전에 개시되었다면 허용됨 (400 mcg 이하의 엽산 및 6 mcg B12). SAMe, St. John's Wort, DHEA, 이노시톨, 징코 빌로바 (Ginkgo biloba) 및 오메가-3-지방산 포함 DHA 및 아마씨 오일을 포함하는 추정되는 CNS 활성을 가진 식품 보조제는 배제됨.

[1313]

대상체 참여

[1314]

75 명의 대상체가 12 개월간의 이중맹검 치료에 진입했다 (제 2 시도, 제 1 시도 및 제 2 시도의 전체 참여인은 225 명임). 이 시도는 FDA 가이드라인에 따라 실시했다. 프로토콜-특이적 과정을 실시하기에 앞서 서면 사전 동의서를 모든 환자들로부터 받았다. 대상체들은 Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders - Patient Edition (SCID-I/P) 를 이용하여 진단된 MDD 가 있는 환자들의 외래환자 시료로부터 주고 공수해 왔다. 연구조사 진입시, 대상체들은 우울증 삽화에 대한 SCID 기준에 맞아야 했고, 스크린 및 기준선 방문시 모두 12 이상의 QIDS-SR 스코어를 가졌다. 추가로, 그들의 현재 주요 우울증 삽화 (MDE) 는 SSRI 에 대해 저항적인 것으로 간주되어야 했으며: 현재 MDE 동안에는, 모든 환자들이 MGH Anti-depressant Treatment Response Questionnaire (MGH-ATR) [53] 으로 규정되는 적정한 적용량 및 기간으로 SSRI 의 적어도 1 회의 사전 시도를 받은 적이 있어야 한다. MGH-ATR 는 SSRI 의 적정한 시도를, 최소 6 주 동안의, 10 mg 이상의 에스시탈로프람,

20 mg 이상의 플루옥세틴, 시탈로프람 또는 파록세틴, 50 mg 이상의 세르트랄린으로 정의한다. 추가로, 기준선 방문 동안에는, 환자들은 지난 4 주 이상 동안 안정한 적용량의 SSRI 를 섭취 중이어야 한다.

[1315] 연구조사 과정

환자가 일단 서면 사전 동의서에 서명하여 연구조사에 참여하는 것에 동의하면, 전체적인 의학적 및 정신과적 병력을 취하고, 전문의의 검사를 실시한다. 스크린 등급평가 스케일을 실시했다. 스크리닝된 적정 환자들은, 상기 개요한 연구조사 디자인으로 위약 또는 6(S)-5-MTHF 15 mg/일을 이용한 이중맹검 치료에 무작위로 배정해 기준선 방문을 위해 2 주 후에 재방문할 것을 요청했다. 이중맹검 치료는 60 일간 지속했으며, 그 기간 동안 환자들은 10 일마다 관찰했다 (제 1 상에서의 방문 1 내지 6 - 하기 표 4 참조). 대상체들은 연속일련 순서로 무작위로 번호를 매겼다. 무작위화 목록은 컴퓨터로 생성한 무작위-번호 목록으로 제공했고, 리서치 약사에 의해 유지했다. 추가로, 임의의 부작용 또는 불리한 이벤트의 존재여부는 SAFTEE-SI [54] 를 이용해 주의깊게 문서화했다. 용인불가한 부작용을 포함하는 조기 중퇴 이유는 기록했다.

[1317] 연구조사 동안 섭취된 모든 병용 의약들을 투약 정보 및 개시 및 종료일을 포함하는 케이스 리포트 형태로 기록 했다. 배제될 약물 (상세사항에 대해서는 표 2 참조) 을 필요로 하는 환자들은 연구조사로부터 중퇴했다. 의약 관리 및 임상 등급평가는 연구조사 임상의에 의해 실시했다.

[1318] 약물/약물 순서에 임의로 배양한 환자들에 대해서는, 연구조사의 두 상에 대해 6(S)-5-MTHF 의 적용량을 15 mg/일로 했다. 위약/약물 순서에 무작위로 배정한 환자들에 대해서는, 연구조사의 제 2 상 동안 6(S)-5-MTHF 의 적용량을 마찬가지로 15 mg/일로 했다. 모든 환자들에게는 그들의 진행중인 SSRI 치료의 안정한 적용량에 추가하여, 오전에 맹검 연구조사 의약 1 정을 섭취할 것을 요청했다. 각 연구조사 의약 정제는 15 mg 의 6(S)-5-MTHF 또는 상응하는 위약이었다. 따라서, 위약/위약 순서에 무작위로 배정한 환자에 대해서는, 연구조사 의약의 정제가 연구조사의 두 상 동안 위약이었다. 약물/약물 순서에 무작위로 배정한 환자들에 대해 정제는 연구조사의 두 상 동안 15 mg 의 6(S)-5-MTHF 였다. 위약/약물 순서에 무작위로 배정한 환자들에 대해, 연구조사의 제 1 상 동안 정제는 위약이었지만, 연구조사의 제 2 상 동안에는 정제가 15 mg 의 6(S)-5-MTHF 였다.

[1319] 연구조사 의약을 용인하지 못하는 대상체들은 연구조사에서 배제했다. 환자들은 투약계획을 준수하고, 지시사항에 지시된 모든 의약을 섭취해야 한다. 모든 환자들에게 각 방문시 임의의 잉여 의약을 반납하도록 지시했다. 연구 약물 기록을 확증하기 위해 필 카운트 (pill count) 를 실시했다. 필 카운트에 의한 80% 미만의 준수를 프로토콜 위반으로 정의했다.

[1320] 검체 수집 과정

[1321] 혈액 시료는 밤새 금식 후 대상체로부터 취해야 한다. 표 3 에 제시된 하기 검체들이 대사 시험용으로 포함되었다.

표 3: 검체 및 대사 시험

검체	대사 시험	필요한 최소 용적
혈장	호모시스테인, hs-CRP, SAMe, ADMA, MDA, 4-HNE, MMA	2.5 ml
혈청	엽산, 비타민 B12 및 B6	1 ml
전혈 용혈물	적혈구세포 엽산	1 ml
전혈	MTHFR 및 MS 유전자형분석	2 ml

[1323]

[1324] 검체 수집 지시사항

[1325] **혈장:** 약 5 ml 의 혈액을 나트륨 헤파린 진공처리관으로 취했다. 검체들은 수집 1 시간 내에 약 2000 g 에서 약 10 분간 원심분리해야 한다. 약 2 ml 의 혈장을 2 개의 플라스틱 저장 바이알 (각각 약 1 ml 씩) 에 분취했다. 바이알에 표시하고, 약 -80°C 로 냉동했다.

[1326] **혈청:** 약 5 ml 의 혈액을 진공관에 취해 (선명한 적색 상단부), 첨가제를 포함하지 않았다. 혈액포함 관을 실은 에 약 20 분간 정치시켜 혈병을 형성시켰다. 이어서, 시료를 약 2000g 에서 약 10 분간 원심분리했다. 약 2 ml 의 혈청을 2 개의 저장 바이알 (각 약 1 ml) 에 분취했다. 바이알에 표지하고, 약 -20 또는 약 -80°C 로 냉동시켰다.

- [1327] **전혈 용혈물:** 100 μ l 의 완전히 혼탁된 혈액을 사전제조 용액이 있는 시험관에 정확히 피펫으로 옮겨, 와류시키고 약 -20 또는 약 -80°C 로 냉동시켰다.
- [1328] **전혈:** 약 5 ml 의 혈액을 EDTA 진공처리관에 취했다 (라벤더색 상단부). 약 4 ml 의 전혈을 2 개의 플라스틱 저장 바이알 (각 약 2 ml) 에 분취했다. 바이알을 표지하고, 약 -20 또는 약 -80°C 로 냉동시켰다.
- [1329] **효능 측정**
- [1330] 임의의 신경심리검사를 이용해 SSRI 와 더불어 위약 또는 6(S)-5-MTHF 로 처리한 환자의 효능 응답성을 측정할 수 있다. 측정된 1 차적인 효능은 17-항목 Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17) [55] 스코어에서의 변화를 포함할 수 있다. 본 연구조사에서, 응답성은 예를 들어 기준선으로부터 HAM-D-17 스코어에서의 50% 이상의 감소로 정의된다. 관해는 예를 들어 종결점에서 8 미만의 HAM-D-17 스코어로 정의된다. 효능의 2 차적인 측정은 종결점에서 CGI-S 가 1 또는 2 인 "규정된 임상적 응답성" 이 있는 CGI-중증도에서의 변화를 포함할 수 있다. 임의의 사후 기준선 방문서 5 를 초과하는 CGI-I 스코어 또는 기준선으로부터 50% 이상의 우울증 증상 악화가 있는 환자들은 연구조사에서 중퇴했다. 대상체들은 또한 자살의향, 살인의향, 조병 또는 정신병과 같은 임의의 응급상황시 연구조사에서 중퇴했다. 연구조사 일정에 따라 적용될 수 있는 추가적인 예시 수단들은 하기를 포함한다:
- [1331] (1) Structured Clinical Interview for DSM-IV: 임상의에 의해 실시되는 SCID-I/P 는 상이한 Axis I 장애를 진단하기 위한 모듈로서 진행된다. 질문은 서면으로 하게 되며, 각각은 DSM-IV 로부터의 개별 기준을 근거로 한다. 답변은 일반적으로 1 내지 3 의 스케일로 평가되며 (1= 의심됨, 2= 가능성 있음, 3= 확실함), 양성인 답변의 갯수를 근거로 하여 진단을 임상의가 결정하게 된다. 전체 SCID-I/P 는 스크린시에 실시되는 반면, 감정 모듈은 각각의 후속관찰 방문시에 실시된다.
- [1332] (2) MGH Antidepressant Treatment History Questionnaire (MGH-ATR) [53]: MGH-ATR 는 실패로 간주될 시도의 적정한 적용량 및 적정한 기간에 대한 특이적 기준을 제공하는데, 이에 따라 임상의는 현재의 주요 우울증 삽화의 치료-내성 정도를 평가시 체계적으로 데이터를 수집하게 된다.
- [1333] (3) 28-항목 Hamilton Depression Scale (HAM-D-28) [55]: 이 벼전은 HAM-D-17, 21-, 25-, 및 28-항목 스케일의 스코어링을 하게 해 준다. 이 수단은 구조화된 인터뷰 및 규정된 고정점을 이용해 임상의에 의해 완료되며, 지난 7 일간의 우울증 정도를 정량하는 것을 목적으로 한다. HAM-D 는 우울증에 대해 가장 널리 연구조사되며, 그의 신뢰성 및 유효성을 높다.
- [1334] (4) Clinical Global Impressions - Severity and Improvement (CGI-S, CGI-I): 이들 두 수단은 환자의 임상적 상태 평가를 바탕으로 임상의에 의해 1 내지 7 로 스코어를 매긴다. 이들은 여타 수단 상의 혀력 및 스코어를 바탕으로 다음과 같은 것을 측정한다: a) 우울증 중증도 (CGI-S) 및 b) 임상적 개선도 (CGI-I). 두 스케일의 환자 평가 벼전도 또한 이용된다 (PGI-S/I).
- [1335] (5) QIDS-SR [52]: 이는 수면, 우울한 기분, 식욕, 집중도, 자살 이상화, 흥미도, 에너지, 정동적 지연 또는 불안과 같은 중심적인 우울증 증상의 간단한 (16-항목) 자체-보고 목록이다.
- [1336] (6) The Massachusetts general Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire: 이는 유의한 인지적 증상, 수면 및 피로감의 등급 평가를 위한 간단한 (7-항목) 자체-보고 목록이다.
- [1337] (7) The Massachusetts general Hospital Sexual Functioning Questionnaire [56]: 이는 감소된 리비도 및 오르가즘 어려움과 같은 성적인 기능장애의 일반적인 증상을 측정하는 자체-등급결정 척도이다.
- [1338] (8) The Visual Analog Scale [57]: 이는 연구 의약 (6(S)-5-MTHF) 또는 위약을 이용한 치료 동안 우울증의 과로운 증상을 측정하는 간단한 (8-항목) 자체-보고 척도이다.
- [1339] **안전성 측정**
- [1340] 환자가 일단 사전 동의 문서에 서명하여 연구조사에 참여하는 것에 동의하면, 매 방문시마다 바이탈 사인 (체중, 서 있는 자세 및 바로 누운 자세에서의 맥박 및 혈압) 을 기록하고, 스크린 및 제 6 회 방문 (제 60 일, 또는 제 I 상 종결점) 시에 신체 검사를 실시했다. 소비 습관 (예를 들어, 흡연, 음주, 및 카페인 음료) 를 기준선, 제 30 일, 제 60 일, 제 150 일, 제 240 일, 제 330 일 및 제 420 일 (또는 종결시) 에 기록했다 (하기 표 4 및 5 참조). 노 임신 시험 (아기를 가졌을 가능성이 있는 여성) 도 또한 스크린 방문 및 제 3 회 방문 (제 30 일) 시에 실시했다. 임신한 여성은 본 연구조사에 참여하지 않았다.

[1341] 추가적으로, 기준선 혈액 시료는 (i) 메틸렌테트라하이드로플레이트 리덕타아제 (MTHFR)에 대한 T677C 대립형질, (ii) MTHFR 유전자에 대한 A1298C 대립형질, (iii) 메티오닌 신타아제 리덕타아제 유전자에 대한 A66G 대립형질, 및 (iv) 메티오닌 신타아제 유전자에 대한 A2746G 대립형질에 대한 유전자 다형현상 평가를 위해 수집했다.

[1342] 나아가, 제 30 일, 제 60 일 및 제 420 일 (또는 종결시) 혈액 시료를 혈장 엽산, RBC 엽산, 혈장 호모시스테인, 비타민 B12, MMA (메틸말론산), SAMe, 비대칭형 디메틸아르기닌 (ADMA), 말론디알데하이드 (MDA), 4-히드록시노네날 (4-HNE), F2-이소프로스탄, 및 고감도 C-반응성 단백질 (hs-CRP)의 측정을 위해 수집했다.

불리한 부작용 또는 사건

[1344] 불리한 부작용 또는 불리한 사건의 존재여부에 대한 문서기록은 SAFTEE-SI를 이용해 매회 방문시마다 완결했다. 대상체들은 불리한 사건 또는 증상 악화와 관련한 방문시마다 임상의를 만날 수 있다. 매 방문시마다 자살구상을 평가했다. 조사 임상인이 높은 자살 위험이 있는 것으로 느낀 대상체들은 조사연구를 중단하고, 입원시켰으며, 임상적으로 지시되는 경우 입원 및 추가 치료를 실시했다 (하기 표 4 및 5 참조).

표 4. 임상의/대상체 평가 및 혈장 시험 일정 - 이중 맹검 상

측정대상	스크린	기준선	1차방문	2차방문	3차방문	4차방문	5차방문	6차방문
	제 -14 일	제 0 일	제 10 일	제 20 일	제 30 일	제 40 일	제 50 일	제 60 일
	종결점 제 1 상				종결점 제 2 상			
SCID	x							
SCID Mood Module	x	x	x	x	x	x	x	x
MGH ATR	x							
HAM-D-28	x	x	x	x	x	x	x	x
CGI	x	x	x	x	x	x	x	x
QIDS-SR	x	x	x	x	x	x	x	x
MGH-CPFQ	x	x	x	x	x	x	x	x
MGH-SFQ	x	x	x	x	x	x	x	x
SAFTEE-SI	x	x	x	x	x	x	x	x
신체검사	x							x
바이탈 사인	x	x	x	x	x	x	x	x
임신 시험	x				x			
소비 습관	x				x			x
혈장 엽산	x				x			x
RBC 엽산	x				x			x
혈장 호모시스테인	x				x			x
B12	x				x			x
ADMA	x				x			x
MDA	x				x			x
4-HNE	x				x			x
SAMe	x				x			x
hs-CRP	x				x			x
F2-Isoprostanes	x				x			x
T677C	x							
A1298C	x							
A66G	x							
A2746G	x							

[1346]

[1347] 표 5. 임상의/대상체 평가 및 혈장장 시험 일정 - 후속관찰 상

측정대상	7차방문	8차방문	9차방문	10차방문
	제150일	제240일	제330일	제420일
종결점				
<u>SCID Mood Module</u>	X	X	X	X
<u>HAM-D-28</u>	X	X	X	X
<u>CGI</u>	X	X	X	X
<u>QIDS-SR</u>	X	X	X	X
<u>MGH-CPFO</u>	X	X	X	X
<u>MGH-SFQ</u>	X	X	X	X
<u>SAFTEE-SI</u>	X	X	X	X
<u>바이탈 사인</u>	X	X	X	X
<u>소비 습관</u>	X	X	X	X
<u>RBC 염산</u>				X
<u>혈장 염산</u>				X
<u>혈장 호모시스테인</u>				X
<u>B12</u>				X
<u>ADMA</u>				X
<u>MDA</u>				X
<u>4-HNE</u>				X
<u>SAMe</u>				X
<u>hs-CRP</u>				X
<u>F2-이소프로스탄</u>				X

[1348]

종결

[1349]

조기 중단 허용 이유에는 다음과 같이 포함된다: 1) 환자의 요청, 2) 내과전문의의 결정, 3) 심각한 부작용, 4) 프로토콜 위반, 5) 우울증의 악화 또는 입원이 필요한 임상적인 악화.

[1350]

예시 데이터 관리

[1351]

각 방문시 임상 데이터를 표준화된 임상 평가 형태 및 환자 평가 스케일로 기록했다. 데이터 개발 및 분석을 위한 통계 소프트웨어 (예를 들어, STATA)에 대한 입력값으로 바로 이용될, 편집 및 정정된 데이터를 데이터베이스에 추가한다. 모든 데이터는 잡겨있는 파일 캐비넷에 저장한다. 조사 ID를 제외한 그 어떤 식별자도 데이터에 포함되어 있지 않다. 조사 연구원 및 대상체들은, 유선으로 데이터 수집 및 관리를 하게 되는 전자 데이터 수집용 플랫폼인 DatStat TM Illume를 이용해 임상 데이터를 데이터베이스에 직접 입력할 수 있는 옵션이 있어, 데이터통합성을 보장하여 개선된 데이터 품질을 제공하게 된다. 대상체 및/또는 연구 종사자들은 설문 응답을 전자 평가 서식에 입력하며, 이어서 그것은 암호화된 연결을 통해 보안전송되며, 보안 데이터베이스에 저장된다.

[1352]

예시 통계 분석

[1353]

일반적인 고려사항: 데이터가 입력되고, 연구에 참여하는 각 임상 현장에서 오류가 검사된다. 연구 직원과 대상체가 직접 DatStat TM Illume를 사용하여 시스템에 자체 평가를 입력하는 옵션이 있다. 데이터 입력 프로세스는 DCRP 직원이 감독한다. 데이터 집합이 입력되고 확인된 후 분석이 이루어진다. 임상시도를 마친 모든 환자의 완료자 (completer) 분석 및 임상 시도에 참여한 모든 환자를 검사한 치료 의향 분석의 두 가지 모두를 이용해 종료시 우울증의 중증도 결정에 이용한다. 무작위화한 모든 환자 및 조사 완료자의 시험은 그런 종류의 시험에서 치료 효과의 가장 광범위한 평가를 제공할 수 있다. 제 2 시도에서의 데이터는 연속 병렬 비교 디자인으로 제 1 시도에서의 데이터와 함께 모아, 더 큰 표본을 근거로 하는 위약 응답성의 예측값을 제공하게 된다. 연속 병렬 비교 디자인 분석 계획에 따르면, 적극적 치료 유효성은 z-스코어를 이용해 평가된다. 약물부재-위약 (no drug-placebo) 차이의 귀무 가설 하에, z 스코어는 평균 0이다. p1, q1을 각각 약 및 위약의 첫번째 적용에 대한 반응 비율로 하고, p2, q2를 두 번째 적용에 대한 응답 비율로 한다. 그러한 데이터를 분석하기 위해서는, $h = w(p1 - q1) + (1 - w)(p2 - q2)$ 를 기반으로 한 통계를 이용했다. 가중치 (w) 및 무작위 분획의 (a)는 대립 가설에 따라 검정의 검정력을 확대하도록 선택된다. 무작위 분획 (a)는 $p1, q1, p2$ 및/또는 $q2$ 의 산출에 관여된

다. 예를 들어, 무작위 분획 총 표본 크기를 곱하면 (a) 는 응답 비율, 예를 들어 p1 의 분모를 수득한다. p2 의 추정에 포함된 동일한 환자 중에는 q2 가 p1, q1 의 견적에 포함되어 있기 때문에 h 에 대한 표준 오차는 특별한 수식을 필요로 한다. p1, p2, q1, q2 이 관찰된 상대적 빈도보다는 이론적 확률이 되는 결과물의 표를 고려하여 계산이 용이하게 된다. 분석의 자세한 설명은 순차 병렬 비교의 디자인에 대한 Fava 등의 문헌 [51]에 기재되어 있다.

[1355] **조사 소모 분석:** 연구 중퇴의 수와 시기에 대한 심층 분석이 계산된다. 중퇴한 치료 그룹 사이의 페텐셜 차이는 피셔의 정확 확률 검정 (Fisher's Exact test) 을 사용하여 검사하고; 차등 중퇴를 나타내는 약한 경향 ($p < 0.05$) 이 발견되면, 추가 생존 분석은 이러한 차이의 이점 타이밍 및 규모를 설명하기 위해 완료한다. 이러한 중퇴의 분석은 하기의 분석을 통해 나타나는 결과를 더 잘 이해하기 위해 이용될 수 있다.

[1356] **응답성의 크기 분석:** 두 치료군 사이의 응답성 규모는 기준선 HAM-D-17 스코어에서의 감소에 의해 측정할 수 있다. (기준 HAM-D-17 점수 조정) 공분산 단방향 분석 순차적 병렬 설계를 사용하여 제 1 시도 및 제 2 시도에서, 그리고 두 상에서 데이터를 모아들여, 종결점에서 HAM-D-17 스코어의 차이 평가에 이용될 수 있다.

[1357] **응답자 및 관해자 백분율 분석:** 처리 조건에서 응답자의 비율의 차이를 분석하기 위한 예시적인 통계적 검정은 피셔의 정확 확률 검정 순차 병렬 설계이고, 제 1 시도 및 제 2 시도에서, 그리고 두 상에서 데이터를 모아들였다. 모아들인 (종합한) 데이터이다. 로지스틱 회귀 분석은 또한 독립 변수로 기준선 HAM-D 스코어, 성별, 연령과 함께 응답성 또는 무응답성 및 관해 (remission) 또는 비-관해 (non-remission) 의 종속 변수를 이용해 실시할 수 있다. 예비 공변량 분석을 실시하여, 성별, 나이 및 기타 변수로 관해율에서의 임의의 차이를 차이를 조사했다.

[1358] **불리한 사건 수 분석:** 일원 분산 분석은 기준선과 종결점 사이에서의 SAFTEE-SI AE 의 전체 수 차이 평가에 이용될 수 있다.

[1359] **응답율에서의 더 큰 6(S)-5-MTHF/위약 차이의 예측인자 분석:** F 엽산 수준은 낮음 ($\leq 2.5 \text{ ng/ml}$) 또는 정상으로 분류되며; 호모시스테인 수준은 정상 또는 상승되어 있음 ($\geq 13.2 \text{ mmol/리터}$) 로 분류된다. MTHFR 유전자에 대한 하나 이상의 T677C 대립형질의 존재여부 또는 부재여부를 이분 변인 (존재 또는 부재) 으로 입력한다. 분산 (ANOVA)의 2x2 분석은 낮은 혈청 엽산 수준이 존재하는 것이 응답성에서의 높은 약물/위약의 차이를 예측하는지 여부를 시험하기 위하여 사용될 수 있다. 엽산을 예시 예측인자로 이용하여, 치료 지정과 함께 낮은 혈청-엽산 수준의 존재 또는 부재는, 종속 변수로서 우울증 개선 스코어 (기준선에서 종결점 HAM-D-17 스코어를 차감) 을 이용하는 2x2, 분산 ANOVA 에 입력될 수 있다. 예측인자의 유효성은 낮음 대 정상 엽산으로 하여 개체에서 6(S)-5-MTHF 의 페텐셜 차이를 반영하는 상호작용 항목으로 나타내어질 수 있다. 낮은 엽산 수준을 본원에 기재된 여타 예측 인자가 존재하는 것으로 대체하여 유사한 분석 (예를 들어, 별도의 2x2 ANOVA's) 을 실시할 수 있다. 유사하게, 여타 예측인자의 유효성은 그러한 변수들의 페텐셜 변경 영향을 나타내는 상호작용 항목으로 표시될 수 있다.

[1360] 실시예 2. MDD 환자에서의 강화 전략으로서의 6(S)-5-MTHF 의 효능 평가 (제 1 시도)

[1361] 실시예 1 에 기재된 조사 디자인 및 연속 병렬 디자인을 이용하여, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) 의 경구적 6(S)-5-MTHF 증대의 효능에 대한 60-일, 다중심적 이중맹검 위약-대조 연구 (제 1 시도) 를, SSRI 를 이용한 치료에 내성인 주요 우울 장애 (MDD) 가 있는 148 명의 환자에서 완료했다. 연구조사는 미국 내 10 개의 의학센터 또는 병원에서 12 개월의 과정으로 MDD 가 있는 총 148 명의 환자가 참여했다. MDD 를 앓고 있는 외래 환자는 연속 병렬 디자인 [51] 을 이용해 SSRI 에 대한 아쥬반트로서 7.5 mg/일의 6(S)-5-MTHF 또는 위약으로 60 일간 치료했다. 연속 병렬 디자인 [51] 에 따라, 60-일의 이중맹검 치료를 각 30 일씩의 2 개의 상으로 나누어, 매 10 일마다 평가를 실시했다. 도 1A 에 제시된 바와 같이, 이중 맹검 처리의 제 1 상 동안에는, 148 명의 적격 환자를 7.5 mg/일의 6(S)-5-MTHF ("약물") 또는 위약을 이용해, with a 2:3:3 비율로 처리 순서를 각각 약물/약물, 위약/위약, 및 위약/약물로 하도록 무작위로 지정하여 30 일의 치료에 무작위로 배정했다. 약물/약물 순서로 무작위로 배정한 환자들은, 제 1 상 동안 응답 ($n = 12$) 또는 무응답 ($n = 20$) 여부와 무관하게 그의 6(S)-5-MTHF 적용량을 7.5 mg/일에서 15 mg/일로 등가시켰다. 위약/위약 순서로 무작위로 배정한 환자에 대해서는, 제 1 상 동안 위약에 대한 응답자 및 무응답자 모두를 제 2 상 동안 위약으로 유지하여 두었다. 한편, 위약/약물 순서에 무작위로 배정한 대상체에 대해서는, 제 1 상 동안 위약에 대한 응답자 및 무응답자 모두 제 2 상 동안에는 7.5 mg/일의 6(S)-5-MTHF 를 수용하도록 했다.

