



(21)申請案號：110107927

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 05 日

(51)Int. Cl. :

C12Q1/6883 (2018.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/03/06

美國

62/986,603

(71)申請人：美商索元生物醫藥有限責任公司(美國) DENOVO BIOPHARMA LLC (US)
美國

(72)發明人：懷特克 約翰 W WHITAKER, JOHN W. (GB)；達利 扎夫林 DHALI, ZAFRIN (US)；孫 紅 SUN, HONG (US)；陸 海萍 LU, HAIPING (US)；李 小軍 LI, XIAOJUN (US)；吳 雄化 WU, WILSON (US)；羅 文 LUO, WEN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：150 項 圖式數：10 共 159 頁

(54)名稱

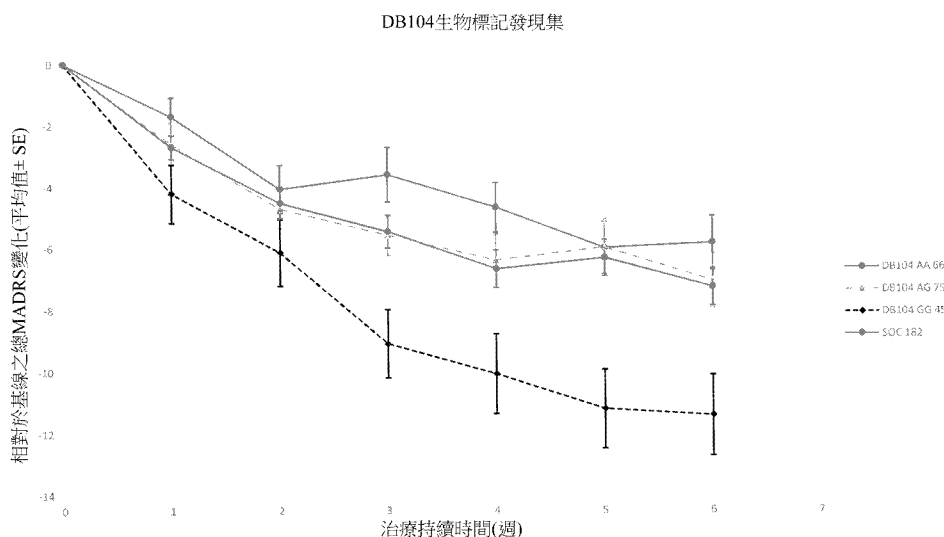
用於評估神經傳導物轉運子抑制劑之功效之組合物及方法

(57)摘要

本發明係關於藥物基因體學領域，其應用一或多種基因體學生物標記及相關診斷方法、裝置、試劑、系統及套組，以用於預測對治療劑，例如某些神經傳導物轉運子抑制劑，諸如立阿芬辛(liafensine)的不同的個別反應，諸如(例如)功效或不良作用。

The present invention relates to the field of pharmacogenomics, which applies one or more genomic biomarkers and the related diagnostic methods, devices, reagents, systems, and kits, for predicting varied individual responses such as, for example, efficacy or adverse effect, to therapeutic agents, e.g., inhibitors of certain neurotransmitter transporters such as liafensine.

指定代表圖：



【圖2】



202146660

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於評估神經傳導物轉運子抑制劑之功效之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR ASSESSING THE EFFICACY OF INHIBITORS OF NEUROTRANSMITTER TRANSPORTERS

【中文】

本發明係關於藥物基因體學領域，其應用一或多種基因體學生物標記及相關診斷方法、裝置、試劑、系統及套組，以用於預測對治療劑，例如某些神經傳導物轉運子抑制劑，諸如立阿芬辛(liafensine)的不同的個別反應，諸如(例如)功效或不良作用。

【英文】

The present invention relates to the field of pharmacogenomics, which applies one or more genomic biomarkers and the related diagnostic methods, devices, reagents, systems, and kits, for predicting varied individual responses such as, for example, efficacy or adverse effect, to therapeutic agents, *e.g.*, inhibitors of certain neurotransmitter transporters such as liafensine.

