

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2014123511/10, 09.11.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
10.11.2011 US 61/558,197;  
13.07.2012 US 61/671,531

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2015 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 10.06.2014(86) Заявка РСТ:  
US 2012/064466 (09.11.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/071119 (16.05.2013)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"(71) Заявитель(и):  
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК (US)(72) Автор(ы):  
БЕРЕНС Тимоти В. (US),  
ГРЭХЕМ Роберт Р. (US),  
БХАНГАЛЕ Тушар (US)

## (54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

## (57) Формула изобретения

1. Способ обнаружения наличия или отсутствия одной или более генетических вариаций, свидетельствующих о болезни Альцгеймера (БА) у субъекта, включающий:
  - (а) контактирование образца, полученного от субъекта, с реагентом, способным обнаруживать наличие или отсутствие одной или более генетических вариаций в гене, выбранном из генов, кодирующих IL6R, NTF4 и UNC5C, или в его генном продукте; и
  - (б) определение наличия или отсутствия генетической вариации, при этом наличие генетической вариации означает, что субъект поражен БА или имеет риск ее развития.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна генетическая вариация представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), аллель, гаплотип, инсерцию или делецию.
3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой ОНП.
4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой ОНП, приводящий к аминокислотной замене D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO: 1).
5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой 'C' аллель в rs2228145.
6. Способ по п. 3, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой

RU 2014123511 A

RU 2014123511 A

R U 2 0 1 4 1 2 3 5 1 1 A

ОНП, приводящий к аминокислотной замене R206W в аминокислотной последовательности NTF4 (SEQ ID NO:2).

7. Способ по п. 6 отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой 'T' аллель в rs121918427.

8. Способ по п. 3, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой ОНП, приводящий к аминокислотной замене T835M в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3).

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой ОНП, приводящий к замене G на A в кодоне, кодирующем аминокислоту в позиции 835 UNC5C (SEQIDNO:3).

10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что реагент выбирают из олигонуклеотида, ДНК-зонда, РНК-зонда и рибозима.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что реагент является меченным.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна генетическая вариация представляет собой аминокислотную замену, инсерцию или делецию в белке, выбранном из IL6R, NTF4 и UNC5C.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна генетическая вариация представляет собой аминокислотную замену, выбранную из D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1), R206W в аминокислотной последовательности NTF4 (SEQ ID NO:2) и T835M в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3).

14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что реагент представляет собой антитело, которое специфически связывается с белком, содержащим генетическую вариацию.

15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что образец выбирают из спинно-мозговой жидкости, крови, сыворотки, мокроты, слюны, соскоба со слизистых оболочек, тканевой биопсии, слезной секреции, спермы или пота.

16. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дополнительно включает лечение субъекта с БА на основе результатов этапа (б).

17. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дополнительно включает обнаружение в образце наличия, по меньшей мере, одного аллеля АРОЕ-ε4.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что наличие, по меньшей мере, одной генетической вариации вместе с наличием, по меньшей мере, одного аллеля АРОЕ-ε4 свидетельствует о повышенном риске диагноза БА в более молодом возрасте по сравнению с субъектом, имеющим, по меньшей мере, один аллель АРОЕ-ε4 без наличия, по меньшей мере, одного генетического маркера.

19. Способ обнаружения генетической вариации, свидетельствующей о болезни Альцгеймера (БА) у субъекта, включающий:

определение наличия или отсутствия одной или более генетических вариаций в гене, выбранном из генов, кодирующих IL6R, NTF4 и UNC5C, или в его генном продукте, в биологическом образце от субъекта, при этом наличие генетической вариации означает, что субъект поражен БА или имеет риск ее развития.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна генетическая вариация представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), аллель, гаплотип, инсерцию или делецию.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой ОНП.

22. Способ по п. 21 отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой ОНП, приводящий к аминокислотной замене D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1).

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет

собой 'C' аллель в rs2228145.

24. Способ по п. 21, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой ОНП, приводящий к аминокислотной замене R206W в аминокислотной последовательности NTF4 (SEQ ID NO:2).

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой 'T' аллель в rs121918427.

26. Способ по п. 21, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой ОНП, приводящий к аминокислотной замене T835M в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3).