[1362] 표 6 및 7 에 제시된 바와 같이, 제 1 시도에서 알게 된 것은, 7.5 mg/일의 6(S)-5-MTHF 는 SSRI 에 대한 가산

물로 작용하기에는 유효하지 않다는 점이다. 6(S)-5-MTHF 는 SSRI 와 함께 적용시 임의의 불리한 부작용을 유발하지 않는 것으로 나타난 반면, 7.5 mg/일의 6(S)-5-MTHF 또는 위약과 병용하여 SSRI 로 치료한 MDD 환자들 사이에서는 (HDRS-17, QIDS-SR 및 CGI-S 와 같은 다양한 파라미터에 의해 측정되는) 효능 결과에서는 유의한 차이가 없었다.

표 6: SSRI 와 가산하여 7.5 mg/day 6(S)-5-MTHF 또는 위약을 제공한 MDD 환자의 효능 결과

적도	결과	부속적 L-메틸몰레이트 제 1 상	부속적 위약 제 1 상	부속적 L-메틸몰레이트 제 2 상*	부속적 위약 제 2 상*	모아들인 부속적 L-메틸몰레이트†	모아들인 부속적 위약†	p-값‡
		N	36	112	36	33		
원료자 (N)		91.6% (33)	87.5% (98)	85.7% (30)	90.9% (30)			
HDRS-17	평균 기준선 스코어 (SD)	18.8 (4.2)	19.9 (4.8)	16.2 (3.4)	16.8 (4.7)	17.5	18.4	
HDRS-17	응답율% (N)	19.4% (7)	28.5% (32)	17.1% (6)	9.0% (3)	18.3%	18.8%	0.92
HDRS-17	관해율% (N)	11.1% (4)	17.8% (20)	14.2% (5)	6.0% (2)	12.7%	11.9%	0.15
HDRS-17	평균 스코어 감소 (SD)	-4.3 (5.0)	-6.3 (6.6)	-3.1 (4.2)	-2.1 (4.9)	-3.70	-4.2	0.87
QIDS-SR	평균 기준선 스코어 (SD)	20.7 (4.7)	21.0 (5.0)	15.5 (5.9)	17.0 (5.5)	18.1	19.0	
QIDS-SR	응답율% (N)	25.0% (9)	28.5% (28)	8.5% (3)	9.0% (3)	16.8%	18.8%	0.70
QIDS-SR	관해율% (N)	0.0% (0)	8.9% (10)	8.5% (3)	3.0% (1)	4.3%	6.0%	0.68
QIDS-SR	평균 스코어 감소 (SD)	-4.6 (5.1)	-6.9 (6.2)	-1.9 (4.1)	-2.5 (4.1)	-3.25	-4.73	0.07
CGI-S	평균 기준선 스코어 (SD)	4.1 (0.5)	4.2 (0.6)	3.8 (0.7)	3.9 (0.7)	4.0	4.1	
CGI-S	평균 스코어 감소 (SD)	-0.5 (0.9)	-0.7 (1.0)	-0.5 (0.7)	-0.4 (0.8)	-0.53	-0.59	0.96

*SPCD 모델에 따르면, 오직 제 1 상 원료자들/무응답자 (HDRS-17 외 따름) 만을 제 2 상에서 분석함.

†모아들인 결과는 제 1 상 및 제 2 상으로부터 유래함.

‡계속 측정에 대한 이분법적 측정을 위한 Fava 등의 방법 (2003) 및 Tamura 및 Huang (2007) 방법을 이용한 SPCD 분석

[1364]

표 7. 6(S)-5-MTHF 의 존재 또는 부재 하의 SSRI 의 불리한 부작용

부작용 카테고리	위약 (n=112) 빈도 (%)	L-메틸몰레이트 7.5mg 빈도 (%)	NNH	L-메틸몰레이트 15mg 빈도 (%)	NNH	영증검정 p-값
	빈도 (%)	빈도 (%)				
위장관	23 (20.1%)	9 (9.6%)	< 위약	3 (10.0%)	< 위약	0.06
수면	12 (10.7%)	3 (3.2%)	< 위약	2 (6.7%)	< 위약	0.11
정신병	12 (10.7%)	2 (2.1%)	< 위약	2 (6.7%)	< 위약	0.05
신체적	22 (19.6%)	9 (9.6%)	< 위약	3 (10.0%)	< 위약	0.09
감염	13 (11.6%)	6 (6.4%)	< 위약	2 (6.7%)	< 위약	0.38
심혈관계	4 (3.6%)	0 (0%)	< 위약	2 (6.7%)	< 위약	0.08
성적	0 (0%)	0 (0%)	= 위약	0 (0%)	= 위약	0.99
기타	3 (2.7%)	1 (1.1%)	< 위약	2 (6.7%)	< 위약	0.24

*n 은 시도 동안 소정의 시점에 위약 또는 L-메틸몰레이트 7.5 mg 또는 15 mg 를 수용한 대상자의 총 인원수에 기초함

[1366]

그러나, 제 2 상 동안 약물/약물 순서로 정해진 환자에서 7.5 mg/일에서 15 mg/일로의 적용량 증가로 응답성 및 관해 비율에서의 현저한 증가가 증명되었는데, 예를 들어 SSRI 와 함께 위약을 섭취한 군에 비해 2 배 이상의 증가가 있었다 (24% 대 9%, p = 0.1: 이러한 결과는 표 6 에 포함되어 있지 않음). 따라서, 더 많은 적용량의 경구적 6(S)-5-MTHF 증량, 15 mg/일을 제 2 시도에 사용하도록 결정했다.

[1368]

실시예 3. MDD 환자에서의 증량 전략으로서의 6(S)-5-MTHF 의 효능 평가 (제 2 시도)

[1369]

실시예 1 에 기재된 조사 디자인 및 연속 병렬 디자인을 이용하여, 본 실시예 3 은 SSRI 를 이용한 치료에 내성이 있는 주요 우울 장애 (MDD) 가 있는 75 명의 환자에서의 더 높은 적용량 (15 mg qd) 의 경구적 6(S)-5-MTHF 증량이 있는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) 의 효능에 대한 60-일, 다중심적 이중맹검 위약-대조 파일

몇 조사 (제 2 시도) 를 보여준다. 제 2 시도의 디자인 (도 1B 에 제시됨) 은, 위약/약물 군 및 약물-약물 군에 할당된 환자들에 대한 시도에서 15 mg/일이었던 6(S)-5-MTHF 의 적용량을 제외하고는 제 1 시도의 것과 동일했다.

[1370] 본 연구조사의 중요한 임상적 목적은 SSRI 치료에 대해 부분적 또는 전무한 응답성을 가진 MDD 의 외래 환자에서 우울증 증상을 감소시키는데 있어서 SSRI 에 가산적인 약물로서 위약보다는 SSRI 에 대한 가산적 약물로서 더 높은 적용량의 경구적 6(S)-5-MTHF 를 이용하는 것이 더욱 유효한지 여부를 결정하는 것이다. 연구조사의 추가적인 목적은 6(S)-5-MTHF 15 mg/일의 증량의 안전성 및 용인성을 증명하는 것이다. 연구조사에는 미국내 상이한 6 개의 의학 센터 또는 병원에서 12 개월의 과정에서 MDD 가 있는 총 75 명의 환자가 참여했다. 연속 병행 비교 디자인 [51] 을 이용해 MDD 를 앓고 있는 외래환자를 6(S)-5-MTHF 15 mg/일 또는 위약으로 60 일간 치료했다. 도 2 는 연구 종결시까지 각 군에서 실제 완료한 환자수를 보여준다.

[1371] 도 3A 는 두 치료 조건 (즉, SSRI + 15 mg/일의 6(S)-5-MTHF 대 SSRI + 위약) 에서 30 일 후에 응답성의 백분율에 있어 통계적으로 유의한 차이가 있음을 보여준다. 연속 병렬 비교 디자인 [51] 을 이용하면, 제 1 시도 및 제 2 시도로부터 산출되는 위약 상에서의 응답성을 보면, 위약 군에 비해 6(S)-5-MTHF 군에 대해서는 응답 비율이 더 높은 것으로 결정되었음이 증명되었다.

[1372] 도 3B 는 연속 병렬 비교 디자인 [51] 을 이용하여 두가지 치료 조건 (즉, SSRI + 15 mg/일의 6(S)-5-MTHF 대 SSRI + 위약) 사이에서의, 기준선으로부터 종결점까지의 17 항목 Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17) 스코어에서의 변화, QIDS-SR, 또는 Clinical Global Impressions - Severity (CGI-S) 로 측정되는, 30 일 후 개선도의 통계적으로 유의한 차이를 보여준다. 연속 병렬 비교 디자인 [51] 을 이용하면, 제 1 시도 및 제 2 시도로부터 산출된 위약 상에서의 변화에서 위약 군에 비해, HAM-D-17, QIDS-SR 및 CGI-S 의 각각의 스코어에 있어, 6(S)-5-MTHF 군에서는 훨씬 더 큰 감소가 있었음이 결정된다.

[1373] 도 3C 내지 3D 는 두 치료 조건 (즉, SSRI + 15 mg/일의 6(S)-5-MTHF 대 SSRI + 위약) 에서 30 일 후 면제자 (종결시 HAM-D-17 스코어 < 8, 또는 종결시 QIDS-SR 스코어 ≤ 5) 의 백분율에서 유의한 차이가 없음을 보여준다.

[1374] 도 3A 내지 3D 의 결과를 하기 표에 요약했다.

표 8. SSRI 에 대한 부속물로서의 15 mg/일 6(S)-5-MTHF 또는 위약을 제공받은 MDD 환자의 효능 결과

결과	부속제 L-메틸폴레이트 제1상	부속제 위약 제1상	부속제 L-메틸폴레이트 제2상	부속제 위약 제2상*	모아들인 부속제 L-메틸폴레이트†	모아들인 부속제 위약‡	p-값‡
N	19	56	18	21			
완료자 (N)	89.4% (17)	89.2% (50)	83.3% (15)	90.4% (19)			
HDRS-17 평균 기준선 스코어 (SD)	21.2 (4.1)	21.2 (3.2)	19.5 (3.8)	17.6 (4.5)	20.4	19.4	
HDRS-17 응답율% (N)	36.8% (7)	19.6% (11)	27.7% (5)	9.5% (2)	32.3%	14.6%	0.04
HDRS-17 관해율% (N)	16.7% (3)	12.5% (7)	11.1% (2)	4.7% (1)	13.4%	8.6%	0.45
HDRS-17 평균 스코어 감소 (SD)	-7.6 (5.6)	-4.4 (6.8)	-3.8 (6.2)	-1.7 (4.7)	-5.58	-3.04	0.05
QIDS-SR 평균 기준선 스코어 (SD)	15.7 (5.8)	17.2 (5.6)	17.3 (4.8)	17.1 (6.6)	16.5	17.2	
QIDS-SR 응답율% (N)	36.8% (7)	21.4% (12)	11.1% (2)	4.7% (1)	23.9%	13.1%	0.15
QIDS-SR 관해율% (N)	21.0% (4)	1.7% (1)	5.5% (1)	4.7% (1)	13.3%	3.3%	0.09
QIDS-SR 평균 스코어 감소 (SD)	-8.1 (5.3)	-5.7 (5.6)	-1.3 (4.9)	-0.5 (4.9)	-4.7	-2.62	0.04
CGI-S 평균 기준선 스코어 (SD)	4.6 (0.6)	4.4 (0.6)	4.0 (0.6)	3.9 (0.8)	4.4	4.2	
CGI-S 평균 스코어 감소 (SD)	-1.3 (0.9)	-0.6 (1.0)	-0.5 (1.0)	-0.1 (0.6)	-0.92	-0.34	0.01

* SPCD 모델에 따라, 오직 제 1 상 완료자/무응답자 (HDRS-17 에 따른) 만이 제 2 상에서 분석함.

† 모아들인 결과는 제 1 상 및 제 2 상 유래임.

‡ 계속적 측정에서 Fava 등의 이분법적 측정 방법 (2003) 및 Tamura 및 Huang (2007) 방법을 이용한 SPCD 분석

[1376]

[1377] 표 9 는 두가지 치료 군 (즉, SSRI + 15 mg/일의 6(S)-5-MTHF 대 SSRI + 위약) 사이에서의 SAFTEE-SI 로 측정한 부작용 이벤트의 횟수에서 유의한 차이가 없음을 보여준다.

[1378]

표 9. 6(S)-5-MTHF 또는 위약을 15 mg/일로 하여 제공한 SSRI 의 불리한 부작용

부작용 카테고리	위약 (n = 54)*	L-메틸폴레이트 15mg (n = 42)*	NNH	양측검정 p-값
	반도 (%)	반도 (%)		
위장관	8 (14.8%)	7 (16.7%)	53	0.98
수면	3 (5.5%)	1 (2.4%)	< 위약	0.80
정신병	9 (16.7%)	4 (9.5%)	< 위약	0.47
신체적	16 (29.6%)	6 (14.3%)	< 위약	0.13
감염	7 (13.0%)	5 (11.9%)	< 위약	0.66
신혈관계	0 (0%)	0 (0%)	= 위약	0.99
성적	0 (0%)	1 (2.4%)	98	0.90
기타	5 (9.3%)	1 (2.4%)	< 위약	0.34

* n 은 시도 동안 소정 시점에서 위약 또는 L-메틸폴레이트를 수용한 대상체의 총 인원수를 바탕으로 함.

[1379]

도 3E 에 제시된 바와 같이, 전반적인 불리한 부작용 또는 예외적인 이벤트로 인한 연구 중단으로 인한 차이가 없었다. 그의 SSRI 에 대한 가산물로서의 6(S)-5-MTHF 의 적용은 기분 상승으로 인해 시도에서 제외되었다. 환자의 의학적 약력은 기준선 방문시에는 검출되지 않았던 양극성 장애를 나타냈다.

[1381]

후속관찰 연구

[1382]

이중-맹검 조사 종결시, 이중-맹검 기간을 완료한 응답자 및 무응답자는 모두 12 개월 동안 15 mg/일의 6(S)-5-MTHF 를 이용한 오픈-라벨 가산적 치료를 무상으로 받을 수 있는 옵션이 있었다. 6(S)-5-MTHF 를 이용해 12 개월간 오픈-라벨 치료를 받는 것에 동의한 대상체는 후속관찰 시기 종료시까지 3 개월마다 평가했다. 매 방문 동안, 환자에게 HAM-D-28, CGI, QIDS-SR, SAFTEE-SI, MGH-CPFQ, 및 MGH-SFQ (예를 들어, 하기 표 10 참조) 를 제공했다. 그들의 부수물인 SSRI 의 적용량은 12 개월의 후속관찰 동안 6(S)-5-MTHF 의 적용량 (예를 들어, 15 mg 이하로 1 일 2 회) 과 같이 조정할 수 있다. 대상체들은 또한 적절하다면 후속관찰 과정 동안 그들의 항우울제를 변경할 수 있게 해 줬다. 12 개월의 무상 후속관찰 케어를 거부한 환자들에 대해서는, 정신과 전문의 소개를 제안했다.

[1383]

표 10 은 15 mg/일의 6(S)-5-MTHF 를 이용한 가산적 치료를 수용한 이중맹검 기의 종결시 면제자들이 12-개월 유기 기간 동안 재발이 없었다는 것을 보여준다.

[1384]

표 10. 12-개월 유지 기간 동안 면제자에서의 후속관찰 결과

유지 상으로 진입하는 이중맹검 상 종료시 관해자들 (HAM-D-17 < 8)	아주반트로 15 mg/일 6(S)-5-MTHF 를 투여한, 12-개월 유지 상 동안의 재발자들 (HAM-D-17 > 15)
제1시도	2 0 (1 명의 대상체는 9-개월째 방문시 재발이 없었으나, 12 개월째 방문을 하지 않음)
제2시도	9 0

[1385]

실시예 4. SSRI 와 병용하여 엽산-함유 화합물을 포함하는 치료를 우울증이 있는 환자를 위해 선택하게 하는 바이오마커의 식별

[1387]

주요 우울 장애 (MDD) 가 있는 SSRI 내성 환자들 사이에서의 6(S)-5-MTHF 의 이중맹검 위약-대조 연구를 실시예 1 내지 3 에 기재된 바와 같이 실시하여, 환자에 항우울제 약물, 예를 들어 SSRI 에 추가하여 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 을 제공시 더 큰 효능 응답성과 연관된 유전자 다형현상, 지열성 바이오마커 및/또는 임상적인 특징들을 식별해 냈다.

[1388]

도 4A 내지 4B 는 각각 HDRS-28 (28-항목 Hamilton Depression Rating Scale) 및 CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) 로 측정한, 우울증이 있는 환자에서의 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI 를 포함하는 치료의 효능에 대한 MTHFR 유전자 (MTHFR C677T) 에서의 단일 유전자 다형현상 (SNP) 의 유효

성을 보여준다. 도 4A 내지 4B 에서는, MTHFR 유전자의 유전체 서열 부분에 해당하는 SEQ ID NO: 1 의 위치 677 에서의 하나 이상의 T 대립형질 (예를 들어, CT 또는 TT) 이 있는 환자가, SEQ ID NO: 1 의 위치 677 에서 T 대립형질이 검출되지 않는 환자에 비해, SSRI 와 병용하여 엽산-함유 화합물을 이용해 치료시 HDRS-28 또는 CGI-S 시험에서 더 큰 개선도를 나타낸다는 것을 보여준다.

[1389] 도 5A 내지 5B 는 각각 HAMD-28 (28-항목 Hamilton Depression Rating Scale) 및 CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) 로 측정되는 바와 같이, 우울증이 있는 환자에서 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI 을 포함하는 치료의 효능에 대한 비만 (예를 들어, BMI 가 30 kg/m^2 이상) 의 유효성을 보여준다. 도 5A 내지 5B 에서는 비만 환자 (예를 들어, BMI 가 30 kg/m^2 이상) 가 비만이 아닌 환자에 비해 SSRI 와 병용하여 엽산-함유 화합물을 이용해 치료시 HAMD-28 또는 CGI-S 시험에서 더 큰 개선도를 나타낸다는 것을 보여준다.

[1390] SSRI 와 병용하여, 그의 각 SSRI 와 조합된 6(S)-5-MTHF 를 수용하는 환자에서의 더 큰 효능 응답 비율에 대한 몇가지 예시적인 예측지표에는, 낮은 혈장 및/또는 RBC 엽산 수준, 낮은 혈장 B12 및 SAM 수준, 낮은 비율의 SAM/SAH 수준, 상승된 혈장 호모시스테인 수준, 엽산 수용체 오토안티바디 (FRA) 의 존재, 비대칭형 디메틸아르기닌 (ADMA), 말론디알데히드 (MDA), 4-히드록시노네날 (4-HNE), 고감도 C-반응성 단백질 (hs-CRP), F2-이소프로스탄 (8-OH-Dg), 뇌 유도성 신경영양 인자 (BDNF) 수준, 및 하기의 유전자 다형현상: a) 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제 (MTHFR) 에 대한 T677C 대립형질; b) MTHFR 유전자에 대한 A1298C 대립형질; c) 메티오닌 신타아제 리덕타아제 유전자에 대한 A66G 대립형질; 및 d) 메티오닌 신타아제 유전자에 대한 A2746G 대립형질이 포함될 수 있다.

[1391] 유전자 및 바이오마커의 다양한 조합을 우울증이 있는 환자에서의 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI 를 포함하는 치료의 효능에 대한 그의 유효성에 대해 평가했다. 특히, 평가했던 특정 유전자 및 바이오마커는 하기를 포함한다:

[1392] (a) 약 30 kg/m^2 이상의 BMI 산출값;

[1393] (b) 혈장 시료에서 측정한 2.8 (예를 들어, 2.71) 미만의 SAM/SAH 의 발현 비율;

[1394] (c) $3.28 \mu\text{g/mL}$ (혈장 시료에서 측정) 미만의 4-HNE 의 수준;

[1395] (d) 메틸렌테트라히드로폴레이트 리덕타아제(MTHFR) 의 유전체 핵산 서열 부분에 해당하는 SEQ ID NO: 1 의 위치 677 (하기에 약어로 "MTHFR 677" 로 표기) 에서의 드문 변이 CT 또는 TT 의 존재;

[1396] (e) 메티오닌 신타아제 (MTR) 의 유전체 핵산 서열의 부분에 해당하는 SEQ ID NO: 2 의 위치 2756 (하기에 약어로 "MTR 2756" 로 표기) 에서의 드문 변이 AG 또는 GG 의 존재; 및

[1397] (f) 메티오닌 신타아제 리덕타아제 (MTRR) 의 유전체 핵산 서열의 부분에 해당하는 SEQ ID NO: 3 의 위치 (하기에 약어로 "MTRR 66" 로 표기) 에서의 드문 변이 AG 또는 GG 의 존재.

[1398] 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI 로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어로 측정한, 상기 조건들 (a) 내지 (f) 의 다양한 조합이 개선도에 영향을 준 결과를 하기 표 11 내지 36 에 제시한다. 효능 유효성은 기준선을 비교하여, 제 I 상 및 제 II 상의 종결시 HAMD-17 스코어 및 HAMD-28 스코어에서의 평균 변화를 측정하여 결정했다.

[1399] 표 11. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI 로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의, MDD 환자에서의, 두 유전자 상에서 완전히 정상인 것과 상반되는, MTHFR 677 및 MTR 2756 상의 하나 이상의 드문 변이의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 및 MTR 2756 AA (29,13)*	-0.700	0.817	-0.571	0.866	0.722	(-2.694, 4.138)	0.679
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 MTR 2756 AG 또는 GG (8,4)*	-13.47	0.006	-10.33	0.223	-18.71	(-24.33, -13.08)	<0.001
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 및 MTR 2756 AA	-0.192	0.960	0.048	0.990	0.711	(-3.121, 4.543)	0.716
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 MTR 2756 AG 또는 GG	-18.00	0.008	-13.00	0.167	-23.29	(-32.08, -14.50)	<0.001

* 괄호 안의 수치값은 표시된 상태를 가진 환자들의 수에 해당함

[1400]

표 12. 환자를 엽산-합유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의, MDD 환자에서의, 두 유전자 상에서 완전히 정상이며 30 kg/m^2 미만인 기준선 BMI 와는 상반되는, MTR 2756 및 MTRR 66 의 상의 하나 이상의 드문 변이 및 30 kg/m^2 , 이상의 기준선 BMI 의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTR 2756 AA 및 MTRR 66 AA 및 BMI < 30 kg/m^2 (7,4)	전부 비처리		-4.333	0.510	전부 비처리		
MTR 2756 AG 또는 GG 및 MTRR 66 AG 또는 GG 및 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (8,4)	-13.667	0.029	-11.000	0.064	-10.972	(-17.377, -4.568)	0.001
HAMD-28							
MTR 2756 AA 및 MTRR 66 AA 및 BMI < 30 kg/m^2	전부 비처리		-4.667	0.539	전부 비처리		
MTR 2756 AG 또는 GG 및 MTRR 66 AG 또는 GG 및 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	-18.833	0.014	-12.000	0.115	-15.347	(-22.967, -7.727)	0.000

[1402]

표 13. 환자를 엽산-합유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의, MDD 환자에서의, 유전자 상에서 완전히 정상이며 30 kg/m^2 미만인 기준선 BMI 와는 상반되는, MTR 2756 상의 하나 이상의 드문 변이 및 30 kg/m^2 이상의 기준선 BMI 의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTR 2756 AA 및 MI < 30 kg/m ² (17,7)	4.476	0.225	1.167	0.776	3.196	(-1.906, 8.298)	0.220
MTR 2756 AG 또는 GG 및 BMI >= 30 kg/m ² (10,5)	-12.905	0.007	-12.167	0.019	-11.714	(-15.859, -7.569)	0.000
HAMD-28							
MTR 2756 AA 및 BMI < 30 kg/m ²	5.524	0.246	0.917	0.832	3.352	(-2.692, 9.395)	0.277
MTR 2756 AG 또는 GG 및 BMI >= 30 kg/m ²	-18.762	0.002	-13.000	0.036	-14.433	(-19.453, -9.414)	0.000

[1404]

[1405]

표 14. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의, MDD 환자에서의, 유전자 상에서 완전히 정상이며 예정 기준 비율 이상인 기준선 SAM/SAH 와는 상반되는, MTR 2756 상의 하나 이상의 드문 변이 및 예정 기준 비율 (예를 들어, 기준 군의 중앙값 비율) 미만의 기준선 SAM/SAH 의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTR 2756 AA 및 SAM/SAH >= 중앙값(24,12)	-1.556	0.510	1.971	0.557	0.054	(-3.764, 3.873)	0.978
MTR 2756 AG 또는 GG 및 SAM/SAH < 중앙값 (10,4)	-9.800	0.007	-2.500	0.598	-5.583	(-12.163, 0.998)	0.096
HAMD-28							
MTR 2756 AA 및 SAM/SAH >= 중앙값	-1.278	0.662	2.000	0.581	-0.071	(-3.889, 3.747)	0.971
MTR 2756 AG 또는 GG 및 SAM/SAH < 중앙값=2.71 (혈장 시료에서 측정된 바와 같음)	-14.993	0.003	-7.500	0.133	-11.683	(-17.836, -5.530)	0.000

[1406]

[1407]

표 15. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의, MDD 환자에서의, 예정 기준 비율 미만의 기준선 SMA/SAH 와 더불어 두 유전자 상에서 전부 정상인 것과 상반되는, 예정 기준 비율 (예를 들어, 기준 군의 중앙값 비율) 미만인 기준선 SAM/SAH 와 더불어 MTR 2756 및 MTRR 66 의 두가지 모두에서의 하나 이상의 드문 변이의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTR 2756 AA 및 MTRR 66 AA 및 SAM/SAH >= 중앙값 (6,3)	-0.400	0.962	-7.000	0.154	-3.98*	(-8.03, 0.064)	0.054
MTR 2756 AG 또는 GG 및 MTRR 66 AG 또는 GG 및 SAM/SAH < 중앙값 (8,3)	-9.000	0.037	-6.500	0.084	-7.64*	(-11.93, -3.34)	<0.001
HAMD-28							
MTR 2756 AA 및 MTRR 66 AA 및 SAM/SAH >= 중앙값	-1.000	0.916	-7.500	0.333	-3.74*	(-8.60, 1.12)	0.131
MTR 2756 AG 또는 GG 및 MTRR 66 AG 또는 GG 및 SAM/SAH < 중앙값=2.71 (혈장 시료에서 측정된 것과 같음)	-12.741	0.019	-10.500	0.052	-11.62*	(-16.14, -7.10)	<0.001

[1408]

[1409]

표 16. 환자를 업산-합유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의, MDD 환자에서의, 예정 수준 미만의 기준선 HNE-His 와 더불어 두 유전자 상에서 전부 정상인 것과 상반되는, 예정 수준 (예를 들어, 기준 군의 중앙값 수준 미만의 기준선 HNE-His (또는 4-HNE) 와 더불어 MTR 2756 및 MTRR 66 의 두가지 모두에서의 하나 이상의 드문 변이의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTR 2756 AA 및 MTRR 66 AA 및 HNE-His < 중앙값 (6.4)	3.000	0.750	-8.667	0.532	0.466	(-14.699, 15.630)	0.952
MTR 2756 AG 또는 GG 및 MTRR 66 AG 또는 GG 및 HNE-His >= 중앙값 (10.4)	-7.200	0.131	-11.000	0.064	-7.942	(-14.328, -1.556)	0.015
HAMD-28							
MTR 2756 AA 및 MTRR 66 AA 및 HNE-His < 중앙값=3.28 (혈장 시료에서 측정된 것과 같음)	4.200	0.735	-9.000	0.500	-2.221	(-21.990, 17.549)	0.826
MTR 2756 AG 또는 GG 및 MTRR 66 AG 또는 GG 및 HNE-His >= 중앙값	-9.800	0.072	-12.000	0.115	-10.241	(-17.365, -3.117)	0.005

[1410]

[1411]

표 17. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의, MDD 환자에서의, 유전자 상에서 전부 정상이며, 30 kg/m^2 미만인 기준선 BMI 와는 상반되는, 두 MTHFR 677 상의 하나 이상의 드문 변이 및 약 30 kg/m^2 이상인 기준선 BMI 의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 및 BMI < 30 kg/m^2 (17,8)	4.500	0.360	-2.267	0.480	1.356	(-4.388, 7.100)	0.644
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (13,6)	-8.738	0.009	-7.333	0.129	-8.090	(-13.622, -2.558)	0.004
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 및 BMI < 30 kg/m^2	2.769	0.663	-3.000	0.415	-0.234	(-7.217, 6.750)	0.948
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	-9.857	0.035	-8.667	0.077	-9.884	(-15.794, -3.974)	0.001

[1412]

[1413]

표 18. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의, MDD 환자에서의, 유전자 상에서 전부 정상이며 예정 수준 미만인 기준선 HNE-His 와는 상반되는, 두 MTHFR 677 상의 하나 이상의 드문 변이 및 예정 수준 (예를 들어, 기준 군의 중앙값 수준) 이상의 기준

선 HNE-His (또는 4-HNE) 의 유효성 .