【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於評估神經傳導物轉運子抑制劑之功效之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR ASSESSING THE EFFICACY OF INHIBITORS OF NEUROTRANSMITTER TRANSPORTERS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於藥物基因體學領域，其應用一或多種基因體學生物標記及相關診斷方法、裝置、試劑、系統及套組，以用於預測對治療劑，例如某些神經傳導物轉運子抑制劑，諸如立阿芬辛(liafensine)的不同的個別反應，諸如(例如)功效或不良作用。

【先前技術】

【0002】 藥物基因體學係對影響受試者對藥物治療之反應的可遺傳性狀之研究。區別的藥物治療反應可歸因於影響藥物代謝的基本基因多型性(基因變化形式有時稱作突變)。對受試者進行此等基因多型性的測試可有助於預防或最小化不良藥物反應且促進適當的藥物給藥方案。

【0003】 在臨床配置中，藥物基因體學可使得醫師能夠針對各單獨受試者選擇適當藥劑，及此等藥劑之適當劑量。亦即，藥物基因體學可鑑別具有對給定療法起反應之正確基因組成的彼等受試者。另外，藥物基因體學可鑑別在控制醫藥化合物代謝之基因中具有基因變化形式之彼等受試者，使得可作出適當治療(或不治療)決策，及可投與適當劑量。

【0004】 DB104或立阿芬辛(先前為BMS-820836及AMR-000013)

為藉由分別靶向血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)為以下三種單胺中之一些或所有之再吸收的強效及選擇性抑制劑：血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及多巴胺(DA)。DB104已經評估為用於治療成年人之嚴重抑鬱症(MDD)的單藥療法，該等成年人對來自當前發作中之不同類別的兩種抗抑鬱劑之足夠劑量及持續時間之單獨試驗具有不足反應。儘管用於抑鬱症的互補的單胺能治療最大化抗抑鬱劑功效及耐受性，研發DB104以藉由使個體協同作用而逐漸地推進抗抑鬱劑治療。

【0005】 經由顯著臨床前研究、早期研發及隨後在難治性抑鬱症中進行之多個2階段臨床研究來獲取DB104。DB104具有良好耐受性，沒有由於不良事件而出現劑量依賴型停藥之證據。然而，由於來自2階段研究之結果不令人滿意，因此程序沒有在2階段研究之後繼續進行。(Bhagwagar Z. 等人 2015)

【0006】 需要新型及替代組合物及方法來判定患者中之藥物敏感度或監測反應，以允許基於患者在分子含量下之反應研發針對疾病及病症之個體化治療。藥物基因體學可用於發現及/或研發用於中樞神經系統(CNS)疾病或病症，例如嚴重抑鬱症(MDD)之治療及預後之新型及經改良的組合物及方法。本發明符合此需求及相關需求。

【發明內容】

【0007】 本發明內容並不意欲用於限制所主張之主題之範疇。所主張之主題之其他特點、細節、效用及優勢將自實施方式，包括附圖及隨附申請專利範圍中所揭示之彼等態樣而顯而易見。

【0008】 在一個態樣中，本發明描述一或多種基因體生物標記物，其與接受使用血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉

運子(DAT) (例如立阿芬辛(先前為BMS-820836及AMR-000013))之抑制劑的治療方案的患者中之不同反應(例如，功效、不良作用及其他端點)相關，以用於治療CNS疾病或病症，諸如嚴重抑鬱症(MDD)。該一或多種生物標記可用於伴隨診斷測試中，其可幫助預測藥物反應且僅將藥物施加至將受益的人，及/或排除歸因於治療可能具有負面結果及/或不良作用的人。

【0009】 在一個態樣中，本發明提供一種經分離聚核苷酸，其包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：單核苷酸多型性(SNP)，其選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【0010】 在另一態樣中，本發明提供一種經分離聚核苷酸之模板，其包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：兩種或更多種、三種或更多種、四種或更多種或五種或更多種上述經分離聚核苷酸。

【0011】 在再一態樣中，本發明提供一種套組，其包含上述經分離聚核苷酸或模板，該套組視情況包含使用說明書。

【0012】 在又一態樣中，本發明提供一種微陣列，其包含基板及直接或間接固定於該基板上之上述經分離聚核苷酸或模板。

【0013】 在又一態樣中，本發明提供一種試劑，其用於偵測一或多種選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【0014】 亦提供一種套組，其包含上述試劑，該套組視情況包含使用說明書。進一步提供一種套組，其包含上述經分離聚核苷酸或模板及上述

試劑，該套組視情況包含使用說明書。進一步提供一種微陣列，其包含基板及直接或間接固定於該基板上之上述試劑。進一步提供一種微陣列，其包含基板及直接或間接固定於該基板上之上述經分離聚核苷酸或模板及上述試劑。