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой ОНП, приводящий к замене G на A в кодоне, кодирующем аминокислоту в позиции 835 UNC5C (SEQ ID NO:3).

28. Способ по п. 19, отличающийся тем, что обнаружение наличия одной или более генетических вариаций осуществляют с помощью способа, выбранного из группы, состоящей из прямого секвенирования, аллель-специфической гибридизации зондов, аллель-специфического удлинения праймеров, аллель-специфической амплификации, аллель-специфической инкорпорации нуклеотида, расщепления 5'нуклеазами, анализа с молекулярными беконами, анализа лигирования олигонуклеотидов, анализа размера фрагментов, одноцепочечного конформационного полиморфизма.

29. Способ по п. 25, отличающийся тем, что перед определением наличия одной или более генетических вариаций нуклеиновые кислоты из образца амплифицируют.

30. Способ по п. 19, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна генетическая вариация представляет собой аминокислотную замену, инсерцию или делецию в белке, выбранном из 1L6R, NTF4 и UNC5C.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна генетическая вариация представляет собой аминокислотную замену, выбранную из D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1), R206W в аминокислотной последовательности NTF4 (SEQ ID NO:2) и T835M в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3).

32. Способ по п. 19, отличающийся тем, что обнаружение наличия одной или более генетических вариаций осуществляют с помощью способа, выбранного из электрофореза, хроматографии, масс-спектроскопии, протеолитического расщепления, секвенирования белка, иммуноаффинного анализа или их комбинации.

33. Способ по п. 25, отличающийся тем, что перед определением наличия одной или более генетических вариаций, белки из образца очищают с использованием антител или пептидов, связывающихся с белками.

34. Способ по п. 19, отличающийся тем, что образец выбирают из спинно-мозговой жидкости, крови, сыворотки, мокроты, слюны, соскоба со слизистых оболочек, тканевой биопсии, слезной секреции, спермы или пота.

35. Способ по п. 19, отличающийся тем, что дополнительно включает лечение субъекта с БА на основе наличия одной или более генетических вариаций

36. Способ по п. 19, отличающийся тем, что дополнительно включает обнаружение в образце наличия по меньшей мере одного аппеля АРОЕ- $\varepsilon$ 4

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что наличие, по меньшей мере, одной генетической вариации вместе с наличием, по меньшей мере, одного аллеля АРОЕ-ε4 свидетельствует о повышенном риске диагноза БА в более молодом возрасте по сравнению с субъектом, имеющим, по меньшей мере, один аллель АРОЕ-ε4 без наличия, по меньшей мере, одного генетического маркера.

38. Способ диагностики или прогноза БА у субъекта, включающий:

(а) контактирование образца, полученного от субъекта, с реагентом, способным

обнаруживать наличие или отсутствие одной или более генетических вариаций в гене, выбранном из генов, кодирующих IL6R, NTF4 и UNC5C или в его генном продукте; и

(б) определение наличия или отсутствия генетической вариации, отличающейся тем, что наличие генетической вариации означает, что субъект поражен БА или имеет риск ее развития.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна генетическая вариация представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), аллель, гаплотип, инсерцию или делецию.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой ОНП.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что генетическая вариация выбрана из группы, состоящей из ОНП, приводящего к аминокислотной замене D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1), ОНП, приводящего к аминокислотной замене R206W в аминокислотной последовательности NTF4 (SEQ ID NO:2) и ОНП, приводящего к аминокислотной замене T835M в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3).

42. Способ по п. 34, отличающийся тем, что генетическая вариация выбрана из 'С' аллеля в rs2228145, 'Т' аллеля в rs121918427 и ОНП, приводящего к замене G на A в кодоне, кодирующем аминокислоту в позиции 835 UNC5C (SEQ ID NO:3).

43. Способ по п. 38, отличающийся тем, что реагент выбирают из олигонуклеотида, ДНК-зонда, РНК-зонда и рибозима.

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что реагент является меченным.

45. Способ по п. 38, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна генетическая вариация представляет собой аминокислотную замену, инсерцию или делецию в белке, выбранном из IL6R, NTF4 и UNC5C.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна генетическая вариация представляет собой аминокислотную замену, выбранную из D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1), R206W в аминокислотной последовательности NTF4 (SEQ ID NO:2) и T835M в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3).