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 및 HNE-His < 중앙값 (20,11)	-1.471	0.695	-0.857	0.837	-1.050	(-5.914, 3.814)	0.672
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 HNE-His >= 중앙값 (11,6)	-7.143	0.050	-7.500	0.215	-9.446	(-15.920, -2.972)	0.004
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 및 HNE-His < 중앙값=3.28 (혈장 시료에서 측정된 것과 같음)	-2.821	0.559	-0.536	0.908	-1.340	(-6.933, 4.253)	0.639
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 HNE-His >= 중앙값	-6.929	0.090	-7.500	0.223	-9.865	(-16.200, -3.529)	0.002

[1414]

[1415]

표 19. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI 로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의, MDD 환자에서의, 유전자 상에서 전부 정상이며 예정 수준 미만인 기준선 HNE-His 과는 상반되는, 두 MTR 2756 상의 하나 이상의 드문 변이 및 예정 수준 (예를 들어, 기준 군의 중앙값 수준) 이상의 기준선 HNE-His (또는 4-HNE) 의 유효성 .

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTR 2756 AA 및 HNE-His < 중앙값 (26,13)	0.306	0.897	0.300	0.936	1.319	(-2.257, 4.895)	0.470
MTR 2756 AG 또는 GG 및 HNE-His >= 중앙값 (13,7)	-7.125	0.061	-8.417	0.048	-8.072	(-12.314, -3.831)	0.000
HAMD-28							
MTR 2756 AA 및 HNE-His < 중앙값	0.639	0.835	-0.125	0.975	2.085	(-2.142, 6.312)	0.334
MTR 2756 AG 또는 GG 및 HNE-His >= 중앙값=3.28 (혈장 시료에서 측정된 것과 같음)	-9.950	0.026	-9.500	0.037	-9.508	(-13.855, -5.161)	0.000

[1416]

[1417]

표 20. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI 로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의, MDD 환자에서의, 예정 기준 비율 이상의 기준선 SAM/SAH 및 예정 수준 미만의 기준선 HNE-His 수준과 상반되는, 예정 기준 비율 (예를 들어, 기준 군의 중앙값 비율) 미만의 기준선 SAM/SAH 및 예정 수준

(예를 들어, 기준 군의 중앙값 수준) 이상의 기준선 HNE-His (또는 4-HNE) 의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
SAM/SAH \geq 중앙값 및 HNE-His $<$ 중앙값 (18,8)	-0.250	0.920	4.000	0.380	2.107	(-2.851, 7.064)	0.405
SAM/SAH $<$ 중앙값 및 HNE-His \geq 중앙값 (19,7)	-3.670	0.139	-9.000	0.031	-9.898	(-14.436, -5.361)	0.000
HAMD-28							
SAM/SAH \geq 중앙값 및 HNE-His $<$ 중앙값	-0.750	0.822	4.500	0.388	2.413	(-3.079, 7.906)	0.389
SAM/SAH $<$ 중앙값 및 HNE-His \geq 중앙값	-4.227	0.230	-12.000	0.004	-9.500	(-13.164, -5.830)	0.000

[1418]

표 21. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI 로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의, MDD 환자에서의, 두 유전자 상에서 완전히 정상인 것과 상반되는, MTR 2756 및 MTRR 66 상의 하나 이상의 드문 변이의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTR 2756 AA 및 MTRR 66 AA (11,5)	3.125	0.555	-8.000	0.451	-1.373	(-10.45, 7.705)	0.767
MTR 2756 AG 또는 GG 및 MTRR 66 AG 또는 GG (15,7)	-6.900	0.091	-4.667	0.338	-6.976	(-11.32, -2.638)	0.002
HAMD-28							
MTR 2756 AA 및 MTRR 66 AA	5.000	0.454	-8.000	0.439	-3.032	(-13.50, 7.431)	0.570
MTR 2756 AG 또는 GG 및 MTRR 66 AG 또는 GG	-9.996	0.039	-6.583	0.263	-9.348	(-13.01, -5.687)	0.000

[1420]

표 22. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI 로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의 MDD 환자에서의, 유전자 상에서 완전히 정상인 것과 상반되는, MTT 2756 상의 하나 이상의 드문 변이의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTR 2756 AA (45,21)	-0.621	0.736	-0.427	0.869	-0.590	(-3.418, 2.238)	0.683
MTR 2756 AG/GG (20,11)	-7.143	0.027	-3.600	0.273	-5.677	(-9.422, -1.932)	0.003
HAMD-28							
MTR 2756 AA	0.409	0.859	-0.446	0.869	-0.047	(-2.974, 2.879)	0.975
MTR 2756 AG/GG	-10.926	0.007	-5.300	0.160	-8.243	(-12.549, -3.938)	0.000

[1422]

표 23. 환자를 염산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, MDD 환자에서의, 30 kg/m² 미만의 기준선 BMI 및 예정 기준 비율 이상의 기준선 SAM/SAH 비율과는 상반되는, 30 kg/m² 이상의 기준선 BMI 및 예정 기준 비율 (예를 들어, 기준 군의 중앙값 비율) 미만인 기준선 SAM/SAH 비율의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
BMI < 30 kg/m ² 및 SAM/SAH >= 중앙값 (16,8)	4.333	0.120	1.500	0.699	2.583	(-2.224, 7.389)	0.292
BMI >= 30 kg/m ² 및 SAM/SAH < 중앙값 (21,9)	-5.611	0.011	-9.200	0.005	-7.302	(-10.404, -4.201)	0.000
HAMD-28							
BMI < 30 kg/m ² 및 SAM/SAH >= 중앙값	4.333	0.215	2.500	0.596	2.906	(-3.158, 8.970)	0.348
BMI >= 30 kg/m ² 및 SAM/SAH < 중앙값=2.71 (혈장 시료에서 측정된 것과 같음)	-6.306	0.049	-10.350	0.005	-7.572	(-10.871, -4.274)	0.000

[1424]

표 24. 환자를 염산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의 MDD 환자에서의, 유전자 상에서 완전히 정상이며 예정 수준보다 더 작은 기준선 HNE-His 수준과는 상반되는, MTRR 66 상의 하나 이상의 드문 변이 및 예정 수준 (예를 들어, 기준 군의 중앙값 수준) 이상인 기준선 HNE-His (또는 4-HNE) 수준의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTRR 66 AA 및 HNE-His < 중앙값 (8,5)	-1.167	0.844	-1.667	0.866	2.575	(-11.15, 16.30)	0.713
MTRR 66 AG 또는 GG 및 HNE-His >= 중앙값 (24,11)	-5.958	0.018	-3.500	0.322	-4.850	(-9.033, -0.667)	0.023
HAMD-28							
MTRR 66 AA 및 HNE-His < 중앙값=3.28 (혈장 시료에서 측정된 것과 같음)	-4.167	0.625	-2.000	0.835	-2.626	(-17.80, 12.55)	0.735
MTRR 66 AG 또는 GG 및 HNE-His >= 중앙값	-6.975	0.017	-4.071	0.335	-6.582	(-10.895, -2.269)	0.003

[1426]

표 25. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의 MDD 환자에서의, 유전자 상에서 완전히 정상이고 예정 기준 비율 미만인 기준선 SAM/SAH 비율과는 상반되는, MTRR 66 상의 하나 이상의 드문 변이 및 예정 기준 비율 (예를 들어, 기준 군으로부터 결정되는 중앙값 비율) 보다 더 작은 기준선 SAM/SAH의 유효성 .

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTRR 66 AA 및 SAM/SAH >= 중앙값 (9,6)	-0.125	0.984	-3.000	0.554	-2.978	(-8.884, 2.928)	0.323
MTRR 66 AG 또는 GG 및 SAM/SAH < 중앙값 (24,10)	-5.062	0.028	-6.190	0.042	-5.879	(-9.272, -2.487)	0.001
HAMD-28							
MTRR 66 AA 및 SAM/SAH >= 중앙값	0.500	0.945	-3.333	0.523	-1.221	(-7.023, 4.581)	0.680
MTRR 66 AG 또는 GG 및 SAM/SAH < 중앙값=2.71 (혈장 시료에서 측정된 것과 같음)	-6.498	0.031	-7.381	0.022	-6.579	(-10.257, -2.901)	0.000

[1428]

표 26. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상의 MDD 환자에서의, 30 kg/m^2 미만의 기준선 BMI 및 예정 수준보다 더 작은 기준선 HNE-HoIs 수준과는 상반되는, 약 30 kg/m^2 이상의 기준선 BMI 및 예정된 수준 (예를 들어, 기준 군으로부터 결정되는 중앙값

수준) 보다 더 작은 기준선 HNE-His (또는 4-HNE) 의 유효성 .

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
BMI < 30 kg/m ² 및 HNE-His < 중앙값 (19,9)	3.771	0.307	3.667	0.382	4.738	(-0.935, 10.412)	0.102
BMI >= 30 kg/m ² 및 HNE-His >= 중앙값 (23,11)	-6.569	0.012	-4.233	0.242	-5.420	(-9.107, -1.732)	0.004
HAMD-28							
BMI < 30 kg/m ² 및 HNE-His < 중앙값	4.606	0.335	1.833	0.708	4.253	(-2.634, 11.139)	0.226
BMI >= 30 kg/m ² 및 HNE-His >= 중앙값	-6.510	0.055	-4.933	0.253	-5.996	(-9.831, -2.160)	0.002

[1430]

표 27. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI 로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상에서 MDD 환자에서의, 30 kg/m² 미만의 기준선 BMI 에 상반되는, 약 30 kg/m² 이상의 기준선 BMI 의 유효성. 표 27 에 사용된 어구 "BMI*처리" 는 BMI 의 치료와의 상호작용을 지칭한다.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
BMI < 25 (14,7)	1.576	0.666	-1.400	0.761	-1.248	(-8.854, 6.359)	0.748
25 <= BMI < 30 kg/m ² (18,10)	2.600	0.473	2.000	0.559	3.331	(-1.345, 8.001)	0.163
BMI >= 30 kg/m ² (40,21)	-6.414	0.000	-3.009	0.231	-4.600	(-7.219, -1.981)	0.001
BMI*처리	-0.567	0.005	0.113	0.619	-0.233	(-0.502, 0.036)	0.090
HAMD-28							
BMI < 25 (14,7)	0.909	0.857	-2.300	0.681	-1.018	(-8.587, 6.552)	0.792
25 <= BMI < 30 kg/m ² (18,10)	2.602	0.559	0.000	1.000	2.054	(-3.884, 7.992)	0.498
BMI >= 30 kg/m ² (40,21)	-6.677	0.005	-3.245	0.262	-4.660	(-7.449, -1.871)	0.001
BMI*처리	-0.668	0.013	0.082	0.757	-0.270	(-0.581, 0.040)	0.088

[1432]

표 28. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI 로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상에서 MDD 환자에서, 예정 기준 비율 이상의 기준선 SAM/SAH 비율과 상반되는, 예정 기준 비율 (예를 들어 기준 군으로부터 결정된 중앙값 비율) 보다 더 작은 기준선 SAM/SAH 비율의 유효성. 표 28 에서 사용된 어구 "baseHAMD-17*처리" 및 "SAM/SAH*처리" 는 염기 HAMD-17 및 SAM/SAH 각각의 치료와의 상호작용을 지칭한다.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값†	유효성	95% CI	p-값
HAMD17							
baseHAMD-17*처리	0.165	0.722	-0.249	0.566	-0.025	(-0.553, 0.504)	0.927
SAM/SAH>=중앙값 (36,21)*	-0.946	0.675	0.564	0.816	-0.202	(-3.111, 2.708)	0.892
SAM/SAH < 중앙값 (37,18)	-3.657	0.086	-5.299	0.054	-3.622	(-6.730, -0.514)	0.022
SAM/SAH*처리	0.495	0.755	1.483	0.298	0.882	(-0.913, 2.677)	0.335
HAMD28							
SAM/SAH*처리	0.495	0.755	1.483	0.298	0.882	(-0.913, 2.677)	0.335
SAM/SAH >= 중앙값=2.71 (혈장 시료에서 측정된 것과 같음)	-1.148	0.681	1.355	0.634	0.073	(-3.333, 3.480)	0.966
SAM/SAH < 중앙값	-4.523	0.113	-7.325	0.014	-4.572	(-7.732, -1.413)	0.005
SAM/SAH*처리	0.972	0.636	1.806	0.271	1.112	(-0.927, 3.151)	0.285

[1434]

[1435]

표 29. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상에서 MDD 환자에서의, 예정 수준보다 더 작은 기준선 HNE-his 와는 상반되는, 예정 수준 (예를 들어, 기준 군으로부터 결정된 중앙값 수준) 보다 더 작은 기준선 HNE-his (또는 4-HNE)의 유효성. 표 29에서 사용된 어구 "HNE-his*처리"는 HNE-his의 치료와의 상호작용을 지칭한다.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값†	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
HNE-his >= 중앙값 (37,20)	-4.349	0.048	-4.030	0.086	-4.175	(-6.891, -1.459)	0.003
HNE-his < 중앙값 (36,19)	-1.407	0.532	0.631	0.824	0.260	(-2.900, 3.421)	0.872
HNE-his *처리	-0.465	0.754	2.027	0.188	0.626	(-1.197, 2.449)	0.501
HAMD-28							
HNE-his >= 중앙값=3.28 (혈장 시료에서 측정된 것과 같음)	-4.825	0.086	-4.455	0.118	-4.554	(-7.610, -1.499)	0.003
HNE-his < 중앙값	-2.184	0.457	-0.155	0.961	-0.107	(-3.670, 3.457)	0.953
HNE-his *처리	-0.133	0.945	2.362	0.184	0.685	(-1.440, 2.810)	0.527

[1436]

[1437]

표 30. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상에서 MDD 환자에서의, 예정 기준 수준보다 더 작은 기준선 HNE-His 와 조합된 두 유전자 상에서 완전히 정상인 것과 상반되는, 예정 수준 (예를 들어, 기준 군으로부터 결정된 중앙값 수준) 보다 더 작은 기준선

HNE-His (또는 4-HNE) 과 조합한 MTHFR 677 및 MTR 2756 상에서의 하나 이상의 드문 변이의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 및 MTR 2756 AA 및 HNE- His < 중앙값 (17,9)	-1.429	0.707	-2.667	0.608	-0.142	(-5.972, 5.688)	0.962
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 MTR 2756 AG 또는 GG 및 HNE-His > 중앙값 (4,2)	-14.500	0.066	-16.0	NA	데이터가 충분하지 않음		
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 및 MTR 2756 AA 및 HNE- His < 중앙값	-2.857	0.574	-2.333	0.687	-0.053	(-6.980, 6.873)	0.988
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 MTR 2756 AG 또는 GG 및 HNE-His > 중앙값	-16.000	0.084	-17.0	NA	데이터가 충분하지 않음		

[1438]

[1439]

표 31. 환자를 업산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI 로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에
서의 변화 상에서 MDD 환자에서의, 예정 기준 비율 미만의 기준선 SAM/SAH 비율과 조합한 두 유전자 상에서 완
전히 정상인 것과 상반되는, 예정 기준 비율 (예를 들어 기준 군으로부터 결정된 중앙값 비율) 보다 더 작은
SAM/SAH 비율과 조합된 MTHFR 677 및 MTR 2756 상의 하나 이상의 드문 변이의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 및 MTR 2756 AA 및 SAM/SAH \geq 중앙값 (15,8)	-6.429	0.284	4.000	0.346	-0.830	(-5.190, 3.530)	0.709
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 MTR 2756 AG 또는 GG 및 SAM/SAH $<$ 중앙값 (4,1)	-12.667	0.070	데이터가 충분하지 않음				
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 및 MTR 2756 AA 및 SAM/SAH \geq 중앙값	-12.643	0.084	4.500	0.349	-4.472	(-10.619, 1.676)	0.154
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 MTR 2756 AG 또는 GG 및 SAM/SAH $<$ 중앙값	-18.000	0.070	데이터가 충분하지 않음				

[1440]

[1441]

표 32. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상에서 MDD 환자에서의, 30 kg/m^2 보다 더 작은 기준값 BMI와 조합한 두 유전자 상에서 완전히 정상인 것과 상반되는, 약 30 kg/m^2 이상의 기준선 BMI와 조합된 MTHFR 677 및 MTR 2756 상에서의 하나 이상의 드문 변이의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 및 MTR 2756 AA 및 BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ (10,5)	전부 비처리		-4.000	0.470	전부 비처리		
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 MTR 2756 AG 또는 GG 및 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (5,2)	-17.333	0.014	-16.0	NA	데이터가 충분하지 않음		
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 및 MTR 2756 AA 및 BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$	전부 비처리		-4.000	0.544	전부 비처리		
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 MTR 2756 AG 또는 GG 및 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	-23.500	0.021	-17.0	NA	데이터가 충분하지 않음		

[1442]

[1443]

표 33. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상에서 MDD 환자에서의, 30 kg/m^2 미만의 기준선 BMI와 조합한 유전자 상에서 완전히 정상인 것과 상반되는, 약 30 kg/m^2 이상의 기준선 BMI와 조합되는 MTRR 66 상에서의 하나 이상의 드문 변이의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTRR 66 AA 및 BMI < 30 kg/m^2 (10,7)	전부 비처리	0.000	1.000	전부 비처리			
MTRR 66 AG 또는 GG 및 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (29,16)	-7.065	0.001	-2.048	0.498	-4.912	(-8.151, -1.674)	0.003
HAMD-28							
MTRR 66 AA 및 BMI < 30 kg/m^2	전부 비처리	-0.600	0.919	전부 비처리			
MTRR 66 AG 또는 GG 및 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	-7.448	0.006	-2.063	0.561	-4.412	(-7.852, -0.972)	0.012

[1444]

[1445]

표 34. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상에서의 MDD 환자에서의 MTHFR 677 상의 완전히 정상 및 예정 기준 비율 미만의 기준선 SAM/SAH 비율과는 상반되는, MTHFR 677 상의 하나 이상의 드문 변이 및 예정 기준 비율 (예를 들어, 기준 군으로부터 결정되는 중앙값 비율) 보다 더 작은 기준선 SAM/SAH 비율의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 및 SAM/SAH \geq 중앙값 (21,12)	0.947	0.827	2.333	0.443	1.075	(-3.250, 5.400)	0.626
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 SAM/SAH < 중앙값 (11,5)	-6.233	0.059	2.333	0.751	-2.041	(-11.186, 7.104)	0.662
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 및 SAM/SAH \geq 중앙값	-2.158	0.666	2.833	0.428	-0.764	(-5.320, 3.791)	0.742
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 SAM/SAH < 중앙값	-7.867	0.078	0.000	1.000	-3.533	(-11.408, 4.341)	0.379

[1446]

[1447]

표 35. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-17 및 HAMD-28 스코어에서의 변화 상에서의 MDD 환자에서, MTHFR 677 및 MTRR 66 두가지 모두에서의 완전히 정상인 것과 상반되는, MTHFR 677 및 MTRR 66 두가지 모두에서의 하나 이상의 드문 변이체의 유효성.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
MTHFR 677 CC 및 MTRR 66 AA (10,5)	3.750	0.579	-12.25	0.116	-8.281	(-18.82, 2.262)	0.124
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 MTRR 66 AG 또는 GG (18,8)	-5.550	0.053	-5.250	0.069	-5.648	(-9.477, -1.818)	0.004
HAMD-28							
MTHFR 677 CC 및 MTRR 66 AA	5.500	0.521	-13.00	0.047	-9.379	(-21.55, 2.789)	0.131
MTHFR 677 CT 또는 TT 및 MTRR 66 AG 또는 GG	-5.275	0.141	-7.500	0.025	-6.264	(-10.36, -2.167)	0.003

[1448]

표 36. 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI 로 치료시 모든 조건 (a) 내지 (f) 의 조합의 전체적인 결과.

	제 I 상		제 II 상		종합한 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-17							
모든 환자들	-2.978	0.056	-2.111	0.235	-2.264	(-4.292, -0.236)	0.029
HAMD-28							
모든 환자들	-3.632	0.069	-2.706	0.187	-2.738	(-4.995, -0.482)	0.017

[1450]

표 37. 표 11 내지 19 및 36 로부터의 결과 요약.

코드 번수	% 제 2 시도 모집단		제 2 시도 모집단의 조합								
	Priority Combinations	Variable Combinations	0 OVERALL N=73	1 D+E N=4	2 A+E+F N=4	3 A+E N=5	4 B+E N=6	5 B+E+F N=5	6 C+E+F N=4	7 A+D N=9	8 C+D N=8
A BMI>30	55%	NA	NA	55%	55%	NA	NA	NA	55%	NA	NA
B LOW SAM/SAH RATIO	51%	NA	NA	NA	NA	51%	51%	NA	NA	NA	NA
C HIGH 4-HNE	51%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	51%	NA & 8	51% & 8	51%
D MTHFR 677 CT/TT	49%	NA	49% &	NA	NA &	NA &	NA &	NA &	NA &	49% &	49% &
E MTR 2756 AG/GG	34%	NA	34%	34%	34%	34%	34%	34%	NA	NA	34%
F MTRR 66 AG/GG	74%	NA	NA	74%	NA	NA	74%	74%	NA	NA	NA
조합 %	100%	17%	14%	19%	17%	13%	13%	27%	25%	17%	
모아들인 유효성 크기 HAMD-28	-2.738	-23.290	-15.347	-14.433	-11.683	-11.620	-10.241	-9.884	-9.865	-9.508	
모아들인 p-값 HAMD-28	0.017	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	0.001	0.002	<0.001	
모아들인 유효성 크기 HAMD-17	-2.264	-18.710	-10.972	-11.714	-5.583	-7.640	-7.942	-8.090	-9.446	-8.072	
모아들인 p-값 HAMD-17	0.029	<0.001	0.001	<0.001	0.096	<0.001	0.015	0.004	0.004	<0.001	

[1452]

[1453]

표 38. 표 20 내지 29로부터의 결과 요약.

코드 번수	Priority Combinations Variable Combinations	% 제 2 시도 모집단										제 2 시도 모집단의 조합										
		10 B+C N=11	11 E+F N=8	12 E N=11	13 A+B N=13	14 C+F N=15	15 B+F N=11	16 A+C N=12	17 A N=21	18 B N=18	19 C N=21	10 B+C N=11	11 E+F N=8	12 E N=11	13 A+B N=13	14 C+F N=15	15 B+F N=11	16 A+C N=12	17 A N=21	18 B N=18	19 C N=21	
A	BMI>30	55%	NA	NA	NA	55% &	NA	NA	55%	55%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
B	LOW SAM/SAH RATIO	51%	51% &	NA	NA	51%	NA	51%	NA	NA	51%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
C	HIGH 4-HNE	51%	51%	NA	NA	NA	51%	NA	51%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
D	MTHFR 677 C/T/TT	49%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
E	MTR 2756 AG/GG	34%	NA	34% &	34%	NA	NA &	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
F	MTRR 66 AG/GG	74%	NA	74%	NA	NA	74%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	COMBINATION %	26%	25%	34%	28%	38%	38%	28%	28%	55%	51%	51%										
모아들인	유효성 크기 HAMD-28	-9.500	-9.348	-8.243	-7.572	-6.582	-6.579	-5.996	-4.660	-4.572	-4.554											
모아들인	p-값 HAMD-28	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	0.002	0.001	0.005	0.003											
모아들인	유효성 크기 HAMD-17	-9.898	-6.976	-5.677	-7.302	-4.850	-5.879	-5.420	-4.600	-3.622	-4.175											
모아들인	p-값 HAMD-17	<0.001	0.002	0.003	<0.001	0.023	0.001	0.004	0.001	0.022	0.003											

[1454]

[1455] 유효성을 평가하기 위해 HAMD-17 또는 HAMD-28 척도를 이용하는 것에 추가하여, 사회 기능역할 질문 (social functioning questionnaire) (SFQ), 시각적 유사성 척도 (visual analogue scale) (VAS), 인지적 및 신체적 기능 질문 (cognitive and physical function questionnaire) (CPFQ), Maier, 및 HAMD 의 HAMD-7 서브스케일과 같은 여타 척도들도 이용해 유효성을 분석했고, 결과는 도 9A 내지 9C 및 도 10A 내지 10E에 제시한다.

[1456]

추가적인 SNP 바이오마커가 또한 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, 유전자 상에서 완전히 정상인 것에 상반되는, 하기 표시된 바와 같은 하나 이상의 드문 변이가 있는 MDD 환자에서의 HAMD-28에서의 변화에 대한 그들의 유효성 평가를 위해 평가될 수 있다. 표 39는 MDD 환자에서의 그들의 감소시키는 효과의 순서로 개별 SNP 바이오마커를 수록했지만 (즉, HAMD-28에서 더 큰 감소를 제공한 SNP 마커는 표에서 더 먼저 수록), 본원에 기재된 검정법, 방법, 시스템 및 키트에 사용하기 위해 특정 SNP 바이오마커가 다른 것들보다 더 바람직한 것으로 간주되어선 안되는데, 이는 하나 이상의 표기된 드문 변이를 보유한 MDD 환자라면 유전자 상에 정상인 대립형질을 보유한 MDD 환자에 비해 엽산-함유 화합물로 치료시 HAMD-28에서의 현저한 변화를 나타내기 때문이다. 일부 구현예에서, 개별적으로는 낮은 유효성을 가진 임의의 SNP 마커들의 특정 조합이 상승적 유효성을 제공하고/하거나 심지어 더 높은 유효성을 가진 단일 SNP 마커보다 훨씬 더 다른 예측력을 제공할 수 있다.