【0015】 在又一態樣中，本發明提供一種伴隨診斷方法，其包含：a) 分析來自正經歷治療或考慮用於一或多種單核苷酸多型性(SNP)之治療的受試者的生物樣品，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP，及/或b)基於該一或多種SNP之分析結果，例如藉由電腦演算法產生輸出(例如，分數)，以便判定該受試者對該治療之可能的反應。

【0016】 在又一態樣中，本發明提供一種針對治療之適用性對受試者進行分類的方法，其包含：a)分析來自正經歷治療或考慮用於一或多種單核苷酸多型性(SNP)治療之受試者的生物樣品，該一或多種單核苷酸多型性(SNP)選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP，及/或b)基於該一或多種SNP之分析結果，例如藉由電腦演算法產生輸出(例如，分數)，以便將受試者分類為對於治療或繼續治療適用或不適用。

【0017】 在又一態樣中，本發明提供一種用於篩選用於治療之受試者或受試者群體的方法，其包含：a)分析來自正經歷治療或考慮用於一或多種單核苷酸多型性(SNP)之治療的受試者或受試者群體的生物樣品，該

一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP，及/或b)基於該一或多種SNP之分析結果，例如藉由電腦演算法產生輸出(例如，分數)，以便判定受試者或群體是否有可能受益於治療或繼續治療及/或判定受試者或群體是否有可能經受來自治療或繼續治療之不良作用。

【0018】 在又一態樣中，本發明提供一種用於在治療期間監測受試者之方法，其包含：a)分析來自經歷用於一或多種單核苷酸多型性(SNP)之治療的受試者的生物樣品，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP，及/或b)基於該一或多種SNP之分析結果，例如藉由電腦演算法產生輸出(例如，分數)，以便判定受試者是否應接受繼續治療。

【0019】 在又一態樣中，本發明提供一種用於治療受試者之中樞神經系統(CNS)疾病或病症的方法，該方法包含向受試者投與有效量之以下者：a)立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或b)血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑，該受試者需要治療且具有一或多種單核苷酸多型性(SNP)之同型接合次要對偶基因，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其

中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【0020】 在又一態樣中，本發明提供一種有效量之以下者之用途：a) 立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或b)血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑，其用於製造用於治療需要治療且具有一或多種單核苷酸多型性(SNP)之同型接合次要對偶基因的受試者之中樞神經系統(CNS)疾病或病症的藥劑，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之 D' 值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【0021】 在一些實施例中，本發明提供一種生物標記之模板，其包含選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs12217173、或來自表1 (表1A至1E)之其他SNP或其互補序列，及/或與其處於連鎖不平衡。在一些實施例中，生物標記物可包含分別闡述於SEQID NO: 51中之核苷酸序列或其互補序列，及/或與其處於連鎖不平衡(表1或表1A至1E)。

SEQID NO:51: rs12217173)

最接近的側接序列：

TTCTTTTTGTCGCGGTTTAAGCCCATTTTCTATTGTGCTAACCT
CAGCAA

AAAAGGACATCAGCTAGTTACCATTCTCCTCATGATTA AAACT
AATTAAG

[A/G]

CATCCTTCCATCTCTGTCATTAGAAGCACATGCAAATGGGCAT

GTTTCCT

TAATTTCTGATTCTAAATTGAGAAAAGTATAAAGAAGCAATTC

TGGGCTT

【0022】 在一些實施例中，本文提供一種用於評估本文揭示之生物標記的試劑，其可包含一或多種用於分析SNP之分子。在一些實施例中，該等分子可為寡核苷酸或多肽。在一些實施例中，寡核苷酸可包含SEQID NO:51中所闡述的核苷酸序列或其互補序列。在一些實施例中，SNP可藉由以下來分析：PCR、定序、毛細電泳法、質譜、單股構形多型性(SSCP)、電化學分析、變性HPLC及凝膠電泳、限制片段長度多型性、雜交分析、單鹼基延伸及/或微陣列。

【0023】 在一些實施例中，本文提供一種用於評估經分離生物標記之模板的套組，其包含本文揭示之試劑，其中生物標記可包含一種SNP rs12217173，或與其處於連鎖不平衡。在一些實施例中，套組可進一步包含用於使用生物標記進行伴隨診斷測試的說明書。