47. Способ по п. 45, отличающийся тем, что реагент представляет собой антитело, которое специфически связывается с белком, содержащим генетическую вариацию.

48. Способ по п. 38, отличающийся тем, что образец выбирают из спинно-мозговой жидкости, крови, сыворотки, мокроты, слюны, соскоба со слизистых оболочек, тканевой биопсии, слезной секреции, спермы или пота.

49. Способ по п. 38, отличающийся тем, что дополнительно включает лечение субъекта с БА на основе результатов этапа (б).

50. Способ по п. 38, отличающийся тем, что дополнительно включает обнаружение в образце наличия, по меньшей мере, одного аллеля APOE-ε4.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что наличие, по меньшей мере, одной генетической вариации вместе с наличием, по меньшей мере, одного аллеля APOE-ε4 свидетельствует о повышенном риске диагноза БА в более молодом возрасте по сравнению с субъектом, имеющим, по меньшей мере, один аллель APOE-ε4 без наличия, по меньшей мере, одного генетического маркера.

52. Способ по п. 38, отличающийся тем, что дополнительно включает проведение субъекту одного или более дополнительных диагностических исследований на БА, выбранных из группы, состоящей из проведения скринингового исследования на один или более дополнительных генетических маркеров, проведения оценки психического состояния или выполнения субъекту визуализирующих процедур.

53. Способ по п. 38, отличающийся тем, что дополнительно включает анализ образца

для обнаружения наличия, по меньшей мере, одного дополнительного генетического маркера, то есть модификатора APOE, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один дополнительный генетический маркер находится в гене, выбранном из гена, кодирующего IL6R, гена, кодирующего NTF4, гена, кодирующего UNC5C и гена, внесенного в список Таблицы 3.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один дополнительный генетический маркер представляет собой ОНП, приводящий к аминокислотной замене D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1), ОНП, приводящий к аминокислотной замене R206W в аминокислотной последовательности NTF4 (SEQ ID NO:2), ОНП, приводящий к аминокислотной замене T835W в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3) или ОНП, внесенный в список Таблицы 3.

55. Способ диагностики или прогноза БА у субъекта, включающий:

определение наличия или отсутствия одной или более генетических вариаций в гене, выбранном из генов, кодирующих IL6R, NTF4 и UNC5C, или в его генном продукте, в биологическом образце от субъекта, отличающийся тем, что наличие генетической вариации означает, что субъект поражен БА или имеет риск ее развития.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна генетическая вариация представляет собой однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), аллель, гаплотип, инсерцию или делецию.

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что генетическая вариация представляет собой ОНП.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что генетическая вариация выбрана из ОНП, приводящего к аминокислотной замене D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1), ОНП, приводящего к аминокислотной замене R206W в аминокислотной последовательности NTF4 (SEQ ID NO:2) и ОНП, приводящего к аминокислотной замене T835M в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3).

59. Способ по п. 57, отличающийся тем, что генетическая вариация выбрана из 'С' аллеля в rs2228145, 'Т' аллеля в rs121918427 и ОНП, приводящего к замене G на A в кодоне, кодирующем аминокислоту в позиции 835 UNC5C (SEQ ID NO:3).

60. Способ по п. 55, отличающийся тем, что обнаружение наличия одной или более генетических вариаций осуществляют с помощью способа, выбранного из группы, состоящей из прямого секвенирования, аллель-специфической гибридизации зондов, аллель-специфического удлинения праймеров, аллель-специфической амплификации, аллель-специфической инкорпорации нуклеотида, расщепления 5'нуклеазами, анализа с молекулярными беконами, анализа лигирования олигонуклеотидов, анализа размера фрагментов, одноцепочечного конформационного полиморфизма.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что перед определением наличия одной или более генетических вариаций нуклеиновые кислоты из образца амплифицируют.

62. Способ по п. 55, отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна генетическая вариация представляет собой аминокислотную замену, инсерцию или делецию в белке, выбранном из IL6R, NTF4 и UNC5C.

63. Способ по п. 62 отличающийся тем, что, по меньшей мере, одна генетическая вариация представляет собой аминокислотную замену, выбранную из D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1), R206W в аминокислотной последовательности NTF4 (SEQ ID NO:2) и T835M в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3).