[1457]

다음 페이지에 제시된 표 39는 환자를 엽산-함유 화합물 (예를 들어, 6(S)-5-MTHF) 및 SSRI로 치료시, HAMD-28 스코어에서의 변화에 대해 MDD 환자에서, 유전자 상에서 완전히 정상인 것과 상반되는, 표시된 SNP 바이오마커에 하나 이상의 드문 변이의 유효성을 제시한다.

유효성 우선순위	유전자	HAMD-28	제 1 상 유효성 p-값	제 11 상 유효성 p-값	유효성	모이등인 상 95% CI	p-값	
1	COMT (Val 158 Met) rs4680 (GG)	33(17,9)	-12.070	0.008	-10.170	0.019	-10.880 (-16.770, -4.990)	0.000
2	COMT (Val 158) rs4633 (CC)	22(18,9)	-10.070	0.012	-10.170	0.019	-9.240 (-14.330, -4.146)	0.000
3	RCF1 (in SLC19A1) rs1051266 (AA)	44(11,6)	-10.000	0.081	-2.750	0.316	-7.673 (-12.660, -2.690)	0.003
4	DRD2 (H313H) rs6275 (TT)	11(10,5)	-16.560	0.144	1.667	0.728	-7.627 (-14.440, -0.814)	0.028
5	DRD2 (Taq1Br) rs1079596 (TC)	42(18,11) 42/44(18,11)	-10.640	0.018	-3.893	0.391	-6.903 (-11.260, -2.549)	0.002
6	DNMT3B rs1883729 (AG)	11(13,8) 13(19,10) 11/13(32,18)	-2.318	0.662	-5.267	0.092	-4.811 (-8.908, -0.714)	0.021
			-8.097	0.038	-4.667	0.335	-6.748 (-10.410, -3.085)	0.000
			-6.340	0.035	-4.940	0.080	-5.360 (-8.000, -2.720)	0.000
7	PCYT1A rs7639752 (AA)	11(12,7)	-10.400	0.083	-3.900	0.576	-6.716 (-13.770, 0.340)	0.062
8	GCH1 rs8007267 (TC)	42(22,10)	-7.729	0.063	-5.417	0.204	-6.654 (-10.720, -2.589)	0.001
9	MTHFR G1793A rs2274976 (GA)	42(19,5)	-5.333	0.353	2.833	0.700	-5.551 (-11.590, -4.486)	0.072
10	RCF1 A>G rs2297291 (AA)	11(12,7)	-8.778	0.049	-1.400	0.667	-5.458 (-10.060, -0.857)	0.020
11	GCHII or FOLH1 rs202676 (AG)	31(23,9)	-7.314	0.045	-3.300	0.545	-5.402 (-9.972, -0.833)	0.020
12	DAT (SLC6A3) rs250682 (CG)	33(33,15)	-5.722	0.072	-5.768	0.064	-4.996 (-8.063, -1.929)	0.001
13	GCHFR rs7163862 (TA)	41(37,20)	-6.380	0.008	-4.542	0.126	-4.863 (-7.800, -1.926)	0.001
14	RCF2 (in SLC19A1) rs12659 (TT)	11(10,7)	-7.571	0.110	-1.400	0.667	-4.860 (-9.398, -0.857)	0.036
15	CACNA1C rs1006737 (AG)	13(30,16)	-8.006	0.007	-2.467	0.505	-4.633 (-8.32000, -0.946)	0.014
16	FDRC rs2277820 (TC)	22(30,15)	-2.634	0.433	-6.232	0.068	-4.027 (-7.718, -0.336)	0.032
17	DRD2 (SLC26A9) rs11240594 (AG)	33(36,20)	-5.018	0.109	-3.424	0.238	-3.758 (-6.981, -0.535)	0.022
18	MTHFD 1 G1958A (R653Q) rs2236225 (AG)	33(28,16)	-2.742	0.322	-3.762	0.252	-3.496 (-6.775, -0.217)	0.037

[1458]

[1459] 실시예 5. 엽산-함유 증량 치료요법 (SSRI 를 이용) 을 위한 환자의 예시적인 선별 방법 및 상기 치료요법에 적용된 MDD 환자들의 개별 예후

[1460]

엽산-함유 화합물을 이용한 MDD 치료의 증량에 대한 이증맹검 위약 대조 다중부위 연구조사를 토대로, 예를 들어 36 명의 환자에게 엽산-함유 화합물을 제공한 DEPLIN®15, 예를 들어 기준선 측정값으로부터 그의 HAMD-28에서 감소가 있던 DEPLIN® 15 를 토대로, 환자들은 해당하는 "값" (이후 상세히 설명하여 제시) 을 가진 시험 패널 (PT) 에 기재되어 있는, 일반적으로 하기 표 40 에 제시된 바와 같은 예측된 HAMD-28-감소에 따라 응답하는 하나 이상의 조건으로 진단된다.

[1461]

따라서, MDD 환자의 치료 방법 및/또는 MDD 환자에 의해 섭취되는 항우울제의 유효성을 결정 또는 개선하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 그 방법은 (1) 치료 내성 MDD 환자에 대한 스크리닝 (예를 들어, 하기 상세한 설명을 위한 단계 1 참조); 및 (2) MDD 환자의 시료에 대한 시험 패널 (PT) 의 실시 (예를 들어, 하기 상세한 설명을 위한 단계 2 참조) 를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, PT 결과가 하기 표 40 에 제시된 코드 군 분류 중 하나 이상을 나타낸다면, 환자는 항우울제 및 엽산-함유 화합물 (예를 들어, DEPLIN®15) 을 포함하는 치료 양생법을 권장받을 수 있다. 일부 구현예에서, PT 결과가 하기 표 40 에 제시된 코드 군분류 중 하나 이상을 나타낸 경우, 기준선 값 (예를 들어, 기준선 방문시 측정된 값) 으로부터의 HAMD-28 에서의 해당하는 감소가 엽산-함유 화합물 (예를 들어, DEPLIN®15) 을 항우울제 약물 (예를 들어, SSRI) 과 병용하여 하는 치료를 최소 4 주간 실시할 것을 예측할 수 있다.

[1462]

단계 1: 치료-내성 MDD 환자들을, 다음과 같은 점에 대해 스크리닝했다: (a) 그들이 MDD 에 대한 DSM-IV 기준을 충족하는지 여부; 및 (b) 그들이 적정한 적용량의 SSRI 로 진행 중이고, SSRI 의 하나 이상의 코스에 대해 적절하게 응답하지 않는지 여부. 기준 (a) 및 (b) 를 스크리닝하여 두가지 모두에 대해 기준을 만족한다면, 전문의는 하기 기재된 시험 패널 (PT) 을 지시할 것을 권장한다.

[1463]

단계 2: 하기 제시된 패널 시험 (PT) 의 예시가 실시될 수 있다.

- | [1464] | 시험의 코드 패널 | 시료 | 값 | 결정 | |
|--------|---|--------------------|-----------------------------------|----|---|
| [1465] | A | BMI 산출 | 신장 및 체중
≥ 30 kg/m ² | Y | N |
| [1466] | B | SAM/SAH Ratio | 혈장 (nmol/L) <2.71 | Y | N |
| [1467] | C | 4-HNE | 혈장
≥ 3.28 µg/mL | Y | N |
| [1468] | D | MTHFR 677 CT/TT 전혈 | Yes/No | Y | N |
| [1469] | E | MTR 2756 AG/GG 전혈 | Yes/No | Y | N |
| [1470] | F | MTRR 66 AG/GG 전혈 | Yes/No | Y | N |
| [1471] | 상기 제시된 시험 패널 (PT) 은 본원에 포함된 표 41A 내지 41B 에 제시된 바이오마커들 중 하나 이상 또는 임의의 조합을 삭제하거나 또는 추가하도록 변경될 수 있다. | | | | |
| [1472] | 단계 3: 단계 (2) 의 PT 에 수록된 조건들의 시험 결과를 토대로, 양성으로 시험된 임의의 PT (항목 A 내지 F) (즉, Y 로 결정된 것) 를 식별해 내고, 하기 표 40 에 제시된 알파벳 순서의 "코드" 에서 가장 큰 수의 코드로 기록했다. 주어진 환자의 PT 에 대해 일단 코드 군 분류를 선택한 후에는, 코드 군분류를 위해 해당하는 "95% CI" (95% 신뢰 구간) 를 표 40 로부터 재검토할 수 있다. 일부 구현예에서, CI 의 상한이 0 미만인 경우, 기준선 값으로부터의 HAMD-28 감소는 유의한 것일 공산이 크다. 다른 구현예에서, CI 의 상한이 0 을 초과하는 경우, 기준선 값으로부터의 HAMD-28 감소는 주의깊게 해석되어야 한다. | | | | |
| [1473] | 단계 4: 기준선으로부터 HAMD-28 에서의 예측되는 감소는 예를 들어 다음과 같이 결정될 수 있다: | | | | |
| [1474] | (a) 환자가 PT 에서 오직 단일한 헛트를 갖는 경우 (즉, 1 개의 조건만이 양성), 기준선으로부터의 HAMD-28 감소는 코드 "ALL" 를 기준으로 할 수 있음; 또는 | | | | |
| [1475] | (b) 환자가 PT 중 이중 헛트를 갖는 경우 (즉, 2 개의 조건이 양성), 기준선으로부터의 HAMD-28 감소는 표 40 에서 A, B, C, E 또는 "ALL" 로부터 수득되는 최고 응답성 (즉, HAM-D-28 에서 최대 변화) 를 기준으로 할 수 있다. 일부 구현예에서, 이중 헛트가 "D+F" 인 경우, 감소는 코드 "ALL" 을 기준으로 할 수 있음; | | | | |
| [1476] | (c) 환자가 PT 의 삼중 헛트를 갖는 경우 (즉, 3 개의 조건이 양성), 기준선으로부터 HAMD-28 감소는 표 40 에 제시된 최선의 조합 (즉, 최선의 2-코드 조합) 으로부터 수득되는 최고 응답성 (즉, HAM-D-28 에서 최대 변화) 를 기준으로 할 수 있다. 오직 예시로서, 환자가 PT 의 A, C 및 E 상에서 삼중 헛트를 갖는 경우, 가능한 2-코드 조합은 A+C, A+E 및 C+E 이다. 이들 조합 중, 조합 "A+E" 이 표 40 에서 제시되는 최고의 HAMD-28 감소에 해당하기 때문에, 조합 "A+E" 는 최고의 HAMD-28 감소에 해당하는 최선의 조합으로 간주된다. 그러나, 삼중 헛이 "D+F" 를 포함하는 경우, HAM-D-28 감소는 A, B, C, E 또는 "ALL" 의 단일 코드로부터 수득되는 최고 응답성을 기준으로 해야 한다; | | | | |
| [1477] | (d) 표 40 에서 음성 HAMD Δ 숫자는 제 2 시도 기준선 HAMD-28 (~24.47) 로부터의 잠재적 감소를 반영한다. HAMD Δ 숫자는 HAMD-28 스케일에서의 예측되는 감소를 나타내며, 환자는 4 주의 짧은 기간에도 Deplin®15 증량 치료요법 (SSRI 를 이용) 에 대한 응답성을 수득할 수 있다. 일부 구현예에서, 실제 감소는 하기 표 40 에 제시된 것의 95% 내의 임의의 값에 위치할 수 있다. | | | | |
| [1478] | 표 40: 다양한 코드 조합에 대한 제 2 상 (Trial 2) 의 평균적인 기준값을 바탕으로 예측되는 HAMD-28 감소. | | | | |

코드	"N"	95% CI	HAMD Δ	코드	"N"	95% CI	HAMD Δ
ALL	36	(-20.8, 7.2)	-6.8	B+C	11	(-21.3, 5.4)	-7.9
A	21	(-23.0, 8.2)	-7.4	B+E	6	(-32.2, -2.1)	-17.2
B	16	(-25.3, 6.7)	-9.3	B+F	11	(-24.5, 3.0)	-10.8
C	21	(-20.2, 7.5)	-6.4	C+D	8	(-27.2, 9.4)	-8.9
E	11	(-28.3, 7.6)	-10.3	C+E	9	(-25.3, 9.3)	-8.0
A+B	13	(-27.0, 7.8)	-9.6	C+F	15	(-23.4, 8.4)	-7.5
A+C	12	(-20.3, 7.2)	-6.6	D+E	4	(-34.3, -10.6)	-22.5
A+D	9	(-30.2, 6.9)	-11.7	E+F	8	(-26.7, 9.2)	-8.7
A+E	5	(-35.7, 0.5)	-17.6				

[1479]

[1480] 참고문헌

- [1481] 1. V. Herbert, Experimental nutritional folate deficiency in man. *Trans Assoc Am Phys* 75 (1961), p. 307.
- [1482] 2. M.W.P. Carney, Serum folate values in 423 psychiatric patients. *Br Med J* 4 (1967), p. 512.
- [1483] 3. E.H. Reynolds, J.M. Preece, J. Bailey and A. Coppen, Folate deficiency in depressive illness. *Br J Psychiatry* 117 (1970), p. 287.
- [1484] 4. S.D. Shorvon, M.W.P. Carney, I. Chanarin and E.H. Reynolds, The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. *Br Med J* 281 (1980), p. 1036.
- [1485] 5. MRC Vitamin Study Research Group, Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 338 (1991), p. 131.
- [1486] 6. E.B. Rimm, W.C. Willett, F.B. Hu et al., Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 279 (1998), p. 359.
- [1487] 7. D. Mischoulon, Herbal remedies for mental illness. *Psychiatr Clin North Am Annu Drug Ther* 6 (1999), p. 1.
- [1488] 8. A. Fugh-Berman and J.M. Cott, Dietary supplements and natural products as psychotherapeutic agents. *Psychosom Med* 61 (1999), p. 712.
- [1489] 9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- [1490] 10. T. Bottiglieri, Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev* 54 (1997), p. 382.
- [1491] 11. J.E. Alpert and M. Fava, Nutrition and depression: the role of folate. *Nutr Rev* 55 (1997), p. 145.
- [1492] 12. B.R. Hutto, Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr Psychiatry* 38 (1997), p. 305.
- [1493] 13. M.I. Botez, T. Botez, J. Leveille, P. Bielmann and M. Cadotte, Neurological correlates of folic acid deficiency: facts and hypotheses. In: M.I. Botez and E.H. Reynolds, Editors, *Folic acid in neurology, psychiatry and internal medicine*, Raven Press, New York (1979), p. 435.
- [1494] 14. E.H. Reynolds, Anticonvulsant drugs, folate metabolism and mental symptoms. In: M. Dam, L. Gram and J.K. Penry, Editors, *Advances in epileptology*. XIIth Epilepsy International Symposium, Raven Press, New York (1981), p. 621.
- [1495] 15. J. Edeh and B.K. Toone, Antiepileptic therapy, folate deficiency, and psychiatric morbidity: a general practice survey. *Epilepsia* 26 (1985), p. 434.
- [1496] 16. S.D. Shorvon, M.W.P. Carney, I. Chanarin and E.H. Reynolds, The neuropsychiatry of megaloblastic anemia. *Br Med J* 281 (1980), p. 1036.
- [1497] 17. S.N. Young and M. Ghadirian, Folic acid and psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 13 (1989), p. 841.
- [1498] 18. R. Crellin, T. Bottiglieri and E.H. Reynolds, Folates and psychiatric disorders: clinical potential. *Drugs* 45 (1993), p. 623.
- [1499] 19. A.M. Ghadirian, J. Anath and F. Engelmann, Folic acid deficiency in depression. *Psychosomatics* 21 (1980), p. 926.
- [1500] 20. M.W.P. Carney, T.K.N. Chary, M. Laundy et al., Red cell folate concentrations in psychiatric patients. *J Affect Dis* 19 (1990), p. 207.
- [1501] 21. T. Bottiglieri, K. Hyland, M. Laundy et al., Folate deficiency, biopterin and monoamine metabolism in depression. *Psychol Med* 22 (1992), p. 871.

- [1502] 22. A. Wilkinson, D. Anderson, M. Abou-Saleh et al., 5-Methyltetrahydrofolate level in the serum of depressed subjects and its relationship to the outcome of ECT. *J Affect Disord* 32 (1994), p. 163.
- [1503] 23. M.T. Abou-Saleh and A. Coppen, Serum and red blood cell folate in depression. *Acta Psychiatr Scand* 80 (1989), p. 78.
- [1504] 24. E.H. Reynolds, J.M. Preece, J. Bailey and A. Coppen, Folate deficiency in depressive illness. *Br J Psychiatry* 117 (1970), p. 287.
- [1505] 25. V.A. Wesson, A.J. Levitt and R.T. Joffe, Change in folate status with antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 53 (1994), p. 313.
- [1506] 26. A. Levitt and R. Joffe, Folate, B12, and life course of depressive illness. *Biol Psychiatry* 25 (1989), p. 867.
- [1507] 27. I.R. Bell, J.S. Edman, D.W. Marby et al., Vitamin B12 and folate status in acute geropsychiatric inpatients: affective and cognitive characteristics of a vitamin nondeficient population. *Biol Psychiatry* 27 (1990), p. 125.
- [1508] 28. M. Fava, J.S. Borus, J.E. Alpert et al., Folate, B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 154 (1997), p. 426.
- [1509] 29. Alpert M, Silva R, Pouget E. Folate as a predictor of response to sertraline or nortriptyline in geriatric depression. Presented at the 36th Annual Meeting of the NCDEU. Boca Raton, FL, May 28-31, 1996.
- [1510] 30. M. Fava and K.G. Davidson, Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 19 (1996), p. 176.
- [1511] 31. P.S.A. Godfrey, B.K. Toone, M.W.P. Carney et al., Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 336 (1990), p. 392.
- [1512] 32. M.W.P. Carney and B.F. Sheffield, Associations of subnormal serum folate and vitamin B12 values and effects of replacement therapy. *J Nerv Ment Dis* 150 (1970), p. 404.
- [1513] 33. S. Lee, Y.K. Wing and S. Fong, A controlled study of folate levels in Chinese inpatients with major depression in Hong Kong. *J Affect Disord* 49 (1998), p. 73.
- [1514] 34. P.F. Jacques, J. Selhub, A.G. Bostom, P.W.F. Wilson and I.H. Rosenberg, The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 340 (1999), p. 1449.
- [1515] 35. M.T. Abou-Saleh and A. Coppen, The biology of folate in depression: implications for nutritional hypotheses of psychoses. *J Psychiatr Res* 20 (1986), p. 91.
- [1516] 36. W.E. Thorton and B.P. Thornton, Folic acid, mental function and dietary habits. *J Clin Psychiatry* 39 (1978), p. 315.
- [1517] 37. A. Coppen, S. Chaudry and C. Swade, Folic acid enhances lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 10 (1986), p. 9.
- [1518] 38. M. Passeri, S. Ventura, G. Abate, D. Cucinotta and P. LaGreca, Oral 5-methyltetrahydrofolate (MTHF) in depression association with Senile Organic Mental Disorders (OMDs): a double-blind, multicenter study vs. trazodone (TRZ). *Eur J Clin Invest* 21 (1993), p. 24.
- [1519] 39. G. Guaraldi, M. Fava, F. Mazzi and P. LaGreca, An open trial of methyltetrahydrofolate (MTHF) in elderly depressed patients. *Ann Clin Psychiatry* 5 (1993), p. 101.
- [1520] 40. Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GE, Bottonari K, Nierenberg AA, Fava M. Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2002 Mar;14(1):33-8.

- [1521] 41. M. Spillman and M. Fava, S-adenosyl-methionine in psychiatric disorders: historical perspective and current status. *CNS Drugs* 6 (1996), p. 416.
- [1522] 42. A. Ruck, S. Kramer, J. Metz and M. Brennan, Methyltetrahydrofolate is a potent and selective agonist for kainic acid receptors. *Nature* 287 (1980), p. 852.
- [1523] 43. R.A. Schatz, T.E. Wilens and O.Z. Sellinger, Decreased *in vivo* protein and phospholipid methylation after *in vivo* elevation of brain S-adenosylhomocysteine. *Biochem Biophys Res Commun* 98 (1981), p. 1097.
- [1524] 44. P.J. Shaw, Excitatory amino acid receptors, excitotoxicity and the human nervous system. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 6 (1993), p. 414.
- [1525] 45. M.B. Bowers, Jr and E.H. Reynolds, Cerebrospinal fluid folate and acid monoamine metabolites. *Lancet* 2 (1972), p. 137.
- [1526] 46. M.I. Botez and S.N. Young, Effects of anticonvulsants and low levels of folate and thiamine on amine metabolites in cerebrospinal fluid. *Brain* 114 (1991), p. 333.
- [1527] 47. M.I. Botez, S.N. Young, J. Bachevalier and S. Gauthier, Folate deficiency and decreased brain 5-hydroxytryptamine synthesis in man and rat. *Nature* 278 (1979), p. 182.
- [1528] 48. R. Surtees, S. Heales and A. Bowron, Association of cerebrospinal fluid deficiency of 5-methyltetrahydrofolate, but not S-adenosylmethionine, with reduced concentrations of the acid metabolites of 5-hydroxytryptamine and dopamine. *Clin Sci* 986 (1994), p. 697.
- [1529] 49. Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Nutrition and depression: focus on folate. *Nutrition*. 2000 Jul-Aug;16(7-8):544-6
- [1530] 50. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996 Jun;19(2):179-200.
- [1531] 51. Fava M, Evins AE, Dorer DJ, Schoenfeld DA. The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a novel study design approach. *Psychother Psychosom*. 2003 May-Jun;72(3):115-27.
- [1532] 52. Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM et al. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. *Psychol Med* 2004; 34(1):73-82.
- [1533] 53. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Apr 15;53(8):649-59.
- [1534] 54. Levine J, Schooler NR. General versus specific inquiry with SAFTEE. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12(6):448.
- [1535] 55. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62.
- [1536] 56. Fava M, Rankin MA, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington JJ. An open trial of oral sildenafil in antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychother Psychosom*. 1998;67(6):328-31.
- [1537] 57. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg*. 1998;86(1):102-6.

[1539]

서열목록:

SEQ ID NO: 1---- 인간 MTHFR (NM_005957.4 CDS) 에서 서열 시작부의 12 개의 뉴클레오티드를
더함) C677T 및 A1298C

1 aggaaccaggccatggtaa cgaagccaga gggaaacacgca gcctcaaccctgcttggag
61 ggcagtggccatgcgactggcgagatgttggatgttccaaatggatgttgcgatgttgc
121 ctggaccccccggccatggcgatggactctggaaattttccttgcgttgcggatgttgc
181 gacaatgttgcgttccatggatgttgcgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
241 atctcaagggttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
301 ccacggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
361 gtgaaactgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
421 gagatccatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
481 cggggagaccatagggttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
541 gacccatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
601 taccggaaatggccatggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
661 aagggtgtctggggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
721 ttccgcgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
781 tttccatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
841 ccacaggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
901 tatggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
961 ggccatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1021 gggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1081 ccggcggaggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1141 cgtacccaggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1201 ttggggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1261 ctgtcaagaatgttggggggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1321 cttaacctctgggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1381 gatgagccccatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1441 caggccatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1501 atctggggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1561 acttcccgatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1621 aatttacccatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1681 aatgttgcgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1741 cccgtatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1801 aagctgtatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1861 ttccgtgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1921 gaagacatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgcggatgttgc
1981 tga

SEQ ID NO 2: ----- 인간 MTR (NM_000254.2) CDS A2756G

1 atgtcacccg cgctccaaga cctgtcgaa cccgaaggtc tgaagaaaac cctgcgggat
61 gagatacgat ccattctgcgaa gagaggatt atgtgtcggy atggagggtatggaggat
121 atccaggcggg agaaagctaa cgaagaacac ttccgaggatc aggaatttaa
181 agggccgtga aaggcaacaa tgacattttt agtataactc accgtgtatgt
241 atccataaagg aatacttgcggtctggggca gatatcatgg aacaaatac
301 actagtattt cccaaagctga ctatggccctt gaaacacttgg cctccggat
361 ttctcggaggag tggccggaaaa aggtccggag gaggtatcccttccacagg
421 ttttgtggcg gggctctggg tcgcactaat aagacactct ctgtgtcccc
481 agggccggatc attagaacaat caccatgtt gaggcttgg aagcatacc
541 aaaggacttc tggatggggc ggttgatatac ttactatgtt aactatttt
601 aatggccaaagg caggcttgc tgcactccaa aatctttttt aggagaataa
661 cctatcttta ttccaggggac gatctttgtat aaaaatgggc ggacttttc
721 ggagggatgt ttgcattcg cgctgtctcat ggagaacaccatctgtatgg
781 gttttgggtt cagctggaaat gagacccttt atggaaataat tggaaaat
841 tatgtccctt gtatccaaat tgccaggctt cccaaacactt ttgggtacta
901 cctttatgtatc tgccggcaac cttaaaggat ttgtctatgg atggctgtt
961 ggaggatgtc gtgggtcaac accagatcat atcaggggaaa ttgtctgg
1021 ttaaaggcttta gaggctccacc tgccactgtt ttggaaaggac atatgttact
ttgtctggatc

[1540]

1081 gagcccttca ggattggacc gtacaccaac ttgttaaca ttggagacgctgt
1141 gcaggatcaa ggaatgttgc taactatcatc atggcagggaa actatgaaga
1201 gttggccaaag tgcagggttgc aatggggacc cagggttgg atgtcaacat
1261 atgtcatatgc tgcggcaatgc aatggaccata ttgtcaact taatgttgc
1321 atcggaaagg tacccatgttgc catcgactcc tccaattttt ctgtgattga
1381 aagtgtgtcc aagggaatgttgc aatgttgc aatgttgc tgaaggaaagg
1441 ttcttggaa aggccaggaa gatggaaaatgttgc aatgttgc
1501 catgttggaaagg caggccaaatgc aaaaatgttgc aatgttgc
1561 catgttgcgttggaaagg aatgttgc
1621 ctaaccatgttgc aatgttgc
1681 acaaaatgttgc ttaaaggaaatgttgc
1741 tccttcttcc tccggaaatgttgc
1801 catgttgcgttgc
1861 gatgttgcgttgc
1921 gaggccactgttgc
1981 attcagactgttgc
2041 aaggccattgttgc
2101 tatccccccatgttgc
2161 gatcttgcgttgc
2221 aagaaggctgttgc
2281 cttaaacggca
2341 aaaggccatgttgc
2401 tttccggatgttgc
2461 gaccacaaatgttgc
2521 atttttgttgc
2581 gcaacacttgc
2641 atccatgttgc
2701 ctaaaggatgttgc
2761 tatgttgcgttgc
2821 caaatgttgc
2881 tttgaagactgttgc
2941 gtctggcagcttgc
3001 acatgttgc
3061 attagtcaaaatgttgc
3121 caagacgacatgttgc
3181 accttctatgttgc
3241 tgcctctatgttgc
3301 gccggccatgttgc
3361 tacagcagacatgttgc
3421 ctccatgttgc
3481 gcaacactgttgc
3541 cccgacacacatgttgc
3601 attaggttacatgttgc
3661 tccaaatgttgc
3721 tatgttgcgttgc
3781 ggtatgtatgttgc
cgttgcgttgc
ggatgttgc
ccggccatgttgc
cccttgcgttgc
ttccatgttgc
ttccatgttgc
cccttgcgttgc
taaaggccatgttgc
tgccttgcgttgc
ccaaaaaaaatgttgc
aatttgttgcgttgc
ccgggttgcgttgc
aaccagactgttgc
ggccactgttgc
ctgcaatatgttgc
aagtgttgcgttgc
ggatgttgcgttgc
gatggaggatgttgc
tgcacccatgttgc
atagaaaaatgttgc
acaggaccatgttgc
aagtggatgttgc
gaccggatgttgc
ttttttgttgc
taacgcacaaatgttgc
gaacacactgttgc
acagatgttgc
gccccatagccatgttgc
gcctactatgttgc
ggccatgttgc
tgcagaagacatgttgc
gctggacatgttgc
cccggccatgttgc
gtctacatgttgc
cctctactatgttgc
ggttgaggatgttgc
accacattttgttgc