【0024】 在一些實施例中，本文提供一種用於使用經分離生物標記之模板之治療的伴隨診斷測試，該等經分離生物標記包含rs12217173，或與其處於連鎖不平衡。在一些實施例中，伴隨診斷測試可包含：a)自正經歷治療或考慮治療之受試者獲得生物樣品；b)自該生物樣品分離基因體DNA；c)分析生物標記或生物標記之模板；d)基於該生物標記或該生物標記模板之分析結果，藉由電腦演算法產生輸出；及/或e)判定該受試者對該治療之可能的反應。在一些實施例中，SNP可藉由以下來分析：PCR、定序、毛細電泳法、質譜、單股構形多型性(SSCP)、電化學分析、變性HPLC及凝膠電泳、限制片段長度多型性、雜交分析、單鹼基延伸及/或微陣列。

【0025】 進一步提供一種使用本文揭示之伴隨診斷測試預測受試者對疾病治療之反應的方法。在一些實施例中，治療可包含使用DB104或SERT及/或NET及/或DAT之其他抑制劑的治療方案。在一些實施例中，疾病可選自由以下組成之群：嚴重抗性抑鬱症、抑鬱症、躁鬱症及其他精神病症。在一些實施例中，該方法可用於選擇最可能受益於治療及/或最可能經受來自治療之不良作用的患者。

【0026】 在一些實施例中，本文提供一種使用本文中揭示之該經分離生物標記之模板來鑑別新生物標記的方法。在一些實施例中，新生物標記可為DNA、RNA、多肽、siRNA或另一形式之生物標記。本文進一步提供一種使用本文所揭示之經分離生物標記或經分離生物標記之模板來鑑別藥物目標的方法。在一些實施例中，藥物目標可基於與生物標記相關之生物路徑進行鑑別，其中生物路徑可選自與受rs12217173影響之基因體區相關或由其調節的基因。

【圖式簡單說明】

【0027】 圖1描繪例示性DB104結構、臨床前結果及臨床試驗設計。圖1A顯示DB104之結構且其為人類SERT、NET及DAT之強效選擇性抑制劑。**活體外結合結果**：競爭結合實驗用於測定BMS-820836對SERT、DAT及NET之活體外結合效能(IC₅₀值)。在分析中採用由過度表現各轉運子之人類胎腎(HEK)細胞株製備的薄膜。放射性配位體係以其對各轉運子之各別親和力常數(K_d)濃度使用以使得能夠進行分析之間的IC₅₀值之直接比較。BMS-820836以表中所列出的IC₅₀值完全地飽和SERT、DAT及NET結合位點。**單胺再吸收抑制**：基於細胞之分析用於測定BMS-820836抑制³H標記之多巴胺(³H]DA)、正腎上腺素(³H]NE)及血清素(³H]5-HT)之再吸

收的能力。BMS-820836以表中列出的IC₅₀強效且完全地抑制將[³H]DA吸收至HEK293/hDAT細胞中。

【0028】 圖1B示出CN162-006試驗設計：可變劑量研究。

【0029】 圖1C示出CN162-007研究設計：固定劑量、劑量反應研究。

【0030】 圖2示出不同rs12217173之基因型與來自發現集之DB104功效住院病人的例示性相關性。展示基線治療後1-6週經DB104及護理標準(SOC) (度洛西汀(duloxetine)/依地普蘭(escitalopram))治療之患者的MADRS總分之平均變化。誤差條展示平均值之標準誤差。對於DB104治療組，展示用於全基因體掃描之186位患者，且展示經鑑別生物標記rs12217173之結果。rs12217173之三種可能的基因型由不同顏色表示且緊靠基因型標記之數目為攜帶各別基因型之患者數目。對於(SOC)治療組，以深藍色線展示來自在階段B中為無反應者但完成階段C並具有臨床樣品之182名患者的結果。

【0031】 圖3示出rs12217173之基因型與驗證集中之DB104功效的例示性相關性。展示基線治療後1-6週經DB104及SOC (度洛西汀/依地普蘭)治療之患者的MADRS總分之平均變化，且誤差條表示平均值之標準誤差。對於DB104治療組，將未用於全基因體掃描之47名患者用作驗證集且在本文中展示其基因型-功效相關性結果。對於(SOC)治療組，以深藍色線展示來自在階段B中為無反應者但完成階段C並具有臨床樣品之182名患者的結果。

【0032】 圖4示出rs12217173之基因型與合併資料集中之DB104及SOC功效的例示性相關性。展示基線治療後1-6週經DB104及SOC (度洛西汀/依地普蘭)治療之患者的MADRS總分之平均變化，且誤差條展示平均值