64. Способ по п. 55, отличающийся тем, что обнаружение наличия одной или более генетических вариаций осуществляют с помощью способа, выбранного из электрофореза, хроматографии, масс-спектроскопии, протеолитического расщепления,

R U 2 0 1 4 1 2 3 5 1 1 A

секвенирования белка, иммуноаффинного анализа или их комбинации.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что перед определением наличия одной или более генетических вариаций белки из образца очищают с использованием антител или пептидов, связывающихся с белками.

66. Способ по п. 55, отличающийся тем, что образец выбирают из спинно-мозговой жидкости, крови, сыворотки, мокроты, слюны, соскоба со слизистых оболочек, тканевой биопсии, слезной секреции, спермы или пота.

67. Способ по п. 55, отличающийся тем, что дополнительно включает лечение субъекта с БА на основе наличия одной или более генетических вариаций.

68. Способ по п. 55, отличающийся тем, что дополнительно включает обнаружение в образце наличия, по меньшей мере, одного аллеля АРОЕ-ε4.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что наличие, по меньшей мере, одной генетической вариации вместе с наличием, по меньшей мере, одного аллеля АРОЕ-ε4 свидетельствует о повышенном риске диагноза БА в более молодом возрасте по сравнению с субъектом, имеющим, по меньшей мере, один аллель АРОЕ-ε4 без наличия, по меньшей мере, одного генетического маркера.

70. Способ по п. 55, отличающийся тем, что дополнительно включает выполнение субъекту одного или более дополнительных диагностических исследований на БА, выбранных из группы, состоящей из проведения скринингового исследования на один или более дополнительных генетических маркеров, проведение оценки психического состояния или выполнение субъекту визуализирующих процедур.

71. Способ по п. 55, отличающийся тем, что дополнительно включает анализ образца для обнаружения наличия, по меньшей мере, одного дополнительного генетического маркера, то есть модификатора АРОЕ, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один

дополнительный генетический маркер находится в гене, выбранном из гена, кодирующего IL6R, гена, кодирующего NTF4, гена, кодирующего UNC5C и гена, внесенного в список Таблицы 3.

72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один дополнительный генетический маркер представляет собой ОНП, приводящий к аминокислотной замене D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1), ОНП, приводящий к аминокислотной замене R206W в аминокислотной последовательности NTF4 (SEQ ID NO:2), ОНП, приводящий к аминокислотной замене T835W в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3) или ОНП, внесенный в список Таблицы 3.

73. Способ идентификации субъекта с повышенным риском диагноза БА в более молодом возрасте БА, включающий:

определение наличия или отсутствия одной или более генетических вариаций в гене, выбранном из генов, кодирующих IL6R, NTF4 и UNC5C или в его генном продукте, в биологическом образце от субъекта,

определение наличия или отсутствия, по меньшей мере, одного аллеля АРОЕ-ε4,

отличающейся тем, что наличие генетической вариации и, по меньшей мере, одного аллеля АРОЕ-ε4 свидетельствует о повышенном риске диагноза БА у субъекта в более молодом возрасте по сравнению с субъектом без наличия генетической вариации и, по меньшей мере, одного аллеля АРОЕ-ε4.

74. Способ, помогающий прогнозировать субфенотип БА у субъекта, отличающийся тем, что способ включает обнаружение в биологическом образце, полученном от субъекта, наличия ОНП, приводящего к аминокислотной замене D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1), при этом субфенотип БА характеризуется, по меньшей мере, частично, повышением уровней растворимого IL6R в биологическом образце, полученном от субъекта, по сравнению с одним или более контрольными субъектами.

R U 2 0 1 4 1 2 3 5 1 1 A

75. Способ прогнозирования ответной реакции субъекта на терапевтическое средство для лечения БА, направленное на IL6R, включающий обнаружение в биологическом образце, полученном от субъекта ОНП, приводящего к аминокислотной замене D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1), отличающийся тем, что наличие ОНП свидетельствует об ответной реакции на терапевтическое средство, направленное на IL6R.

76. Способ по п. 75 отличающийся тем, что терапевтическое средство представляет собой антитело к IL6R.