SEQ ID NO: 3----- 인간 MTRR (NM 002454.2) A66G

```
1 atgaggaggt ttctgttact atatgttaca cagcaggagc aggcaaaggc catcgacaa
61 gaaatatgtg agcaagctgt ggtacatggg ttcttcgtcg atcttcactg tatttagtgaa
121 tccgatagaat atgaccaataa aacccaaaca gtcctcttgc ttgttgggtt ttctaccac
181 ggcacccggg accccacccggg cacaacccggc aagtttttttggg aagaaataaca gaacccaaaca
241 ctggccgttg atttttttgc tcacactgcgg tatgggttac tgggtctcg tgattcggaa
301 tacatctact ttgcgttggggaa gataatgttaaaac gacttcaga gcttggagcc
361 cggccatcttc atgcacatggg acatcgatg gactgtgtgg gttttagaa ttgttggat
421 ccgttgattt ctggacttgc gccacggctc aagaaacgtt ttaggttcaag cagaggacaa
481 gaggagataa gtggcgact cccgggtggc tcacactgtc ctcggatggc agacccatgt
541 aagtccatgc tgcttacatcatc tgaatcttca gtcggatgtc tgatgttgc tgatttccgg
601 aaaaqaaqattt ctggatgtttt gaaqccaaat qcaatgttcaaca qcaacccatc caatgttgc
```

[1541]

SEQ ID NO: 4 ----MTHFR 인간 아미노산 서열 (NP_005948.3) A222V & E429A

```
1 mvneargnss lnpclegsas sgssesskdss rcstpgldpe rherlrekmr rrlesgdkwi
61 sleffffrta egaavnlisrf drmaaggply idvtwhpdg pgssketssm miastavny
121 gletlhmhc crqrleiteg hlkhaqkgl knimalrgpd igdqweeeey gfnayvdlvx
181 hirsefgydfv dicvagvpgk heapgsfeed lkhklevksa gadfiiqtlg ffeatdffrfv
241 kactdmgitc pipvgifpiq gyhsrlqlvk lsklevppei kdviepikdn daairnygie
301 lavsllcqe ll asgvpglhy ytlnlremate evlkrllgwt edprplwpa lsahpkrrree
361 dvrpifwasm pksyiyrtge wdefpngrwg nssspafgel kdylyfylks kspkeellkm
421 wgeeltsees vfefvflyls gepnrrngkv tclpwndepl aetstsllkee l1rvnrrggil
481 tinsqpnng kpssdpivwg gpssgyvfqk aylefftsre qptvvdpsf mfwkdeafal kye1rvnhyk
541 vnvkgenit apelqpnavt wgifpgrei qptvvdpsf mfwkdeafal wierwgklye
601 eespsrtiiy qihdnyflvn lvdndfldn clwqvgvdtl ellnrptgna reteap
```

SEQ ID NO: 5 ----MTR 인간 아미노산 서열 (NP_000245.2) D919G

1 mspalqdlsg peglkkrlrd einailgkri mvldggmgmt iqreklnueh frqgqefkdh
61 rplkgnnndil sitqpdviyq ihkeyllaga drietntfss tsiaqadylg ehlarymmnc
121 sagvarkaae evtlqtgkri fvaqalpgpt ktlsvspvs rpdyrnitfd elveayeqaq
181 kglldggvdi llietfdta nakaafalq nlfleekyapr pifisgtivd ksgrtlsgqt
241 gegfvisvsh geplciglnc algaemrpf ieigkctta yvlcypnagl pntfgdyd
301 psmakhlkd famdglvnry ggcgcpstpdh ireiaeavkn ckprvpptata feghmlsqli
361 epfrgpytn fvnigercnv agsrrfakli magnyeealc vakuqvemga qvlvdnmddg
421 mldgsantr fcnliaeupd iakvplcids sfnaveaql kccgkcvn sislkedged
481 flekarkikk ygaamvmaf deeqgatedd tkirvctray hlvkklgfn pndiifdpni
541 ltigtgmeeh nlyainfihai tkvkitelgq arisqgllsnl sfsfrqmeai reamhgvfly
601 haiksgmdmg ivnagnlpyv ddihkkellq cedliwnkd eatekkllrya qtggtgkkgv
661 iqtgdewrnpq veerleyalv kqiekhhied teearlnqkk yprplnlieg plmgmkgmkiv
721 dlfgagkmfl pqviksarvm kkavghlipf mekereetrv lntgveeedp yqgtivlatt
781 kgdvhidgk lvgvlgcnn frvidlgwpm pcdkilkaah dkhadiigls qlitsplsdem
841 ifvakermerl ariplllig attskthtav kiaprysavp ihvlvdaskv vvcsgldner
901 lkdeyfeeim eeyedirgdn yeslkerryl plsqarksgf qmdwlsephp vpkfiftgq
961 fedydlqklv dyidwkpffsi vwgllrgkypn rgfpkifndk tvggearkvy ddaahmlntl
1021 isgkllrarg vvgfwpaqsi qddihlyaea avpqaaepia tphyllrqqa dksastep
1081 cldsfiaiph sgirdylqlf avacfqveen skayeedggd qyssimvkalg drlaaeafaa

1141 lhervrrelw aycgseqldv adlrrlrykg irpapgypsq pdhtekltmw rladi eqstg
1201 irlteslama pasavsglyf snlkskyfav gkiskdqved yalrknisva evekwlgpiln
1202 aeca

1 mrrfllyat qqqakaias eiceqavvhg fsadlhcise sdkydlktet aplvvvvstt
61 gtgdptdar kfveignqt lpdffahlr yggllgldse ytyfcnggki idkrlqelga
121 rhfydtghad dcvgelvwe pwiaglwpal rkhrfssrqg eeisgalpva spassrtdlw
181 ksellhiesg vellrfdss rkdevlkqn avnsnqsnvv fesfsltr svppqlsqsal
241 nqplppeyl qvhqlsllqq eesqvsvtsa dpvqgypkvk avqltndai ktlveldi
301 sntdfsyppg dafsvicpns dsevqsslqr lgqledkrehc vllkikadtk kkgatlpqhi
361 pagcslqfif twcieraip kkaflralvd ytsdasaekrr lgelcskkqa adysrfrvrd
421 caclldllla fpscqpplls lhllepklpq rypscasssl fhpgkhlhfv nifevlstat
481 tevlrkvgct gwlllvasv lqpnihashe dsgkalakpi sisprttnsf hlpddpsipi
541 imvgpgtia pfifqlqhre klqeqhpdn fgmawlfqfc rkhdrydlfr kelrhflkhg
601 iithlkvsfs rdapgeesa pakyvqdhqiq lhgqqvaril lqenghiiyvc gdaknmaekdw
661 hdvalcavisk evakeleam ktlatkeek rvlqadiws

SEQ ID NO: 28 ---COMT 인간 아미노산 서열 (NP_000745.1) V158M

1 mpeappllla avllglvlv vllllrlhwg wglcligwne filqpihnll mgdtkeqrill
61 nhvlqhaepg naqsvleaid tyceqkewam nvgdkkgkv daviqehqps vllelgaycg
121 ysavrmarll spgarlitie inpdcaaitq rmvdafagvkd kvtlvgasq diipglkkky
181 dvdtldmvf dlhwkdrylpd tllleecgl rktgvlladn vicpgapdf1 ahvrgsscfe
241 ctvhgsflev revvdgaleka ivkqpdseaq p

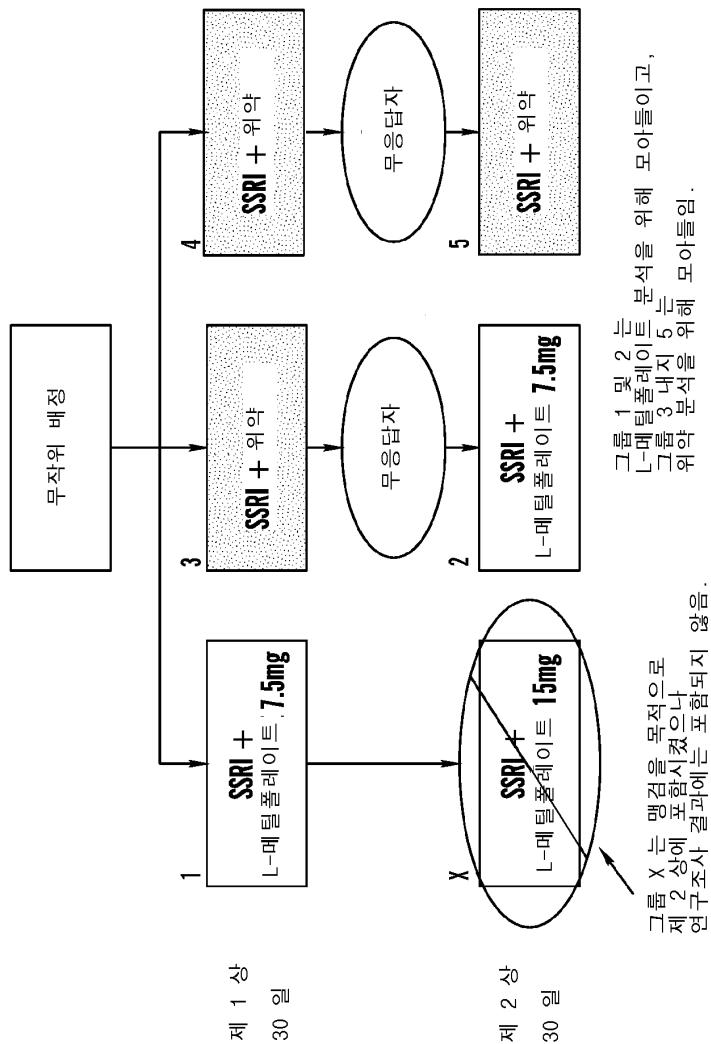
[1543]

[1544]

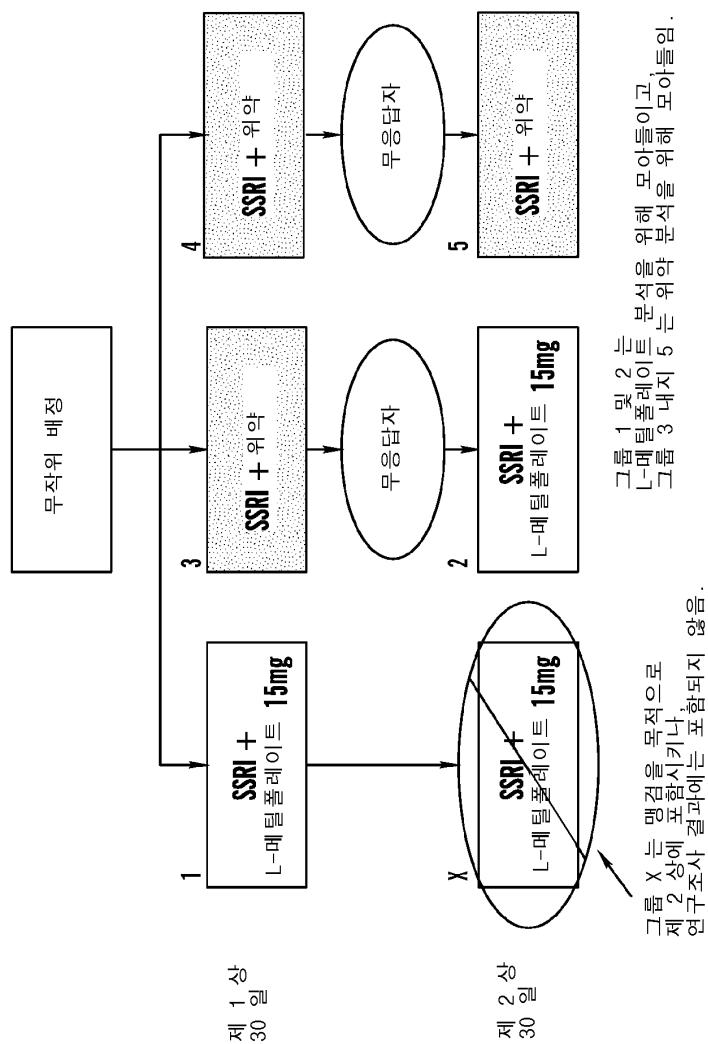
상기 상세한 설명 및 실시예는 예시일 뿐이고, 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 개시된 실시예에 대한 당업자에게 자명한 다양한 변경 및 개질이, 본 발명의 진의 및 범위를 벗어나지 않고 실행될 수 있다. 또한, 확인된 모든 특허 및 기타 간행물은 명확히 기재 및 공개할 목적으로 참고문헌으로 본원 명세서에 포함되는데, 예를 들어 본 발명과 관련하여 그러한 간행물이 이용될 수 있는데, 그러한 간행물에 기재된 방법은 본 출원의 출원일 이전의 공개에 대해서만 제공된다. 이 점에 있어서, 본 발명이 선행 발명에 의해, 또는 다른 이유로 그렇나 공개에 선행하는 권리를 주지 않는 승인으로 해석되어서는 안된다. 그러한 문서들의 날짜 또는 내용의 표현에 관한 모든 언급은 출원인이 이용가능한 정보를 기반으로 하며, 해당 문서의 날짜 또는 내용의 정확성에 대해서는 어떠한 승인도 하지 않는다.