之標準誤差。對於DB104，展示具有用於基因分型之可獲得樣品的所有233位患者。對於SOC，展示在試驗階段B中未能對SOC起反應但在階段C中隨機分組為SOC且具有可用於基因分型之樣品的所有182位患者。

【0033】圖5展示DGM4 (rs12217173)與ANK3基因重疊。人類基因體上之DGM4及其位置chr10:61,750,000-62,500,000係藉由基因體瀏覽器Chr10:61,750,000-62,500,000展示，且中間的豎直紅線示出DGM4 SNP位置。

【0034】圖6展示藉由GTEx協會調查之54個人類組織中之ANK3基因表現，且ANK3優先表現於小腦及大腦之小腦半球區中。

【0035】圖7 (表2A)展示第6週時相對於基線之MADRS總分變化-排除0.25 mg及0.5 mg劑量(階段C中具有MADRS之受試者)。注意：MMRM (混合模型重複量測)包括具有非結構化協方差矩陣之以下固定因素：基線MADRS分數、訪診、治療、治療與訪診之相互作用、年齡、性別、人種、區域及研究；使用卡方測試(Chi-squared test)來測試反應(MADRS總分之 $\geq 50\%$ 減小)及緩解(MADRS總分 ≤ 10)速率之治療差異。

【0036】圖8 (表2B)展示第6週時相對於基線之MADRS總分變化-排除0.25 mg及0.5 mg劑量含量(具有基因型GG之受試者)。注意：MMRM (混合模型重複量測)包括具有非結構化協方差矩陣之以下固定因素：基線MADRS分數、訪診、治療、治療與訪診之相互作用、年齡、性別、人種、區域及研究；使用卡方測試來測試反應(MADRS總分之 $\geq 50\%$ 減小)及緩解(MADRS總分 ≤ 10)速率之治療差異。

【0037】圖9 (表3A)展示不同種族群(HAP Map)中之基因型頻率。

【0038】圖10 (表3B)展示不同種族群(1000個基因體)中之

rs12217173基因型頻率。

【實施方式】

相關申請案

【0039】本申請案主張2020年3月6日申請之美國臨時專利申請案第62/986,603號之優先權，其揭示內容出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。

【0040】下文提供所主張之主題之一或多個實施例之實施方式，以及說明所主張之主題之原理的隨附圖式。結合此類實施例描述所主張之主題，但不限於任何特定實施例。應理解，所主張之主題可以各種形式實施，且涵蓋大量替代方案、修改及等效物。因此，本文所揭示之特定細節不應解釋為限制性的，而是作為申請專利範圍之依據及作為教示熟習此項技術者將所主張之主題用於幾乎任何恰當詳細系統、結構或方式中的代表性依據。在以下描述中闡述眾多特定細節以便提供對本發明之透徹理解。出於實例之目的提供此等細節，且可根據申請專利範圍在不存在此等特定細節中之一些或全部的情況下實踐所主張之主題。應理解，在不脫離所主張之主題之範疇的情況下，可使用其他實施例且可進行結構改變。應理解，個別實施例中之一或多者中所描述之各種特點及功能在其適用性方面不限於描述其之特定實施例。其可替代地獨自或以某一組合應用於本發明之其他實施例中之一或多者，無論是否描述該等實施例，且無論該等特點是否呈現為所描述之實施例的一部分。出於清晰之目的，技術領域中已知關於所主張之主題之技術材料尚未詳細地描述，因此並非不必要地混淆所主張之主題。

【0041】本申請案中參考之所有公開案出於所有目的以其全文引用

之方式併入，達到如同各獨立公開案單獨地以引用的方式併入的相同程度。

【0042】 除非如此指定，否則所有標題係出於讀者便利性目的，且不應用於限制標題後跟隨之文本的意義。

【0043】 在本發明通篇中，所主張之主題之各種態樣均以範圍形式呈現。應理解，範圍形式之描述僅為了方便及簡潔起見且不應視為對所主張之主題之範疇的不靈活限制。因此，範圍之描述應視為已特定揭示所有可能的子範圍以及該範圍內的個別數值。舉例而言，在提供值範圍之情況下，應理解，該範圍之上限與下限之間的中間值及該所陳述範圍內的任何其他所陳述值或中間值均涵蓋於所主張之主題內。此等較小範圍之上限及下限可獨立地包括於較小範圍內且亦涵蓋於所主張之主題內，在所陳述範圍內受到任何特定排他性限制。在所陳述範圍包括一個或兩個限值之情況下，排除彼等所包括之限值中之任一者或兩者的範圍亦包括於所主張之主題中。不管範圍之寬度如何，此均適用。舉例而言，對諸如1至6之範圍的描述應視為已特定地揭示子範圍，諸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等，以及該範圍內之個別數值，例如1、2、3、4、5及6。