77. Способ, помогающий прогнозировать субфенотип БА у субъекта, отличающийся тем, что способ включает обнаружение в биологическом образце, полученном от субъекта, наличия ОНП, приводящего к аминокислотной замене R206W в аминокислотной последовательности NTF4 (SEQ ID NO:2), при этом субфенотип БА характеризуется, по меньшей мере, частично, снижением активации TrkB в биологическом образце, полученном от субъекта, по сравнению с одним или более контрольными субъектами.

78. Способ прогнозирования ответной реакции субъекта на терапевтическое средство для лечения БА, направленное на TrkB, включающий обнаружение в биологическом образце, полученном от субъекта, ОНП, приводящего к аминокислотной замене R206W в аминокислотной последовательности NTF4 (SEQ ID NO:2), отличающейся тем, что наличие ОНП свидетельствует об ответной реакции на терапевтическое средство, направленное на TrkB.

79. Способ по п. 78 отличающийся тем, что терапевтическое средство представляет собой агонист ТгkB.

80. Способ, помогающий прогнозировать субфенотип БА у субъекта, отличающийся тем, что способ включает обнаружение в биологическом образце, полученном от субъекта, наличия ОНП, приводящего к аминокислотной замене T835M в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3), при этом субфенотип БА характеризуется, по меньшей мере, частично, увеличением апоптозной активности UNC5C в биологическом образце, полученном от субъекта, по сравнению с одним или более контрольными субъектами.

81. Способ прогнозирования ответной реакции субъекта на терапевтическое средство для лечения БА, направленное на UNC5C, включающий обнаружение в биологическом образце, полученном от субъекта ОНП, приводящего к аминокислотной замене T835M в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3), отличающейся тем, что наличие ОНП свидетельствует об ответной реакции на терапевтическое средство, направленное на UNC5C.

82. Способ по п. 81 отличающийся тем, что терапевтическое средство направлено на домен смерти UNC5C.

83. Способ диагностики или прогноза болезни Альцгеймера (БА) у субъекта, включающий:

(а) контактирование образца, полученного от субъекта, с реагентом, способным обнаруживать наличие или отсутствие одного или более ОНП, выбранных из группы, состоящей из ОНП, приводящего к аминокислотной замене D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1), ОНП, приводящего к аминокислотной замене R206W в аминокислотной последовательности NTF4 и ОНП, приводящего к аминокислотной замене T835M в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3), и

(б) анализ образца для обнаружения наличия указанных одного или более ОНП, отличающейся тем, что наличие одного или более ОНП в образце означает, что субъект поражен или имеет риск развития БА.

84. Способ по п. 85, отличающийся тем, что дополнительно включает обнаружение одного или более ОНП, выбранных из ОНП, перечисленных в Таблице 3.

85. Набор для осуществления способа по п. 83, содержащий, по меньшей мере, один реагент для обнаружения олигонуклеотидов, отличающийся тем, что реагент для обнаружения олигонуклеотидов устанавливает различия между каждым из, по меньшей мере, двух различных аллелей на одном или более ОНП.

86. Набор по п. 85, отличающийся тем, что обнаружение осуществляют с помощью способа, выбранного из группы, состоящей из прямого секвенирования, аллель-специфической гибридизации зондов, аллель-специфического удлинения праймеров, аллель-специфической амплификации, секвенирования, расщепления 5'нуклеазами, анализа с молекулярными беконами, анализа лигирования олигонуклеотидов, анализа размера фрагментов, одноцепочечного конформационного полиморфизма.

87. Набор по п. 85, отличающийся тем, что реагенты для обнаружения олигонуклеотидов иммобилизованы на подложке.

88. Набор по п. 87, отличающийся тем, что реагенты для обнаружения олигонуклеотидов размещены на матрице.

89. Способ диагностики или прогноза болезни Альцгеймера (БА) у субъекта, включающий:

(а) контактирование образца, полученного от субъекта, с реагентом, способным обнаруживать наличие или отсутствие одной или более аминокислотных замен, выбранных из группы, состоящей из аминокислотной замены D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1), аминокислотной замены R206W в аминокислотной последовательности NTF4 и аминокислотной замены T835M в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3), и

(б) анализ образца для обнаружения наличия указанных одной или более аминокислотных замен, отличающейся тем, что наличие одной или более аминокислотных замен в образце означает, что субъект поражен или имеет риск развития БА.