도면

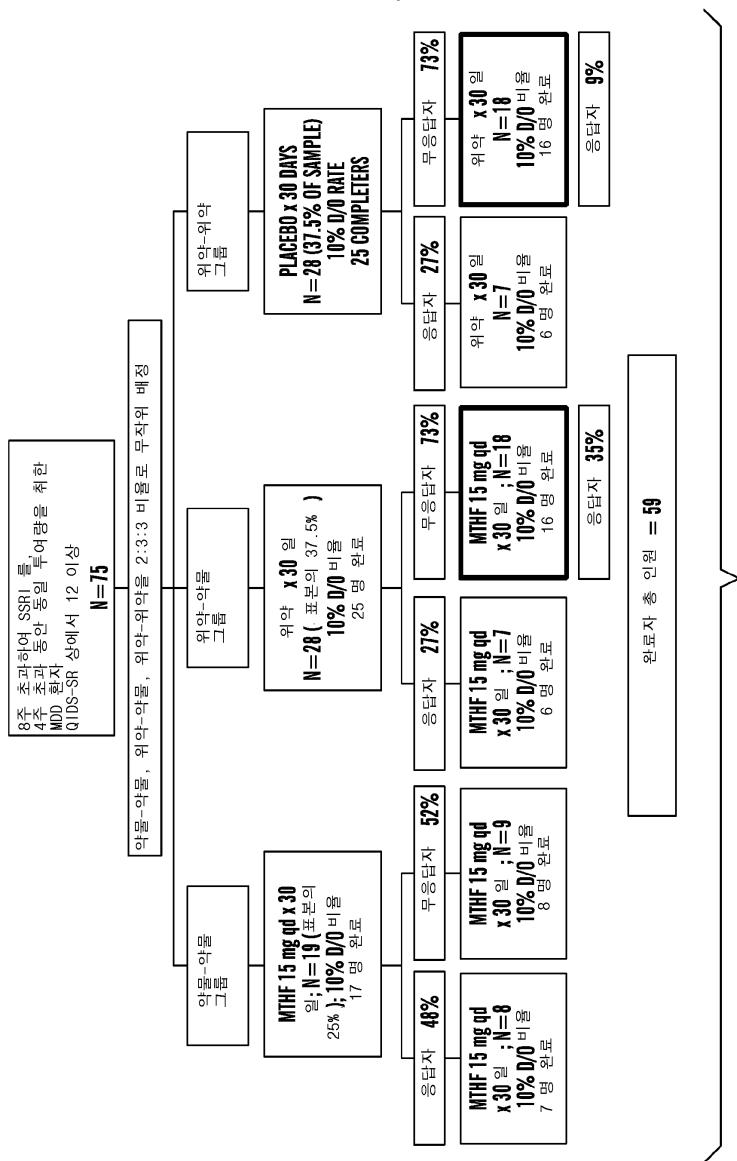
도면 1a



도면 1b

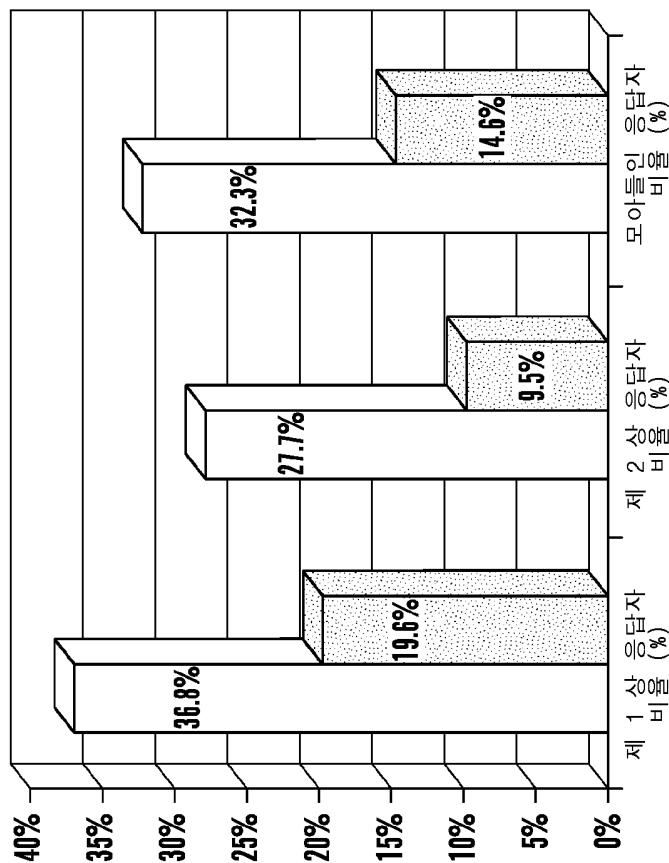


도면2



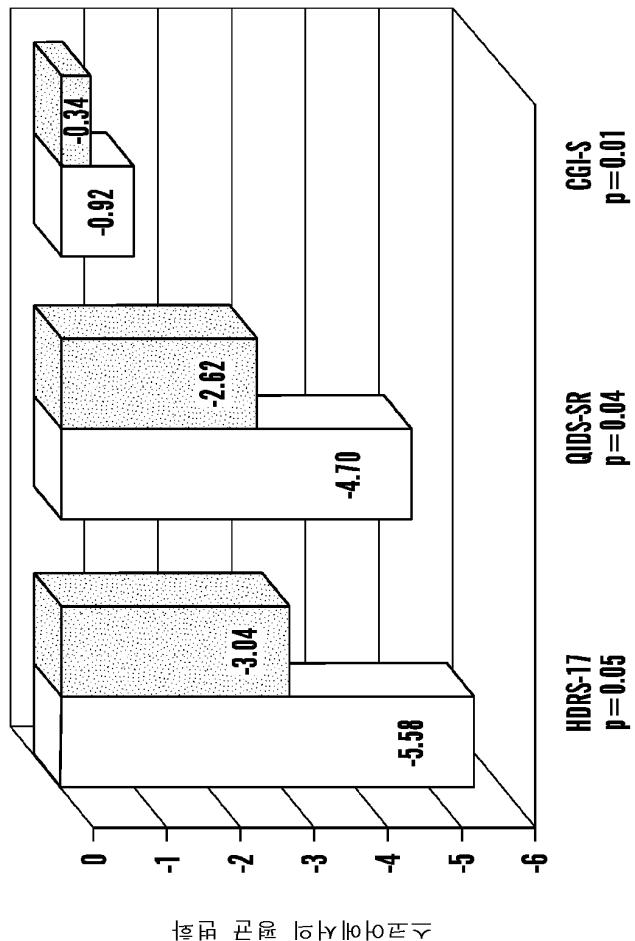
도면3a

□ L-매 틸 풀레이트
■ 위 악



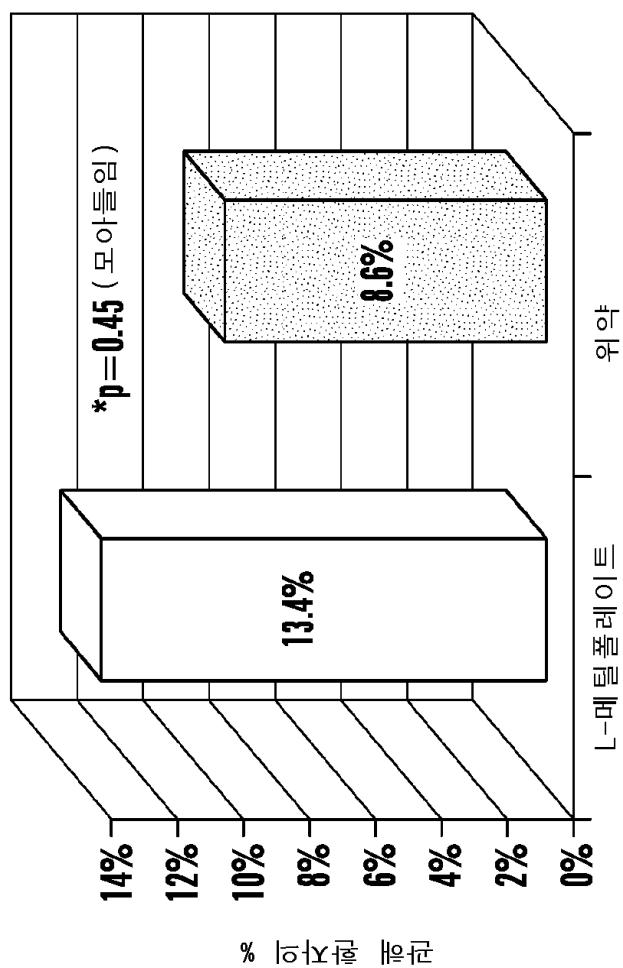
도면3b

L-메틸풀레이트
 위약

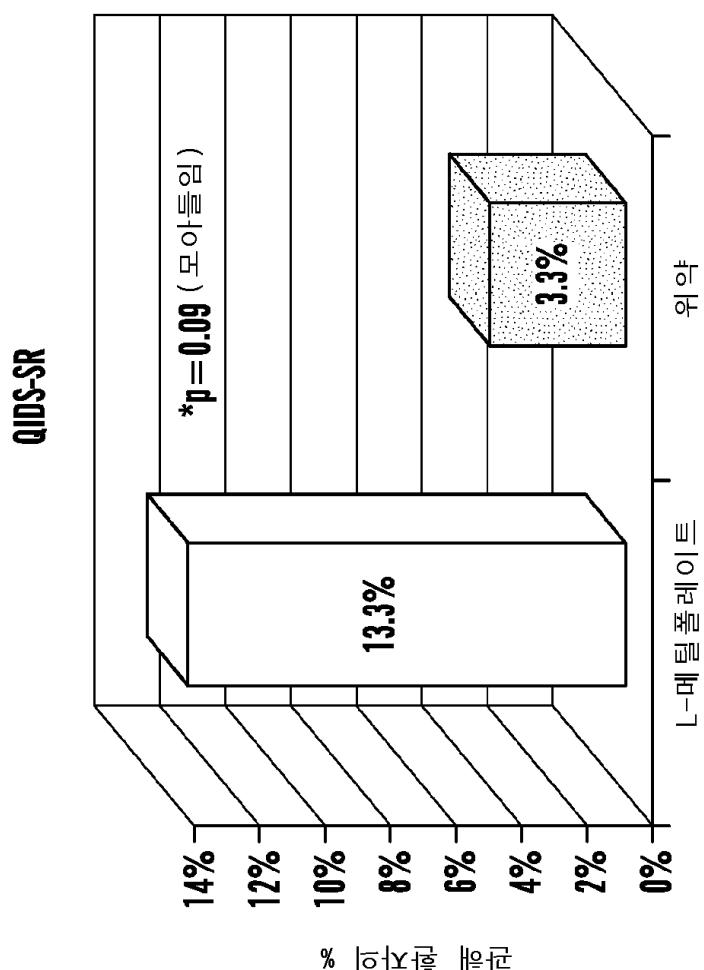


도면3c

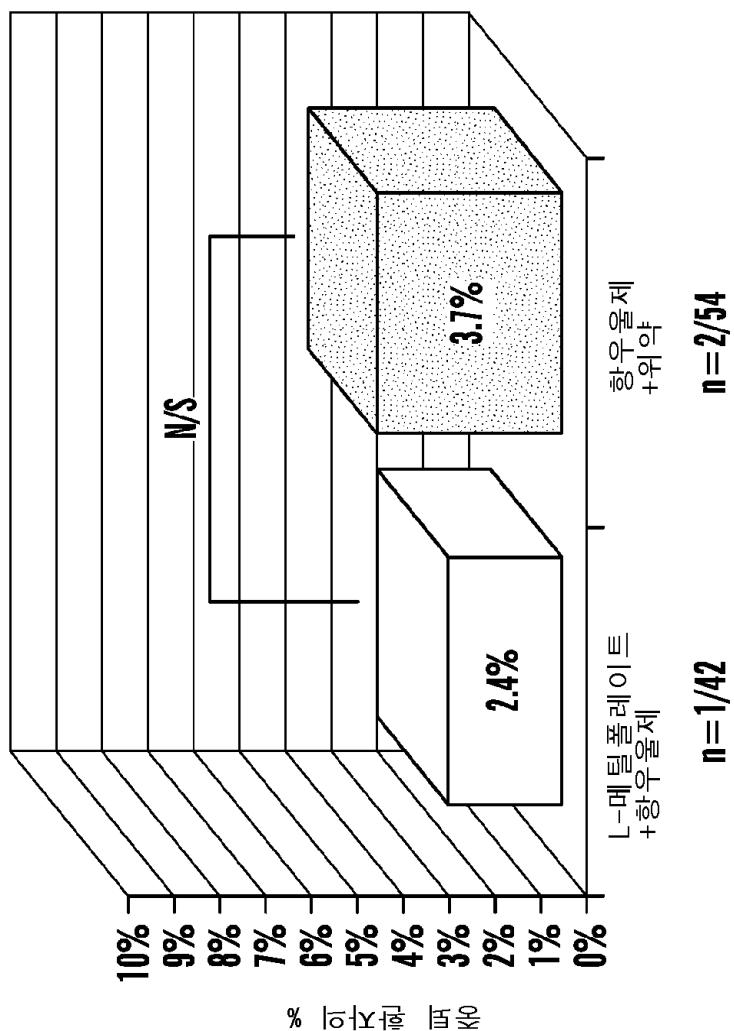
HDRS-17



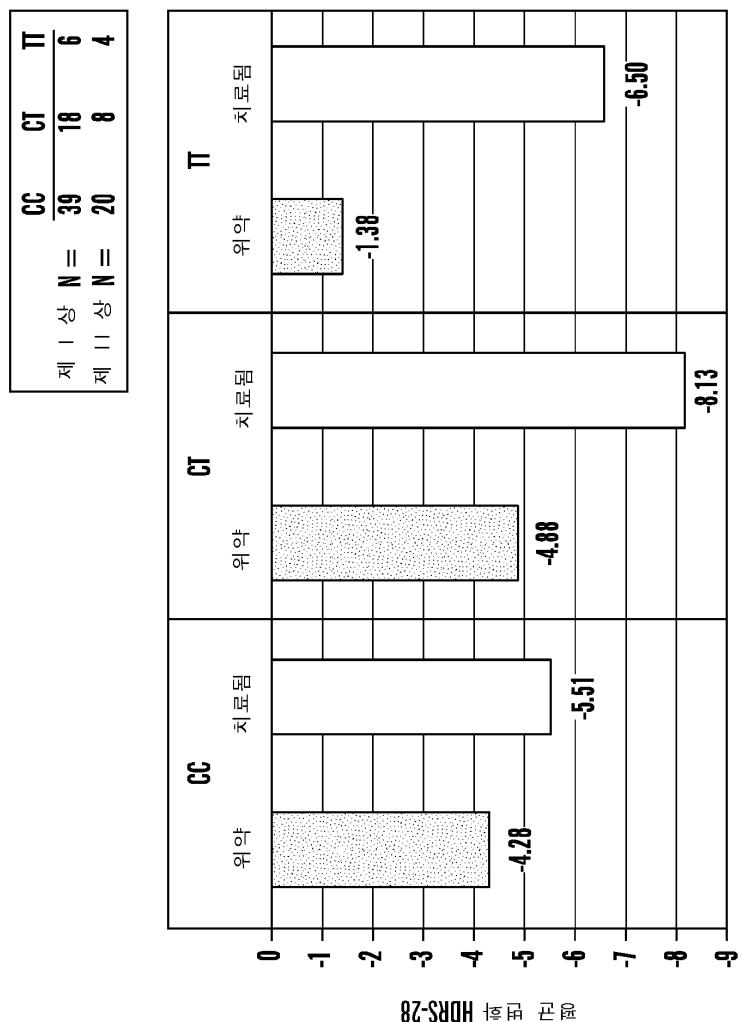
도면3d



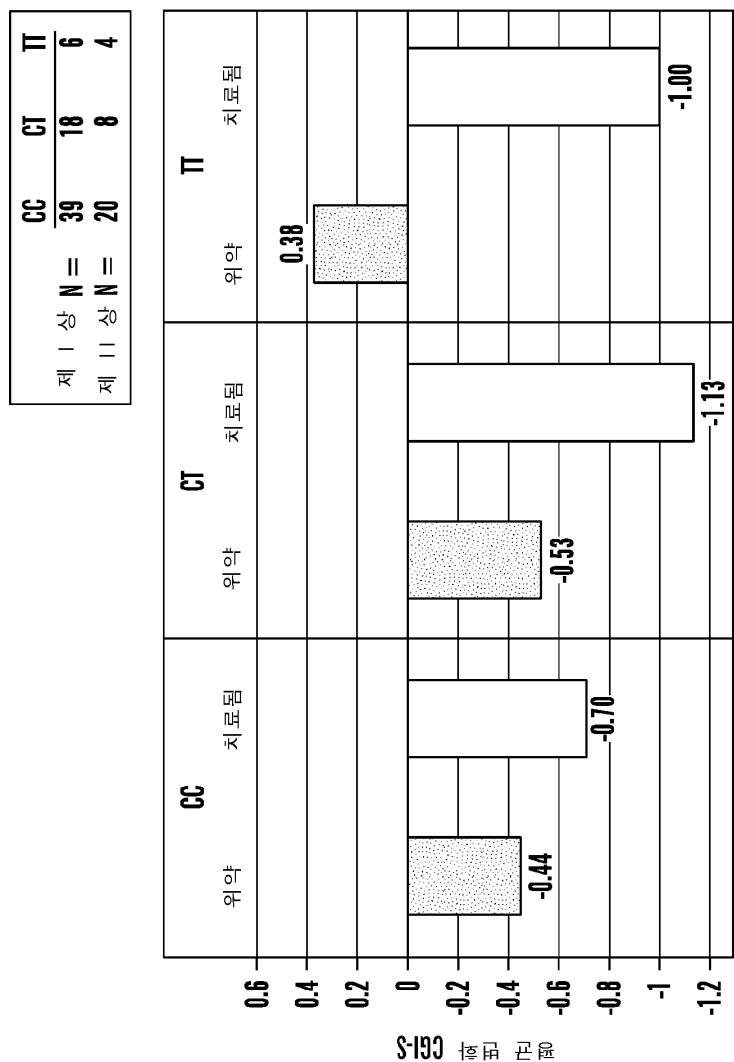
도면3e



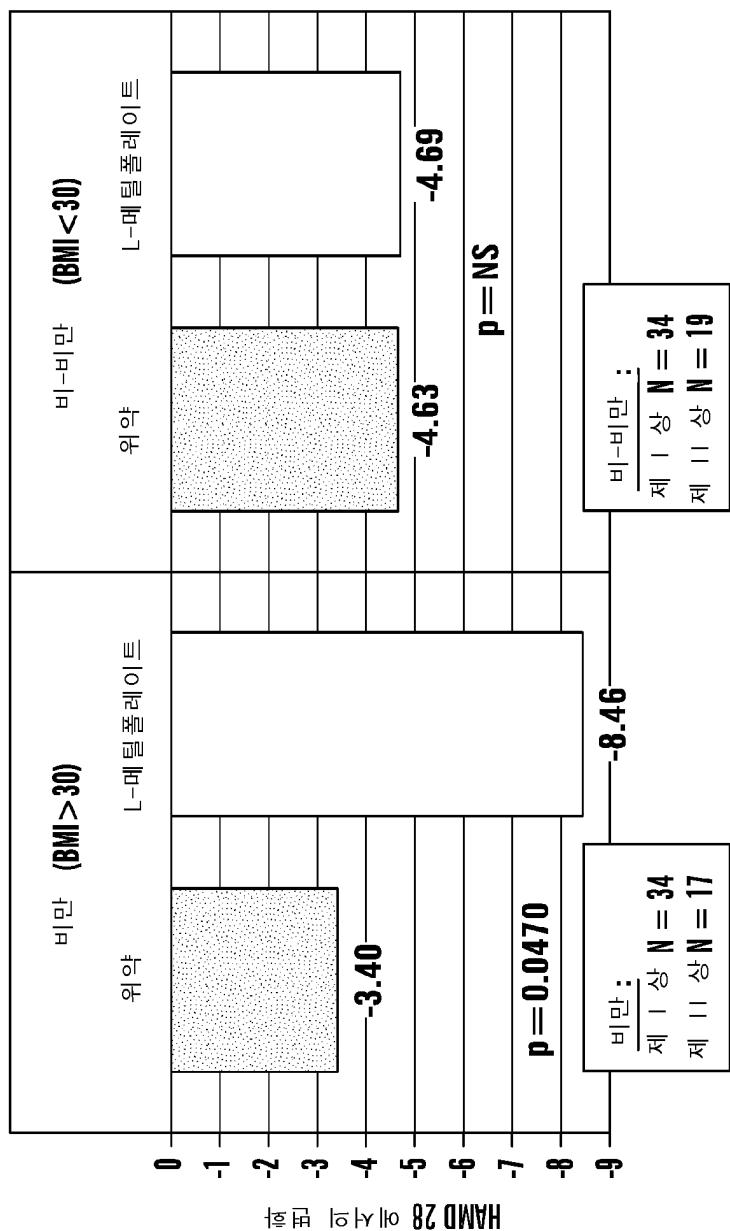
도면4a



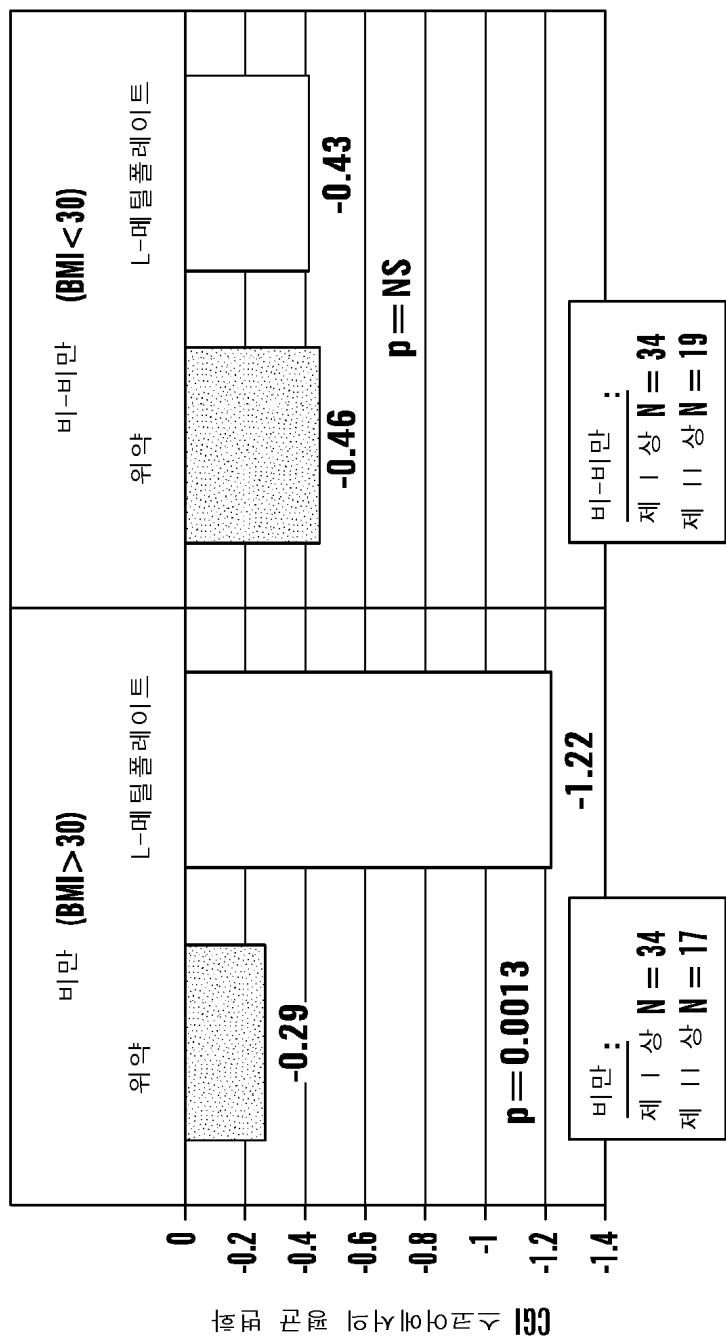
도면4b



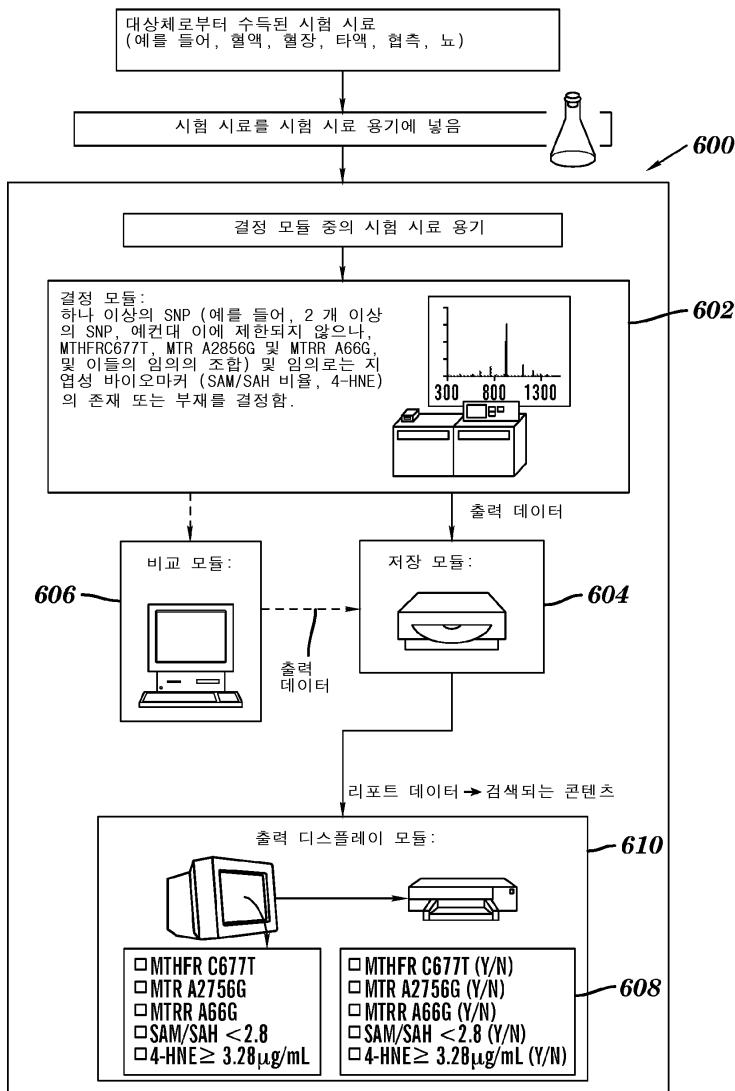
도면5a



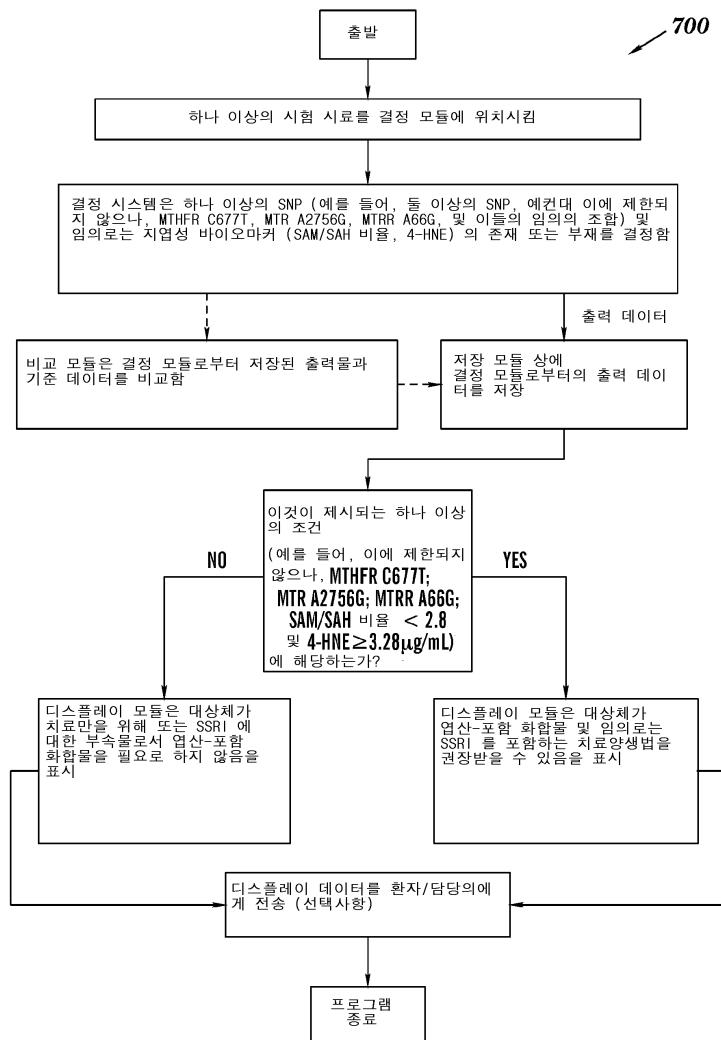
도면5b



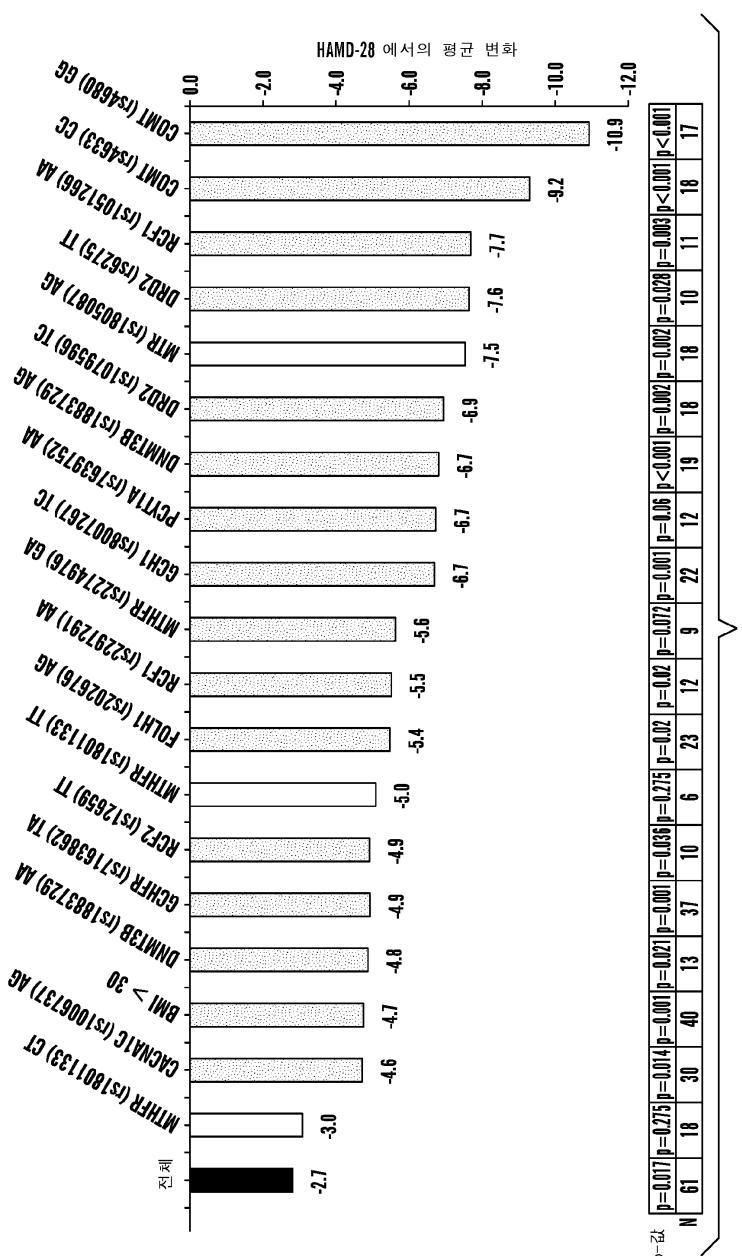
도면6



도면7



도면8a



도면8b

	총계	MTHFR 677 (CT)	CACNA1C (AG) [ca 0m]	BMI >30	DNMT3B (AA)	GCH1FR [TA] [BH4]	RCF2 815 (TT)	MTHFR 677 (TT)	FOLH1 (GAP1) (AG)	RCF1 (AA)
HAMD-28 예시의 평균 변화	-2.7	-3	-4.6	-4.7	-4.8	-4.9	-4.9	-5	-5.4	-5.5
p-값	p=0.017	p=0.275	p=0.014	p=0.001	p=0.021	p=0.001	p=0.036	p=0.275	p=0.02	p=0.02
N	61	18	30	40	13	37	10	6	23	12
유병률	30%	49%	66%	21%	61%	16%	10%	38%	20%	
유전자	CT	AG	AA	TA	TA	TT	TT	AG	AA	
RS#	rs1801133	rs1006737	rs1883729	rs7163662	rs12659	rs1801133	rs202616	rs2297291		
좌	1p36.3	12p13.33	20q11.2	15q15.1	21q22.3	1p35.3	11p11.2	21q22.3		

	MTHFR 1793 (GA)	GCH1 [TC] [BH4]	PCYT1A (AA)	DNMT3B (AG)	DRD2 (TC)	MTR (AG)	DRD2 129 (TT)	RCF1 80 (AA)	COMT (rs4663) (CC)	COMT (rs4660) (GG)
HAMD-28 예시의 평균 변화	-5.6	-6.7	-6.7	-6.7	-5.9	-7.5	-7.6	-7.7	-9.2	-10.9
p-값	p=0.072	p=0.001	p=0.016	p<0.001	p=0.002	p=0.002	p=0.028	p=0.003	p<0.001	p<0.001
N	9	22	12	19	18	18	10	11	18	17
유병률	15%	35%	20%	31%	30%	30%	16%	18%	30%	26%
유전자	GA	TC	AA	AG	TC	AG	TT	AA	CC	GG
RS#	rs274976	rs8007267	rs7639752	rs1883729	rs1079596	rs1005087	rs5775	rs1051266	rs4633	rs4630
좌	1p36.3	14q22.1- q22.2	3q29	20q11.2	11q23.2	1q43	11q23.2	21q22.3	22q11.21- q11.23 22q11.21	22q11.21- q11.23 22q11.21

도면9a

전체 표본에 대한 분석

*는 (제 I 상, 제 II 상)에서의 표본 크기를 나타냄

	제 I 상		제 II 상		모아들인 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
SFQ (70,34)*	-0.066	0.850	0.111	0.779	0.092	(-0.412, 0.596)	0.720
VAS (65,30)	-0.257	0.736	0.589	0.432	-0.061	(-1.015, 0.893)	0.900
CPFQ (74,38)	-2.565	0.045	-0.394	0.775	-1.510	(-3.130, 0.110)	0.068

도면9b

비이오마커 하위군에서의 분석							
	제 I 상		제 II 상		모아들인 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
SFQ							
SAM/SAH >=med (34,16)*	0.567	0.387	0.571	0.464	0.215	(-0.701, 1.130)	0.546
SAM/SAH < med (35,18)	0.383	0.261	-0.182	0.594	0.094	(-0.466, 0.655)	0.741
hsCRP >=med (33,16)	0.024	0.954	0	1	-0.033	(-0.540, 0.474)	0.898
hsCRP < med (36,18)	-0.399	0.513	0.250	0.742	-0.032	(-0.915, 0.851)	0.944
HNE-his >=med (34,16)	0.213	0.710	-0.333	0.447	-0.051	(-0.856, 0.755)	0.902
HNE-his < med (35,18)	-0.300	0.474	0.610	0.365	0.146	(-0.534, 0.827)	0.673
5-MTHF >=med (35,15)	-0.421	0.395	0	1	-0.184	(-0.686, 0.318)	0.472
5-MTHF < med (34,19)	0.462	0.363	0.222	0.755	0.504	(-0.339, 1.347)	0.241
여성 (48,21)	-0.349	0.407	-0.083	0.878	-0.053	(-0.735, 0.629)	0.879
남성 (22,13)	0.529	0.392	0.262	0.640	0.280	(-0.572, 1.132)	0.519
BMI < 25 (14,7)	-0.300	0.630	-0.700	0.672	0.740	(-0.949, 2.429)	0.390
25 <= BMI < 30 (17,9)	0.095	0.924	0.050	0.879	0.222	(-0.671, 1.114)	0.627
BMI >= 30 (37,17)	-0.140	0.767	0.097	0.841	-0.068	(-0.794, 0.658)	0.854
VAS							
SAM/SAH >=med (32,16)	0.417	0.739	-0.175	0.817	-0.112	(-1.444, 1.221)	0.869
SAM/SAH < med (33,14)	-0.861	0.364	1.289	0.383	0.014	(-1.494, 1.522)	0.985
hsCRP >=med (33,15)	0.455	0.638	0.333	0.717	0.292	(-0.939, 1.524)	0.642
hsCRP < med (32,15)	-1.011	0.419	0.804	0.531	-0.581	(-2.217, 1.055)	0.487
HNE-his >=med (30,11)	-1.365	0.108	-0.893	0.241	-1.045	(-1.943, -0.148)	0.022
HNE-his < med (35,19)	0.692	0.571	1.321	0.254	0.549	(-1.021, 2.118)	0.493
5-MTHF >=med (32,13)	0.147	0.886	0.548	0.565	0.697	(-0.649, 2.043)	0.310
5-MTHF < med (33,17)	-0.725	0.549	0.611	0.596	-0.850	(-2.400, 0.701)	0.283
여성 (45,21)	-0.743	0.422	0.436	0.652	-0.203	(-1.395, 0.989)	0.738
남성 (20,9)	0.867	0.534	1.050	0.329	0.414	(-1.444, 2.272)	0.662
BMI < 25 (14,6)	-4.200	0.013	1.000	0.720	-1.212	(-3.924, 1.500)	0.381
25 <= BMI < 30 (17,8)	0.952	0.318	-0.250	0.809	0.366	(-0.920, 1.651)	0.577
BMI >= 30 (32,15)	1.009	0.415	0.571	0.574	0.124	(-1.356, 1.604)	0.870
CPFQ							
SAM/SAH >=med (36,20)	-2.250	0.314	1.828	0.371	-0.150	(-2.812, 2.512)	0.912
SAM/SAH < med (37,18)	-2.634	0.076	-2.377	0.202	-2.661	(-4.607, -0.715)	0.007
hsCRP >=med (36,18)	-1.931	0.169	-0.844	0.669	-1.594	(-3.791, 0.603)	0.155
hsCRP < med (37,20)	-2.429	0.289	0.374	0.855	-0.807	(-3.457, 1.844)	0.551
HNE-his >=med (36,19)	-3.556	0.064	0.886	0.644	-1.548	(-3.994, 0.898)	0.215
HNE-his < med (37,19)	-1.533	0.388	-0.869	0.677	-0.904	(-3.117, 1.308)	0.423
5-MTHF >=med (37,17)	-2.812	0.148	0.871	0.654	-1.531	(-3.868, 0.806)	0.199
5-MTHF < med (36,21)	-2.125	0.220	-1.109	0.581	-1.271	(-3.834, 1.291)	0.331
여성 (52,25)	-2.822	0.078	1.110	0.537	-0.958	(-3.068, 1.152)	0.374
남성 (22,13)	-1.859	0.385	-3.048	0.170	-2.574	(-5.435, 0.288)	0.078
BMI < 25 (15,7)	-4.818	0.107	1.200	0.442	-1.520	(-4.055, 1.016)	0.240
25 <= BMI < 30 (18,10)	-0.267	0.905	2.200	0.213	1.605	(-1.021, 4.232)	0.231
BMI >= 30 (39,20)	-3.645	0.036	-1.600	0.506	-3.043	(-5.820, -0.265)	0.032