90. Набор для осуществления способа по п. 89, содержащий, по меньшей мере, один реагент для обнаружения антител, отличающийся тем, что реагент для обнаружения антител устанавливает различия между каждой из, по меньшей мере, двух различных аминокислот в одной или более аминокислотной замене.

91. Терапевтическая мишень для лечения БА, отличающаяся тем, что терапевтическая мишень представляет собой один белок или комбинацию белков, кодируемы генами, выбранными из IL6R, NTF4 и UNC5C.

92. Комплект молекулярных зондов для диагностики или прогноза БА, содержащий, по меньшей мере, два зонда, способных прямо или опосредованно обнаруживать, по меньшей мере, два маркера, выбранных из группы, включающей: ОНП, приводящий к аминокислотной замене D358A в аминокислотной последовательности IL6R (SEQ ID NO:1), ОНП, приводящий к аминокислотной замене R206W в аминокислотной последовательности NTF4 и ОНП, приводящий к аминокислотной замене T835M в аминокислотной последовательности UNC5C (SEQ ID NO:3), при этом указанные молекулярные зонды не связаны с микроматрицей, превышающей 1000 элементов.

93. Комплект молекулярных зондов по п. 92, отличающийся тем, что дополнительно содержит один или более зондов, способных прямо или опосредованно обнаруживать, по меньшей мере, два маркера, выбранных из ОНП, перечисленных в Таблице 3.

94. Способ проведения скринингового исследования генетических вариантов, оказывающих отрицательное или положительное влияние на развитие БА у субъектов, имеющих, по меньшей мере, один аллель АРОЕ-ε4, отличающейся тем, что способ включает идентификацию генетического варианта, присутствующего с повышенной

или пониженной частотой, у субъектов моложе 65 лет с БА и имеющих, по меньшей мере, один аллель APOE-ε4, по сравнению с контрольными субъектами в возрасте старше 75 лет, без БА и имеющих, по меньшей мере, один аллель APOE-ε4, при этом повышенная частота у субъектов, имеющих БА, по сравнению с контрольными субъектами указывает, что генетическая вариация связана с отрицательным влиянием у субъектов, имеющих, по меньшей мере, один аллель APOE-ε4, а пониженная частота у субъектов, имеющих БА, по сравнению с контрольными субъектами указывает, что генетическая вариация связана с положительным влиянием у субъектов, имеющих, по меньшей мере, один аллель APOE-ε4.

95. Способ по п. 94, отличающийся тем, что генетическую вариацию идентифицируют при помощи полногеномного исследования ассоциаций.

96. Способ по п. 94, отличающийся тем, что отрицательное влияние представляет собой повышенный риск развития БА или более молодой возраст начала БА.

97. Способ по п. 94, отличающийся тем, что положительное влияние представляет собой сниженный риск развития БА или более старший возраст начала БА.

98. Способ проведения скринингового исследования генетических вариантов, оказывающих отрицательное или положительное влияние на развитие БА у субъектов, имеющих, по меньшей мере, один аллель APOE-ε4, отличающийся тем, что способ включает

(а) определение генотипа в одном или более генетических локусах множества субъектов моложе 65 лет, имеющих БА, и имеющих, по меньшей мере, один аллель APOE-ε4;

(б) определение генотипа в одном или более генетических локусах множества контрольных субъектов в возрасте старше 75 лет без БА и имеющих, по меньшей мере, один аллель APOE-ε4; и

(в) идентификацию генетического варианта, присутствующего с повышенной или пониженной частотой у субъектов, имеющих БА по сравнению с контрольными субъектами, при этом повышенная частота у субъектов, имеющих БА по сравнению с контрольными субъектами указывает, что генетическая вариация связана с отрицательным влиянием у субъектов, имеющих, по меньшей мере, один аллель APOE-ε4, а пониженная частота у субъектов, имеющих БА по сравнению с контрольными субъектами указывает, что генетическая вариация связана с положительным влиянием у субъектов, имеющих, по меньшей мере, один аллель APOE-ε4.