도면9c

유전자 하위군에서의 분석

*는 (제 I 상, 제 II 상)에서의 표본 크기를 나타냄

	제 I 상		제 II 상		모아들인 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
SFQ							
MTHFR 677 CC (37,15)*	0.444	0.383	0.661	0.411	0.293	(-0.603, 1.190)	0.521
MTHFR 677 CT (18,9)	-0.250	0.673	-0.550	0.456	-0.503	(-1.401, 0.395)	0.272
MTHFR 677 TT (6,3)	-0.250	0.541	-	-	-	-	-
MTHFR 677 CT/TT (24,12)	-0.314	0.502	-0.333	0.541	-0.326	(-1.018, 0.365)	0.355
MTR 2756 AA (42,18)	-0.183	0.688	0.475	0.529	0.099	(-0.701, 0.900)	0.808
MTR 2756 AG (17,7)	0.429	0.297	-0.333	0.286	0.039	(-0.363, 0.441)	0.848
MTR 2756 GG (2,2)	-	-	-	-	-	-	-
MTR 2756 AG/GG (19,9)	0.179	0.719	-0.250	0.292	-0.125	(-0.773, 0.523)	0.705
MTRR 66 AA (16,8)	0.000	1.000	0.733	0.582	0.509	(-0.763, 1.781)	0.433
MTRR 66 AG (30,13)	0.105	0.860	0.350	0.579	-0.086	(-0.865, 0.694)	0.829
MTRR 66 GG (15,6)	-0.500	0.526	0.500	0.178	0.087	(-1.027, 1.200)	0.879
MTRR 66 AG/GG (45,19)	-0.014	0.976	0.233	0.595	-0.045	(-0.652, 0.562)	0.884
VAS							
MTHFR 677 CC (36,15)	-0.607	0.636	0.696	0.573	-0.510	(-2.147, 1.127)	0.541
MTHFR 677 CT (17,8)	-0.028	0.978	0.250	0.823	0.036	(-1.123, 1.194)	0.952
MTHFR 677 TT (5,3)	1.167	0.630	0.500	0.667	-	-	-
MTHFR 677 CT/TT (22,11)	0.283	0.749	0.300	0.703	0.311	(-0.723, 1.346)	0.555
MTR 2756 AA (39,18)	-0.166	0.875	0.778	0.496	-0.357	(-1.845, 1.130)	0.638
MTR 2756 AG (17,7)	-0.286	0.804	0.250	0.677	0.131	(-0.564, 0.826)	0.712
MTR 2756 GG (2,1)	-	-	-	-	-	-	-
MTR 2756 AG/GG (19,8)	-0.786	0.529	0.250	0.620	-0.046	(-0.861, 0.769)	0.912
MTRR 66 AA (16,9)	-0.346	0.655	-0.833	0.375	-0.189	(-1.363, 0.984)	0.752
MTRR 66 AG (28,10)	-0.200	0.871	1.375	0.318	0.236	(-1.741, 2.214)	0.815
MTRR 66 GG (14,7)	-2.394	0.287	4.900	0.021	0.224	(-2.523, 2.971)	0.873
MTRR 66 AG/GG (42,17)	-0.358	0.736	1.514	0.184	-0.084	(-1.489, 1.321)	0.907
CPFQ							
MTHFR 677 CC (41,19)	-0.460	0.824	-0.811	0.747	-0.955	(-3.802, 1.891)	0.511
MTHFR 677 CT (18,9)	-5.775	0.001	1.600	0.424	-2.220	(-4.159, -0.280)	0.025
MTHFR 677 TT (6,3)	-2.500	0.662	-4.500	0.593	-	-	-
MTHFR 677 CT/TT (24,12)	-5.214	0.004	0.000	1.000	-2.212	(-4.072, -0.352)	0.020
MTR 2756 AA (45,21)	-1.260	0.462	-0.436	0.849	-0.626	(-3.103, 1.850)	0.620
MTR 2756 AG (18,8)	-4.442	0.078	0.000	1.000	-2.846	(-5.960, 0.268)	0.073
MTR 2756 GG (2,2)	-	-	-	-	-	-	-
MTR 2756 AG/GG (20,10)	-5.022	0.036	-0.600	0.782	-3.005	(-6.107, 0.097)	0.058
MTRR 66 AA (17,9)	-3.000	0.103	3.833	0.025	0.685	(-1.715, 3.086)	0.576
MTRR 66 AG (33,15)	-1.697	0.424	-4.900	0.135	-3.981	(-7.370, -0.591)	0.021
MTRR 66 GG (15,7)	-5.333	0.145	1.700	0.530	-1.995	(-6.715, 2.725)	0.407
MTRR 66 AG/GG (48,22)	-2.497	0.160	-2.267	0.309	-2.846	(-5.345, -0.347)	0.026

도면10a

Maier SPCD

	제 I 상		제 II 상		모아들인 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
MAIER							
HAMD7	-1.802	0.041	-1.786	0.130	-1.616	(-2.936, -0.296)	0.016
HAMD7 >= 중앙값	-2.198	0.058	-3.000	0.037	-2.691	(-4.203, -1.180)	<0.001
HAMD7 < 중앙값	-1.405	0.303	-1.186	0.929	-0.083	(-2.481, 2.315)	0.946

도면10b

Maier 평균

		제 I 상			제 II 상			모아들인 것	
	Med=12.5	N	평균	표준	N	평균	표준	평균	표준
MAIER									
치료	전체	18	-4.4	3.4	18	-2.2	4.0	-3.3	3.7
	maier>= 중앙값	9	-4.6	3.6	11	-2.7	3.2	-3.6	3.4
	maier< 중앙값	9	-4.3	3.4	7	-1.3	5.2	-2.8	4.3
위약	전체	56	-2.6	3.1	21	-0.4	3.2	-1.5	3.2
	maier>= 중앙값	28	-2.4	2.7	11	0.3	3.1	-1.0	2.9
	maier< 중앙값	28	-2.9	3.5	10	-1.1	3.3	-2.0	3.4

도면10c

HAMD 7 SPCD

	제 I 상		제 II 상		모아들인 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
HAMD-7							
HAMD7	-1.998	0.032	-1.325	0.245	-1.494	(-2.737, -0.251)	0.018
HAMD7 > 중앙값	-3.860	0.003	-3.022	0.065	-3.437	(-5.043, -1.830)	<0.001
HAMD7 <= 중앙값	0.194	0.887	0.333	0.838	0.322	(-1.596, 2.240)	0.742

도면10d

HAMD7 평균

	Med=12	제 I 상			제 II 상			모아들임	
		N	평균	표준	N	평균	표준	평균	표준
HAMD7									
치료	전체	18	-4.9	3.7	18	-1.9	3.7	-3.4	3.7
	HAMD7>중앙값	10	-6.5	3.6	9	-3.2	3.8	-4.9	3.7
	HAMD7=<중앙값	8	-3.0	3.0	9	-0.7	3.4	-1.8	3.2
위약	전체	56	-2.9	3.3	21	-0.6	3.3	-1.8	3.3
	HAMD7>중앙값	25	-2.6	3.0	10	-0.2	2.9	-1.4	2.9
	HAMD7=<중앙값	31	-3.2	3.5	11	-1.0	3.7	-2.1	3.6

도면10e

TRD2 Maier 척도 상의 바이오마커 및 유전자 분석

	제 I 상		제 II 상		모아들인 상		
	유효성	p-값	유효성	p-값	유효성	95% CI	p-값
Maier							
SAM/SAH>=중앙값 (36,21)*	-0.695	0.572	0.009	0.995	-0.380	(-2.239, 1.479)	0.689
SAM/SAH < 중앙값 (37,18)	-2.311	0.072	-4.130	0.027	-2.398	(-4.312, -0.485)	0.014
HNE-his >= 중앙값 (37,20)	-2.198	0.126	-2.727	0.127	-2.471	(-4.483, -0.459)	0.016
HNE-his < 중앙값 (36,19)	-1.296	0.225	-0.619	0.714	-0.796	(-2.579, 0.988)	0.382
hsCRP >= 중앙값 (37,19)	-1.823	0.169	-2.131	0.270	-1.668	(-3.843, 0.507)	0.133
hsCRP < 중앙값 (36,20)	-1.533	0.214	-1.707	0.281	-1.918	(-3.637, -0.199)	0.029
BMI < 25 (14,7)	-0.849	0.663	-2.000	0.475	-1.812	(-6.195, 2.570)	0.418
25 <= BMI < 30 (18,10)	1.600	0.417	0.200	0.927	1.597	(-0.904, 4.098)	0.211
BMI >= 30 (40,21)	-3.477	0.001	-1.773	0.304	-2.637	(-4.410, -0.864)	0.004
BMI < 30 (32,17)	0.308	0.823	-0.857	0.586	0.320	(-1.729, 2.370)	0.760
MTHFR 677 CC (41,20)	-0.807	0.518	-1.300	0.447	-0.948	(-2.611, 0.715)	0.264
MTHFR 677 CT (18,9)	-2.750	0.074	-0.550	0.843	-1.621	(-4.650, 1.409)	0.294
MTHFR 677 TT(6,3)	-0.750	0.765	-3.000	0.667	-	-	-
MTHFR 677 CT/TT(24,12)	-2.457	0.061	-1.500	0.509	-2.004	(-4.315, 0.308)	0.089
MTR 2756 AA (45,21)	-0.250	0.795	-0.746	0.678	-0.632	(-2.484, 1.221)	0.504
MTR 2756 AG (18,9)	-4.333	0.021	-2.750	0.256	-3.582	(-6.257, -0.904)	0.009
MTR 2756 GG (2,2)	-	-	-	-	-	-	-
MTR 2756 GG (20,11)	-4.619	0.009	-2.767	0.155	-3.686	(-5.881, -1.491)	0.001

서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> The General Hospital Corporation
 Pamlab, L.L.C.
 <120> Assays and Methods for Selecting a
 Treatment Regimen for a Subject With Depression

<130> 95768-907276
 <140> WO PCT/US12/65084
 <141> 2012-11-14
 <150> US 61/559,541
 <151> 2011-11-14
 <160> 28
 <170> FastSEQ for Windows Version 4.0
 <210> 1
 <211> 1983
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic human methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) CDS

plus 12 5' nucleotides with C677T and A1298C mutations

<400> 1
 aggaacccag ccatggtaaa cgaagccaga ggaaacacgca gcctcaaccc ctgcttggag 60
 ggcagtgcctt gcagtggcag tgagagctcc aaagatagtt cgagatgtt caccggggc 120
 ctggaccccg agccggcatga gagactccgg gagaagatga ggcggcattt ggaatctgg 180
 gacaagtggt tctccctgga attcttcctt cctcgaactt ctgagggagc tgtcaatctc 240
 atctcaaggt ttgaccggat ggcaggcagg ggcggctctt acatagacgtt gacccggcac 300
 ccagcagggtt accctggctc agacaaggag acctcctcca tggatgtcgc cagcaccggcc 360
 gtgaactactt gtggcttggaa gaccatcctt ccatgaccc tggccgtca ggccttggag 420

gagatcacgg gccatctgca caaagctaa cagctggccc tgaagaacat catggcgctg 480
 cggggagacc caataggtga ccagtggaa gaggaggagg gaggcttcaa ctacgcgtt 540
 gaccctggtga agcacatccg aagtggatttt ggtgactactt tggatcttgcgtt tggcagg 600
 taccggaaag gcccacccgaa agcaggggagc tttgaggctt acctgaagca cttggaggag 660
 aagggtgtctt cgggagccga tttcatcattt acgcaggctt tctttggggc tgacacattt 720

ttccgcttg tgaaggcatg caccgacatg ggcacactt gccccatgt ccccggtc 780
 ttcccatcc aggctacca ctcccttcgg cagctgtga agctgtccaa gctggaggtg 840
 ccacaggaga tcaaggacgt gattgagcca atcaaagaca acgatgctgc catccgcaac 900

tatggcatcg agctggccgt gagcctgtgc caggagctc tggccagtgg cttggtgcca 960
 ggctccact tctacaccct caaccgcgag atggctacca cagaggtgct gaagcgcctg 1020
 gggatgtgga ctgaggaccc caggcgtccc ctaccctggg ctctcagcgc ccaccccaag 1080
 cgccgagagg aagatgtacg tcccatctc tggcctcca gacaaagag ttacatctac 1140
 cgtacccagg agtgggacga gttcccta ac ggccgctgg gcaattcctc ttccctgcc 1200
 tttgggagc tgaaggacta ctacctctc tacctgaaga gcaagtcccc caaggaggag 1260
 ctgctgaaga tgtggggga ggagctgacc agtgaagaaa gtgtcttga agtcttcgtt 1320
 ctttacctct cgggagaacc aaaccggaat ggtcacaaag tgacttgctt gccctggac 1380

gatgagcccc tggcggctga gaccagcctg ctgaaggagg agctgctgct ggtgaaccgc 1440
 cagggcatcc tcaccatcaa ctcacagccc aacatcaacg ggaagccgctc ctccgacccc 1500
 atcgtggct gggccccag cggggctat gtctccaga aggctactt agagttttc 1560
 acttcccgcg agacagcgga agcacttctg caagtgtga agaagtacga gctccgggtt 1620
 aattaccacc ttgtcaatgt gaagggtgaa aacatcacca atgcccctga actgcagccg 1680
 aatgctgtca ctggggcat ctccctggg cgagagatca tccagccac cgttagtggat 1740
 cccgtcagct tcatgttctg gaaggacgag gccttgccc tgtggattga gcggtggga 1800
 aagctgtatg aggaggagtc cccgtccgc accatcatcc agtacatcca cgacaactac 1860

ttcctggtca acctgggtgaa caatgacttccactggaca actgcctctg gcaggtgg 1920
 gaagacacat tggagcttctt caacaggccc acccagaatg cgagagaaac ggaggctcca 1980
 tga 1983

<210> 2

<211> 3798

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic human methionine synthase (MTR) CDS with A2756G

mutation

<400> 2

atgtcaccccg cgctccaaga cctgtcgaa cccgaaggctc tgaagaaaac cctgcggat 60

gagatcaatg ccattctgca gaagaggatt atggtgctgg atggagggat ggggaccatg 120

atccagcggg agaagctaaa cgaagaacac ttccgaggc aggaatttaa agatcatgcc 180
 aggccgctga aaggcaacaa tgacatttt agtataactc agcctgatgt catttaccaa 240
 atccataagg aatacttgct ggctggggca gatatcattt aaacaatac ttttagcagc 300
 actagtattt cccaagctga ctatggcctt gaacacttgg cctaccggat gaacatgtgc 360
 tctgcaggag tggccagaaa agctgccgag gaggttaactc tccagacagg aattaagagg 420
 tttgtggcag gggctctggg tccgactaat aagacactct ctgtgtcccc atctgtgaa 480
 aggccggatt ataggaacat cacatttcat gagcttgtt aagcatacca agagcaggcc 540
 aaaggactt c tggatggcgg ggttgatatc ttactcatg aaactatttt tgatactgcc 600

aatgccaagg cagcctgtt tgcactccaa aatcttttgg agagaaaata tgctccccgg 660
 cctatctta tttcagggac gatcggttcat aaaagtggc ggactcttc cggacagaca 720
 ggagagggat ttgtcatcag cgtgtctcat ggagaaccac tctgcattgg attaaattgt 780
 gcttgggtg cagctgaaat gagacctttt attgaaataa ttggaaaatg tacaacagcc 840
 tatgtcctct gtatccaa tgcaggctt cccaaacacctt ttggtgacta tcatgaaacg 900
 ccttctatga tggccaagca cctaaaggat tttgctatgg atggcttggt caatatagtt 960
 ggaggatgct gtgggtcaac accagatcat atcaggaaa ttgctgaagc tgtgaaaaat 1020
 tgtaaggccta gagttccacc tgccactgct tttgaaggac atatgttact gtctggtcta 1080

gagcccttca ggattggacc gtacaccaac tttgttaaca ttggagagcg ctgtaatgtt 1140
 gcagggatcaa ggaagtttgc taaactcatc atggcagggaa actatgaaga agccttgtt 1200
 gttgccaag tgcagggtgaa aatgggagcc caggtgttgg atgtcaacat ggtatgtggc 1260
 atgcttagatg gtccaaatgtc aatgaccaga ttttgcactt taattgttcc cgagccagac 1320
 atcgc当地tacccatgtt catcgactcc tccaaatggctt ctgtgattga agctgggtta 1380
 aagtgcgtcc aagggaaatgtt cattgtcaat agcattatgc tgaaggaaagg agaggacgac 1440
 ttcttgaga agggcaggaa gattaaaaatgtt tatggagctg ctatgggtt catggcttt 1500
 gatgaagaag gacaggcaac agaaacagac acaaaaatca gagtgcac ccggccctac 1560

catctgcttgc tggaaaaact gggcttaat ccaaatttgc ttatggatccctaaatc 1620
 ctaaccatttgc ggactggaaat ggaggaacac aacttgtatgc cattaaatgtt tatccatgca 1680
 acaaaaatgtca ttaaaggaaac attacctggat gccagaataa gtggaggtt ctccaaatgtt 1740
 tccttcttgc tccgaggaat ggaaggccattt cgagaaggaa tgcattgggtt tttcccttac 1800
 catgcaatca agtctggcat ggacatgggg atagtgaatgc ctggaaacctt ccctgtgtat 1860
 gatgatataccataaaggaaact tctgcagctc tgcattggaa taaagaccct 1920

gaggccactg agaagcttt acgttatgcc cagactcaag gcacaggagg gaagaaagtc 1980
 attcagactg atgagtgagaaatggccct gtcgaagaac gccttgatg tgcccttg 2040

aaggcattg aaaaacatat tattgaggat actgaggaag ccaggtaaa ccaaaaaaaa 2100
 tatccccgac ctctcaatat aattgaagga cccctgatga atgaaatgaa aattttgg 2160
 gatcttttg gagctggaaa aatgttcta cctcaggta taaagtgcgc ccgggtatg 2220
 aagaaggctg ttggccacct tatcccttc atggaaaaag aaagagaaga aaccagatg 2280
 cttaacggca cagtagaaga agaggaccct taccaggca ccatcgctt ggcactgtt 2340
 aaaggcgacg tgacgacat aggcaagaac atagttggag tagtccttg ctgcaataat 2400
 ttccgagttt tagttagg agtcatgact ccatgtata agatactgaa agctgcttt 2460
 gaccacaaag cagatataat tggcctgtca ggactcatca ctccctccctt ggtgaaatg 2520

atttttttg ccaagggaaat ggagagatta gctataagga ttccatgtt gattggagga 2580
 gcaaccactt caaaaaccca cacagcgtt aaaatagctc cgagatacag tgcacctgta 2640
 atccatgtcc tggacgcgtc caagagtgtg gtgggtgtt cccagctgtt agatgaaaat 2700
 ctaaaggatg aatactttga gaaatcatg gaagaatatg aagatattag acaggaccat 2760
 tatgagtctc tcaaggagag gagatactta cccttaagtc aagccagaaa aagtggttc 2820
 caaatggatt ggctgtctga acctcaccca gtgaagccca cgtttattgg gaccaggc 2880
 tttgaagact atgacctgca gaagctggtg gactacattg actggaagcc ttttttgc 2940
 gtctggcagc tccgggcaaa gtacccgaat cgaggcttc ccaagatatt taacgacaaa 3000

acagtaggtg gagaggccag gaaggtctac gatgtatccc acaatatgct gaacacactg 3060
 attagtcaaa agaaactccg ggccgggggt gtgggtgggt tctggccagc acagagtatc 3120
 caagacgaca ttcacctgta cgcagaggct gctgtgcccc aggctgcaga gcccatagcc 3180
 accttctatg ggttaaggca acaggctgag aaggactctg ccagcacgga gccatactac 3240
 tgcctctcag acttcatcgc tcccttgcatt tctggcatcc gtgactaccc gggctgttt 3300
 gccgttgcct gcttgggggt agaagagctg agcaaggcct atgaggatga tggtgacgac 3360
 tacagcagca tcatggtcaa ggcgctgggg gaccggctgg cagaggcatt tgcagaagag 3420
 ctccatgaaa gagttcgccg agaactgtgg gcctactgtg gcagtgagca gctggacgctc 3480

gcagacactgc gcaggctgctg gtacaaggcc atccgccccg ctccctggctt ccccgccag 3540
 cccgaccaca ccgagaagct caccatgtgg agactcgccag acatcgagca gtctacaggc 3600
 attaggttaa cagaatcattt agcaatggca cctgcttcag cagtctcagg cctctacttc 3660
 tccaaatttga agtccaaata ttttgcgttg ggaaagatcc ccaaggatca ggttgaggat 3720
 tatgcattga ggaagaacat atctgtggct gaggttgaga aatggcttgg acccattttg 3780

ggatatgata cagactaa 3798
 <210> 3
 <211> 2097
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223>
 > synthetic human methionine synthase reductase (MTRR) with A66G
 mutation
 <400> 3
 atgaggaggt ttctgttact atatgctaca cagcagggac aggcaaaggc catcgagaa 60
 gaaaatatgtg agcaagctgt ggtacatggta ttttctgcag atttcactg tattagtgaa 120
 tccgataagt atgacctaaa aaccgaaaca gtcctcttg ttgttggtt ttctaccacg 180
 ggcacccggag acccacccga cacagcccgc aagtttggta aggaaataca gaaccaaaca 240
 ctgccggttt atttcttgc tcacctgcgg tatgggttac tgggtctcggt tgattcagaa 300
 tacaccaactt ttgtcaatgg gggaaagata attgataaac gacttcaaga gcttggagcc 360

 cggcatttct atgacactgg acatgcagat gactgtgttag gtttagaact tgtggtttag 420
 ccgtggattt ctggactctg gccagccctc agaaaggcatt ttaggtcaag cagaggacaa 480
 gaggagataa gtggcgact cccgggtggca tcacctgcatt cctcgaggac agacccgttg 540
 aagtccagagc tgctcacat tgaatctcaa gtcgagcttc tgagattcga tgattcagga 600
 agaaaggattt ctgagggtttt gaagcaaaat gcagtgaaca gcaaccaatc caatgttgta 660
 attgaagact ttgagtcctc acttacccgt tcgggtaccc cactctcaca agcctctcg 720
 aatattcctg gtttacccccc agaatattt caggtacatc tgcaggagtc tcttggccag 780
 gagggaaagcc aagtatctgt gacttcagca gatccagttt ttcaagtgcc aatttcaaag 840

 gcaggtaaac ttactacgaa tggatgccata aaaaccactc tgctggtaga attggacatt 900
 tcaaaatacag actttccata tcagcctggaa gatgccttca gctgtatctg ccctaacagt 960
 gattctgagg tacaaggctt actccaaaga ctgcagcttgg aagataaaag agagcactgc 1020
 gtcctttga aaataaaggc agacacaaag aagaaaggag ctaccttacc ccagcatata 1080
 cctgcggat gttctctcca gttcatttt acctgggtgc ttgaaatccg agcaattcct 1140
 aaaaaggcat ttttgcgagc ctttggac tataccatgt acgtgttga aaagcgcagg 1200
 ctacaggagc tggcagtaa acaagggca gcccattata gcccgtttgt acgagatgcc 1260
 tggcctgct tggatct ctcctcgct ttcccttcc gccagccacc actcagtctc 1320

ctgctcgaac atttcctaa acttcaaccc agaccatatt cgtgtcaag ctcaagttt 1380
 tttcaccagg gaaagctcca ttttgtctc aacattgtgg aatttctgtc tactgccaca 1440
 acagagggtc tgccgaaggg agtatgtaca ggctggctgg cttgttggt tgcttcagtt 1500
 cttcagccaa acatacatgc atcccatgaa gacagcggga aagccctggc tcctaagata 1560
 tccatcttc ctcgaacaac aaatttttc cacttaccag atgacccttc aatccccatc 1620
 ataatggtgg gtccaggaac cggcatagcc cggttattt ggttccatca acatagagag 1680
 aaactccaag aacaacaccc agatggaaat ttggagcaa tgtggttgtt tttggctgc 1740
 aggataagg ataggattt tctattcaga aaagagctca gacatttctt taagcatggg 1800

atcttaactc acttaaagggt ttccttctca agagatgctc ctgttgggaa ggaggaagcc 1860
 ccagcaaagt atgtgcaaga caacatccag cttcatggcc agcaggtggc gagaatcctc 1920
 ctccaggaga acggccatat ttatgtgtt ggagatgcaa agaatatggc caaggatgta 1980
 catgatgccc ttgtgcaaataa aataagcaaa gaggttggag ttgaaaaact agaagcaatg 2040
 aaaaccctgg ccactttaaa agaagaaaaa cgctaccttc aggatattt gtcataa 2097

<210> 4

<211> 656

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic human methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)

with A222V and E429A mutations

<400> 4

Met Val Asn Glu Ala Arg Gly Asn Ser Ser Leu Asn Pro Cys Leu Glu

1 5 10 15

Gly Ser Ala Ser Ser Gly Ser Glu Ser Ser Lys Asp Ser Ser Arg Cys

20 25 30

Ser Thr Pro Gly Leu Asp Pro Glu Arg His Glu Arg Leu Arg Glu Lys

35 40 45

Met Arg Arg Arg Leu Glu Ser Gly Asp Lys Trp Phe Ser Leu Glu Phe

50 55 60

Phe Pro Pro Arg Thr Ala Glu Gly Ala Val Asn Leu Ile Ser Arg Phe

65 70 75 80

Asp Arg Met Ala Ala Gly Gly Pro Leu Tyr Ile Asp Val Thr Trp His

85	90	95
Pro Ala Gly Asp Pro Gly Ser Asp Lys Glu Thr Ser Ser Met Met Ile		
100	105	110
Ala Ser Thr Ala Val Asn Tyr Cys Gly Leu Glu Thr Ile Leu His Met		
115	120	125
Thr Cys Cys Arg Gln Arg Leu Glu Glu Ile Thr Gly His Leu His Lys		
130	135	140
Ala Lys Gln Leu Gly Leu Lys Asn Ile Met Ala Leu Arg Gly Asp Pro		
145	150	155
Ile Gly Asp Gln Trp Glu Glu Glu Gly Phe Asn Tyr Ala Val		
165	170	175
Asp Leu Val Lys His Ile Arg Ser Glu Phe Gly Asp Tyr Phe Asp Ile		
180	185	190
Cys Val Ala Gly Tyr Pro Lys Gly His Pro Glu Ala Gly Ser Phe Glu		
195	200	205
Ala Asp Leu Lys His Leu Lys Glu Lys Val Ser Ala Gly Ala Asp Phe		
210	215	220
Ile Ile Thr Gln Leu Phe Phe Glu Ala Asp Thr Phe Phe Arg Phe Val		
225	230	235
240		
Lys Ala Cys Thr Asp Met Gly Ile Thr Cys Pro Ile Val Pro Gly Ile		
245	250	255
Phe Pro Ile Gln Gly Tyr His Ser Leu Arg Gln Leu Val Lys Leu Ser		
260	265	270
Lys Leu Glu Val Pro Gln Glu Ile Lys Asp Val Ile Glu Pro Ile Lys		
275	280	285
Asp Asn Asp Ala Ala Ile Arg Asn Tyr Gly Ile Glu Leu Ala Val Ser		
290	295	300
Leu Cys Gln Glu Leu Leu Ala Ser Gly Leu Val Pro Gly Leu His Phe		
305	310	315
320		
Tyr Thr Leu Asn Arg Glu Met Ala Thr Thr Glu Val Leu Lys Arg Leu		
325	330	335

Gly Met Trp Thr Glu Asp Pro Arg Arg Pro Leu Pro Trp Ala Leu Ser
 340 345 350
 Ala His Pro Lys Arg Arg Glu Glu Asp Val Arg Pro Ile Phe Trp Ala
 355 360 365
 Ser Arg Pro Lys Ser Tyr Ile Tyr Arg Thr Gln Glu Trp Asp Glu Phe
 370 375 380

Pro Asn Gly Arg Trp Gly Asn Ser Ser Ser Pro Ala Phe Gly Glu Leu
 385 390 395 400
 Lys Asp Tyr Tyr Leu Phe Tyr Leu Lys Ser Lys Ser Pro Lys Glu Glu
 405 410 415
 Leu Leu Lys Met Trp Gly Glu Glu Leu Thr Ser Glu Glu Ser Val Phe
 420 425 430
 Glu Val Phe Val Leu Tyr Leu Ser Gly Glu Pro Asn Arg Asn Gly His
 435 440 445

Lys Val Thr Cys Leu Pro Trp Asn Asp Glu Pro Leu Ala Ala Glu Thr
 450 455 460
 Ser Leu Leu Lys Glu Glu Leu Leu Arg Val Asn Arg Gln Gly Ile Leu
 465 470 475 480
 Thr Ile Asn Ser Gln Pro Asn Ile Asn Gly Lys Pro Ser Ser Asp Pro
 485 490 495
 Ile Val Gly Trp Gly Pro Ser Gly Gly Tyr Val Phe Gln Lys Ala Tyr
 500 505 510

Leu Glu Phe Phe Thr Ser Arg Glu Thr Ala Glu Ala Leu Leu Gln Val
 515 520 525
 Leu Lys Lys Tyr Glu Leu Arg Val Asn Tyr His Leu Val Asn Val Lys
 530 535 540
 Gly Glu Asn Ile Thr Asn Ala Pro Glu Leu Gln Pro Asn Ala Val Thr
 545 550 555 560
 Trp Gly Ile Phe Pro Gly Arg Glu Ile Ile Gln Pro Thr Val Val Asp
 565 570 575

Pro Val Ser Phe Met Phe Trp Lys Asp Glu Ala Phe Ala Leu Trp Ile

580	585	590
Glu Arg Trp Gly Lys Leu Tyr Glu Glu Glu Ser Pro Ser Arg Thr Ile		
595	600	605
Ile Gln Tyr Ile His Asp Asn Tyr Phe Leu Val Asn Leu Val Asp Asn		
610	615	620
Asp Phe Pro Leu Asp Asn Cys Leu Trp Gln Val Val Glu Asp Thr Leu		
625	630	635
Asp Phe Pro Leu Asp Asn Cys Leu Trp Gln Val Val Glu Asp Thr Leu		
640		
Glu Leu Leu Asn Arg Pro Thr Gln Asn Ala Arg Glu Thr Glu Ala Pro		
645	650	655
<210> 5		
<211> 1265		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> synthetic human methionine synthase (MTR) with D919G mutation		
<400> 5		
Met Ser Pro Ala Leu Gln Asp Leu Ser Gln Pro Glu Gly Leu Lys Lys		
1	5	10
Thr Leu Arg Asp Glu Ile Asn Ala Ile Leu Gln Lys Arg Ile Met Val		
20	25	30
Leu Asp Gly Gly Met Gly Thr Met Ile Gln Arg Glu Lys Leu Asn Glu		
35	40	45
Glu His Phe Arg Gly Gln Glu Phe Lys Asp His Ala Arg Pro Leu Lys		
50	55	60
Gly Asn Asn Asp Ile Leu Ser Ile Thr Gln Pro Asp Val Ile Tyr Gln		
65	70	75
Ile His Lys Glu Tyr Leu Leu Ala Gly Ala Asp Ile Ile Glu Thr Asn		
85	90	95
Thr Phe Ser Ser Thr Ser Ile Ala Gln Ala Asp Tyr Gly Leu Glu His		
100	105	110
Leu Ala Tyr Arg Met Asn Met Cys Ser Ala Gly Val Ala Arg Lys Ala		
115	120	125

Ala Glu Glu Val Thr Leu Gln Thr Gly Ile Lys Arg Phe Val Ala Gly

130 135 140

Ala Leu Gly Pro Thr Asn Lys Thr Leu Ser Val Ser Pro Ser Val Glu

145 150 155 160

Arg Pro Asp Tyr Arg Asn Ile Thr Phe Asp Glu Leu Val Glu Ala Tyr

165 170 175

Gln Glu Gln Ala Lys Gly Leu Leu Asp Gly Gly Val Asp Ile Leu Leu

180 185 190

Ile Glu Thr Ile Phe Asp Thr Ala Asn Ala Lys Ala Ala Leu Phe Ala

195 200 205

Leu Gln Asn Leu Phe Glu Glu Lys Tyr Ala Pro Arg Pro Ile Phe Ile

210 215 220

Ser Gly Thr Ile Val Asp Lys Ser Gly Arg Thr Leu Ser Gly Gln Thr

225 230 235 240

Gly Glu Gly Phe Val Ile Ser Val Ser His Gly Glu Pro Leu Cys Ile

245 250 255

Gly Leu Asn Cys Ala Leu Gly Ala Ala Glu Met Arg Pro Phe Ile Glu

260 265 270

Ile Ile Gly Lys Cys Thr Thr Ala Tyr Val Leu Cys Tyr Pro Asn Ala

275 280 285

Gly Leu Pro Asn Thr Phe Gly Asp Tyr Asp Glu Thr Pro Ser Met Met

290 295 300

Ala Lys His Leu Lys Asp Phe Ala Met Asp Gly Leu Val Asn Ile Val

305 310 315 320

Gly Gly Cys Cys Gly Ser Thr Pro Asp His Ile Arg Glu Ile Ala Glu

325 330 335

Ala Val Lys Asn Cys Lys Pro Arg Val Pro Pro Ala Thr Ala Phe Glu

340 345 350

Gly His Met Leu Leu Ser Gly Leu Glu Pro Phe Arg Ile Gly Pro Tyr

355 360 365

Thr Asn Phe Val Asn Ile Gly Glu Arg Cys Asn Val Ala Gly Ser Arg

370	375	380
Lys Phe Ala Lys Leu Ile Met Ala Gly Asn Tyr Glu Glu Ala Leu Cys		
385	390	395
Val Ala Lys Val Gln Val Glu Met Gly Ala Gln Val Leu Asp Val Asn		
405	410	415
Met Asp Asp Gly Met Leu Asp Gly Pro Ser Ala Met Thr Arg Phe Cys		
420	425	430
Asn Leu Ile Ala Ser Glu Pro Asp Ile Ala Lys Val Pro Leu Cys Ile		
435	440	445
Asp Ser Ser Asn Phe Ala Val Ile Glu Ala Gly Leu Lys Cys Cys Gln		
450	455	460
Gly Lys Cys Ile Val Asn Ser Ile Ser Leu Lys Glu Gly Glu Asp Asp		
465	470	475
480		
Phe Leu Glu Lys Ala Arg Lys Ile Lys Lys Tyr Gly Ala Ala Met Val		
485	490	495
Val Met Ala Phe Asp Glu Glu Gly Gln Ala Thr Glu Thr Asp Thr Lys		
500	505	510
Ile Arg Val Cys Thr Arg Ala Tyr His Leu Leu Val Lys Lys Leu Gly		
515	520	525
Phe Asn Pro Asn Asp Ile Ile Phe Asp Pro Asn Ile Leu Thr Ile Gly		
530	535	540
Thr Gly Met Glu Glu His Asn Leu Tyr Ala Ile Asn Phe Ile His Ala		
545	550	555
560		
Thr Lys Val Ile Lys Glu Thr Leu Pro Gly Ala Arg Ile Ser Gly Gly		
565	570	575
Leu Ser Asn Leu Ser Phe Ser Phe Arg Gly Met Glu Ala Ile Arg Glu		
580	585	590
Ala Met His Gly Val Phe Leu Tyr His Ala Ile Lys Ser Gly Met Asp		
595	600	605
Met Gly Ile Val Asn Ala Gly Asn Leu Pro Val Tyr Asp Asp Ile His		
610	615	620

Lys Glu Leu Leu Gln Leu Cys Glu Asp Leu Ile Trp Asn Lys Asp Pro
 625 630 635 640
 Glu Ala Thr Glu Lys Leu Leu Arg Tyr Ala Gln Thr Gln Gly Thr Gly
 645 650 655
 Gly Lys Lys Val Ile Gln Thr Asp Glu Trp Arg Asn Gly Pro Val Glu
 660 665 670

Glu Arg Leu Glu Tyr Ala Leu Val Lys Gly Ile Glu Lys His Ile Ile
 675 680 685
 Glu Asp Thr Glu Glu Ala Arg Leu Asn Gln Lys Lys Tyr Pro Arg Pro
 690 695 700
 Leu Asn Ile Ile Glu Gly Pro Leu Met Asn Gly Met Lys Ile Val Gly
 705 710 715 720
 Asp Leu Phe Gly Ala Gly Lys Met Phe Leu Pro Gln Val Ile Lys Ser
 725 730 735

Ala Arg Val Met Lys Lys Ala Val Gly His Leu Ile Pro Phe Met Glu
 740 745 750
 Lys Glu Arg Glu Glu Thr Arg Val Leu Asn Gly Thr Val Glu Glu Glu
 755 760 765
 Asp Pro Tyr Gln Gly Thr Ile Val Leu Ala Thr Val Lys Gly Asp Val
 770 775 780
 His Asp Ile Gly Lys Asn Ile Val Gly Val Val Leu Gly Cys Asn Asn
 785 790 795 800

Phe Arg Val Ile Asp Leu Gly Val Met Thr Pro Cys Asp Lys Ile Leu
 805 810 815
 Lys Ala Ala Leu Asp His Lys Ala Asp Ile Ile Gly Leu Ser Gly Leu
 820 825 830
 Ile Thr Pro Ser Leu Asp Glu Met Ile Phe Val Ala Lys Glu Met Glu
 835 840 845
 Arg Leu Ala Ile Arg Ile Pro Leu Leu Ile Gly Gly Ala Thr Thr Ser
 850 855 860

Lys Thr His Thr Ala Val Lys Ile Ala Pro Arg Tyr Ser Ala Pro Val

865	870	875	880
Ile His Val Leu Asp Ala Ser Lys Ser Val Val Val Cys Ser Gln Leu			
885	890	895	
Leu Asp Glu Asn Leu Lys Asp Glu Tyr Phe Glu Glu Ile Met Glu Glu			
900	905	910	
Tyr Glu Asp Ile Arg Gln Asp His Tyr Glu Ser Leu Lys Glu Arg Arg			
915	920	925	
Tyr Leu Pro Leu Ser Gln Ala Arg Lys Ser Gly Phe Gln Met Asp Trp			
930	935	940	
Leu Ser Glu Pro His Pro Val Lys Pro Thr Phe Ile Gly Thr Gln Val			
945	950	955	960
Phe Glu Asp Tyr Asp Leu Gln Lys Leu Val Asp Tyr Ile Asp Trp Lys			
965	970	975	
Pro Phe Phe Asp Val Trp Gln Leu Arg Gly Lys Tyr Pro Asn Arg Gly			
980	985	990	
Phe Pro Lys Ile Phe Asn Asp Lys Thr Val Gly Gly Glu Ala Arg Lys			
995	1000	1005	
Val Tyr Asp Asp Ala His Asn Met Leu Asn Thr Leu Ile Ser Gln Lys			
1010	1015	1020	
Lys Leu Arg Ala Arg Gly Val Val Gly Phe Trp Pro Ala Gln Ser Ile			
1025	1030	1035	1040
Gln Asp Asp Ile His Leu Tyr Ala Glu Ala Ala Val Pro Gln Ala Ala			
1045	1050	1055	
Glu Pro Ile Ala Thr Phe Tyr Gly Leu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asp			
1060	1065	1070	
Ser Ala Ser Thr Glu Pro Tyr Tyr Cys Leu Ser Asp Phe Ile Ala Pro			
1075	1080	1085	
Leu His Ser Gly Ile Arg Asp Tyr Leu Gly Leu Phe Ala Val Ala Cys			
1090	1095	1100	
Phe Gly Val Glu Glu Leu Ser Lys Ala Tyr Glu Asp Asp Gly Asp Asp			
1105	1110	1115	1120

Tyr Ser Ser Ile Met Val Lys Ala Leu Gly Asp Arg Leu Ala Glu Ala
 1125 1130 1135
 Phe Ala Glu Glu Leu His Glu Arg Val Arg Arg Glu Leu Trp Ala Tyr
 1140 1145 1150
 Cys Gly Ser Glu Gln Leu Asp Val Ala Asp Leu Arg Arg Leu Arg Tyr
 1155 1160 1165
 Lys Gly Ile Arg Pro Ala Pro Gly Tyr Pro Ser Gln Pro Asp His Thr
 1170 1175 1180

Glu Lys Leu Thr Met Trp Arg Leu Ala Asp Ile Glu Gln Ser Thr Gly
 1185 1190 1195 1200
 Ile Arg Leu Thr Glu Ser Leu Ala Met Ala Pro Ala Ser Ala Val Ser
 1205 1210 1215
 Gly Leu Tyr Phe Ser Asn Leu Lys Ser Lys Tyr Phe Ala Val Gly Lys
 1220 1225 1230
 Ile Ser Lys Asp Gln Val Glu Asp Tyr Ala Leu Arg Lys Asn Ile Ser
 1235 1240 1245

Val Ala Glu Val Glu Lys Trp Leu Gly Pro Ile Leu Gly Tyr Asp Thr
 1250 1255 1260

Asp

1265

<210> 6

<211> 698

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic human methionine synthase reductase (MTRR) with
I22M mutation

<400> 6

Met Arg Arg Phe Leu Leu Tyr Ala Thr Gln Gln Gly Gln Ala Lys
 1 5 10 15
 Ala Ile Ala Glu Glu Ile Cys Glu Gln Ala Val Val His Gly Phe Ser

20 25 30

Ala Asp Leu His Cys Ile Ser Glu Ser Asp Lys Tyr Asp Leu Lys Thr

35 40 45

Glu Thr Ala Pro Leu Val Val Val Ser Thr Thr Gly Thr Gly Asp

50 55 60

Pro Pro Asp Thr Ala Arg Lys Phe Val Lys Glu Ile Gln Asn Gln Thr

65 70 75 80

Leu Pro Val Asp Phe Phe Ala His Leu Arg Tyr Gly Leu Leu Gly Leu

85 90 95

Gly Asp Ser Glu Tyr Thr Tyr Phe Cys Asn Gly Gly Lys Ile Ile Asp

100 105 110

Lys Arg Leu Gln Glu Leu Gly Ala Arg His Phe Tyr Asp Thr Gly His

115 120 125

Ala Asp Asp Cys Val Gly Leu Glu Leu Val Val Glu Pro Trp Ile Ala

130 135 140

Gly Leu Trp Pro Ala Leu Arg Lys His Phe Arg Ser Ser Arg Gly Gln

145 150 155 160

Glu Glu Ile Ser Gly Ala Leu Pro Val Ala Ser Pro Ala Ser Ser Arg

165 170 175

Thr Asp Leu Val Lys Ser Glu Leu Leu His Ile Glu Ser Gln Val Glu

180 185 190

Leu Leu Arg Phe Asp Asp Ser Gly Arg Lys Asp Ser Glu Val Leu Lys

195 200 205

Gln Asn Ala Val Asn Ser Asn Gln Ser Asn Val Val Ile Glu Asp Phe

210 215 220

Glu Ser Ser Leu Thr Arg Ser Val Pro Pro Leu Ser Gln Ala Ser Leu

225 230 235 240

Asn Ile Pro Gly Leu Pro Pro Glu Tyr Leu Gln Val His Leu Gln Glu

245 250 255

Ser Leu Gly Gln Glu Ser Gln Val Ser Val Thr Ser Ala Asp Pro

260 265 270

Val Phe Gln Val Pro Ile Ser Lys Ala Val Gln Leu Thr Thr Asn Asp

275	280	285
Ala Ile Lys Thr Thr Leu Leu Val Glu Leu Asp Ile Ser Asn Thr Asp		
290	295	300
Phe Ser Tyr Gln Pro Gly Asp Ala Phe Ser Val Ile Cys Pro Asn Ser		
305	310	315
Asp Ser Glu Val Gln Ser Leu Leu Gln Arg Leu Gln Leu Glu Asp Lys		
325	330	335
Arg Glu His Cys Val Leu Leu Lys Ile Lys Ala Asp Thr Lys Lys Lys		
340	345	350
Gly Ala Thr Leu Pro Gln His Ile Pro Ala Gly Cys Ser Leu Gln Phe		
355	360	365
Ile Phe Thr Trp Cys Leu Glu Ile Arg Ala Ile Pro Lys Lys Ala Phe		
370	375	380
Leu Arg Ala Leu Val Asp Tyr Thr Ser Asp Ser Ala Glu Lys Arg Arg		
385	390	395
Leu Gln Glu Leu Cys Ser Lys Gln Gly Ala Ala Asp Tyr Ser Arg Phe		
405	410	415
Val Arg Asp Ala Cys Ala Cys Leu Leu Asp Leu Leu Leu Ala Phe Pro		
420	425	430
Ser Cys Gln Pro Pro Leu Ser Leu Leu Leu Glu His Leu Pro Lys Leu		
435	440	445
Gln Pro Arg Pro Tyr Ser Cys Ala Ser Ser Ser Leu Phe His Pro Gly		
450	455	460
Lys Leu His Phe Val Phe Asn Ile Val Glu Phe Leu Ser Thr Ala Thr		
465	470	475
Thr Glu Val Leu Arg Lys Gly Val Cys Thr Gly Trp Leu Ala Leu Leu		
485	490	495
Val Ala Ser Val Leu Gln Pro Asn Ile His Ala Ser His Glu Asp Ser		
500	505	510
Gly Lys Ala Leu Ala Pro Lys Ile Ser Ile Ser Pro Arg Thr Thr Asn		
515	520	525

Ser Phe His Leu Pro Asp Asp Pro Ser Ile Pro Ile Ile Met Val Gly

530	535	540
Pro Gly Thr Gly Ile Ala Pro Phe Ile Gly Phe Leu Gln His Arg Glu		
545	550	555
Lys Leu Gln Glu Gln His Pro Asp Gly Asn Phe Gly Ala Met Trp Leu		
565	570	575
Phe Phe Gly Cys Arg His Lys Asp Arg Asp Tyr Leu Phe Arg Lys Glu		
580	585	590
Leu Arg His Phe Leu Lys His Gly Ile Leu Thr His Leu Lys Val Ser		
595	600	605
Phe Ser Arg Asp Ala Pro Val Gly Glu Glu Ala Pro Ala Lys Tyr		
610	615	620
Val Gln Asp Asn Ile Gln Leu His Gly Gln Gln Val Ala Arg Ile Leu		
625	630	635
Leu Gln Glu Asn Gly His Ile Tyr Val Cys Gly Asp Ala Lys Asn Met		
645	650	655
Ala Lys Asp Val His Asp Ala Leu Val Gln Ile Ile Ser Lys Glu Val		
660	665	670
Gly Val Glu Lys Leu Glu Ala Met Lys Thr Leu Ala Thr Leu Lys Glu		
675	680	685
Glu Lys Arg Tyr Leu Gln Asp Ile Trp Ser		
690	695	
<210> 7		
<211> 52		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs1801133		
genomic sequence of human methylenetetrahydrofolate reductase		
(MTHFR), biomarker identifier i		

<400> 7

cttgaaggag aagggtctg cgggagycga tttcatcatc acgcagctt tc 52

<210> 8

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs2274976

genomic sequence of human methylenetetrahydrofolate reductase

(MTHFR), biomarker identifier ii

<400> 8

cgaggcctt gccctgtgga ttgagcrgtg gggaaagctg tatgaggagg ag 52

<210> 9

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs1805087

genomic sequence of human methionine synthase (MTR), biomarker identifier iii

<400> 9

ggaagaatat gaagatatta gacaggrcca ttatgagtc ctcaaggtaa gt 52

<210> 10

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs1801394

genomic sequence of human methionine synthase reductase (MTRR),

biomarker identifier iv

<400> 10

caggcaaagg ccatcgcaga agaaatrtgt gagcaagctg tggcacatgg at 52

<210> 11

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs1006737

genomic sequence of human calcium channel, voltage-dependent,
L-type, alpha 1C subunit (CACNA1C), biomarker identifier v

<400> 11

taagttccat tccatctcag cccgaartgt tttcagagcc ggagacctca ca 52

<210> 12

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs1883729

genomic sequence of human DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3

beta (DNMT3B), biomarker identifier vi

<400> 12

ctgctgctgg tatcagcctg gaggaartga gtgacatcag ttctcagcat ta 52

<210> 13

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs7163862

genomic sequence of human GTP cyclohydrolase 1 feedback
regulatory protein (GCHFR [BH4]), biomarker identifier vii

<400> 13

aaccaatcac aacaaggcag ataaagwagg atgagttgc agatttgat aa 52

<210> 14

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs12659
genomic sequence of human reduced folate carrier protein 2
(RCF2, SLC19A1), biomarker identifier viii

<400> 14

gcttcggagc tggagcgcat gaatccyggc ccaggcggga agctgggaca cg 52

<210> 15

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs202676

genomic sequence of human folate hydrolase (prostate-specific

membrane antigen) (FOLH1), glutamate carboxypeptidase II

(GCPII), biomarker identifier ix

<400> 15

aagctgagaa catcaagaag ttcttayagt aagtacatcc tcgaaagttt at 52

<210> 16

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs2297291

genomic sequence of human reduced folate carrier protein 1

(RCF1, SLC19A1), biomarker identifier x

<400> 16

gggagggcac ccgcagaggc ctgcgcrcgtg acactgctga gtggctctgc tc 52

<210> 17

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs1051266

genomic sequence of human reduced folate carrier protein 1

(RCF1, SLC19A1), biomarker identifier xi

<400> 17

tgaccccgag ctccggtcct ggccggccct cgtgtgctac ctttgcttct ac 52

<210> 18

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs8007267

genomic sequence of human GTP cyclohydrolase I (GCH1 [BH4],

GTPCH), biomarker identifier xii

<400> 18

caataggaggc gtgtgttga acagtayacg ccaaacttca gtcattcaag ta 52

<210> 19

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs7639752

genomic sequence of human choline-phosphate cytidyltransferase A

(PCYT1A), biomarker identifier xiii

<400> 19

ggcctaatac atccttctca tctttttaac ccacctttg cagggaaacct gt 52

<210> 20

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs6275

genomic sequence of human dopamine receptor D2 (DRD2),

biomarker identifier xiv

<400> 20

ctgactctcc ccgaccggtc ccaccayggt ctccacagca ctccggacag cc 52

<210> 21

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs1079596

genomic sequence of human dopamine receptor D2 (DRD2),
 biomarker identifier xv

<400> 21

gtccctgcag tttaattatc ctcaacrtta ctgccatacc ctacatTTT gg 52

<210> 22

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs11240594

genomic sequence of human dopamine receptor D2 (DRD2),
 biomarker identifier xvi

<400> 22

ctcacagttt gtggttgaga ctaagtrtga caacagtggc actttgttgtt cc 52

<210> 23

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs4633

genomic sequence of human catechol-0-methyltransferase (COMT),

biomarker identifier xvii

<400> 23

accaaggaggc agcgcatcct gaaccaygtg ctgcagcatg cggagccgg ga 52

<210> 24

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs4680

genomic sequence of human catechol-0-methyltransferase (COMT),
biomarker identifier xviii

<400> 24

cccagcggat ggtggatttc gctggcrtga aggacaaggt gtgcattgcct ga 52

<210> 25

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs250682

genomic sequence of human dopamine active transporter (DAT),
solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter,
dopamine), member 3 (SLC6A3), biomarker identifier xix

<400> 25

taatatggcc accccaactt tcgtatsatt actgttttg tggtatttac tt 52

<210> 26

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs2277820

genomic sequence of human formiminotransferase cyclodeaminase

(FTCD), biomarker identifier xx

<400> 26

atcagcccta gatgcttgac cagctcytcg ggcctcacct cctggttctt cc 52

<210> 27

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic single nucleotide polymorphism (SNP) locus rs2236225
 genomic sequence of human methylenetetrahydrofolate
 dehydrogenase (NADP+ dependent) 1 (MTHFD1), trifunctional
 enzyme, biomarker identifier xxi

<400> 27

ctggccaaac aagcttgagt gcgatcyggt ctgcaatgat ggaggaattt cc 52

<210> 28

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic catechol-0-methyltransferase (COMT) with V158M

mutation

<400> 28

Met Pro Glu Ala Pro Pro Leu Leu Leu Ala Ala Val Leu Leu Gly Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Val Leu Leu Val Val Leu Leu Leu Leu Arg His Trp Gly Trp Gly

20	25	30
----	----	----

Leu Cys Leu Ile Gly Trp Asn Glu Phe Ile Leu Gln Pro Ile His Asn

35	40	45
----	----	----

Leu Leu Met Gly Asp Thr Lys Glu Gln Arg Ile Leu Asn His Val Leu

50	55	60
----	----	----

Gln His Ala Glu Pro Gly Asn Ala Gln Ser Val Leu Glu Ala Ile Asp

65	70	75	80
----	----	----	----

Thr Tyr Cys Glu Gln Lys Glu Trp Ala Met Asn Val Gly Asp Lys Lys

85	90	95
----	----	----

Gly Lys Ile Val Asp Ala Val Ile Gln Glu His Gln Pro Ser Val Leu

100	105	110
-----	-----	-----

Leu Glu Leu Gly Ala Tyr Cys Gly Tyr Ser Ala Val Arg Met Ala Arg

115	120	125
-----	-----	-----

Leu Leu Ser Pro Gly Ala Arg Leu Ile Thr Ile Glu Ile Asn Pro Asp

130	135	140
-----	-----	-----

Cys Ala Ala Ile Thr Gln Arg Met Val Asp Phe Ala Gly Val Lys Asp
 145 150 155 160
 Lys Val Thr Leu Val Val Gly Ala Ser Gln Asp Ile Ile Pro Gln Leu
 165 170 175

Lys Lys Lys Tyr Asp Val Asp Thr Leu Asp Met Val Phe Leu Asp His
 180 185 190

Trp Lys Asp Arg Tyr Leu Pro Asp Thr Leu Leu Glu Glu Cys Gly
 195 200 205

Leu Leu Arg Lys Gly Thr Val Leu Leu Ala Asp Asn Val Ile Cys Pro
 210 215 220

Gly Ala Pro Asp Phe Leu Ala His Val Arg Gly Ser Ser Cys Phe Glu
 225 230 235 240

Cys Thr His Tyr Gln Ser Phe Leu Glu Tyr Arg Glu Val Val Asp Gly
 245 250 255

Leu Glu Lys Ala Ile Tyr Lys Gly Pro Gly Ser Glu Ala Gly Pro
 260 265 270