A. 一般技術

【0044】 除非另外指明，否則本發明之實施將採用在此項技術內之分子生物學(包括重組技術)、微生物學、細胞生物學、生物化學及免疫學之習知技術。此類技術在文獻中充分解釋，諸如「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」，第二版(Sambrook等人, 1989)；「Oligonucleotide Synthesis」(M. J. Gait編, 1984)；「Animal Cell Culture」(R. I. Freshney編, 1987)；「Methods in Enzymology」(Academic Press, Inc.)；「Current Protocols in Molecular Biology」(F. M. Ausubel等人編, 1987, 及定期更

新)；「PCR: The Polymerase Chain Reaction」, (Mullis等人編, 1994)。

B. 定義

【0045】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所理解相同的含義。本文所提及之所有專利、申請案、公開之申請案及其他公開案以其全文引用之方式併入本文中。若此章節中所闡述之定義與以引用方式併入本文中之專利、申請案、公開之申請案及其他公開案中所闡述之定義相反或者不一致，則以此章節中所闡述之定義，而非以引用方式併入本文中的定義為準。

【0046】 除非另外規定，否則如本文中所用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。舉例而言，「一」二聚體包括一或多種二聚體。

【0047】 如本文所用之術語「生物標記」或「標記」一般係指分子，包括基因、蛋白質、碳水化合物結構或糖脂，該生物標記在哺乳動物組織或細胞中或其上之表現或分泌可藉由已知方法(或本文揭示之方法)偵測，且為預測性的或可用以預測(或輔助預測)哺乳動物細胞或組織對治療方案的敏感度，且在一些實施例中用以預測(或輔助預測)個體對治療方案之反應。

【0048】 如本文中所用，「藥物基因體學生物標記」為與受試者中之特定臨床藥物反應或敏感性相關的客觀生物標記(參見例如McLeod等人, *Eur. J. Cancer* (1999) 35:1650-1652)。其可為生物化學生物標記或臨床徵象或症狀。藥物基因體學標記之存在或數量係與受試者對特定藥物之經預測反應或投與藥物之前藥物之類別有關。藉由評估受試者中一或多種藥物基因體學標記之存在或數量，可選擇最適合於受試者或經預測具有較大成功度之藥物療法。舉例而言，基於受試者中特定腫瘤標記之DNA、RNA或

蛋白質之存在或數量，可選擇對於治療有可能存在於受試者中之CNS疾病或病症而言最佳化的藥物或治療過程。類似地，存在或不存在特定序列突變或多型性可能與藥物反應相關。因此使用藥物基因體學生物標記允許針對各受試者施加最適合之治療而不必投與療法。已知用於發現藥物基因體學生物標記之方法，例如，如U.S. 2014/0031242 A1或U.S. 2015/0368720 A1中所揭示，其引用之方式併入本文中。

【0049】 如本文中所用，術語「多型性基因座」係指在來自一群個體之相當大數目之核酸樣品中在核酸中觀測到兩個或更多個替代核苷酸序列的區。多型性基因座可為兩個或更多個核苷酸之核苷酸序列，例如插入核苷酸或核苷酸序列、缺失核苷酸或核苷酸序列，或小型隨體。長度為兩個或更多個核苷酸之多型性基因座可為3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更大、20或更大、30或更大、50或更大、75或更大、100或更大、500或更大、或約1000個核苷酸長度，其中區內之所有或一些核苷酸序列不同。多型性基因座通常為一個核苷酸長度，其在本文中稱作「單核苷酸多型性」或「SNP」。在一些實施例中，可藉由使用SNP進行高密度基因分型。在一些實施例中，可使用約1,000至5,000,000或更多種SNP。在一些實施例中，高密度基因分型可為基於陣列的。在一些實施例中，可藉由使用定序，諸如高通量定序進行高密度基因分型。

【0050】 在多型性基因座存在兩個、三個或四個替代核苷酸序列之情況下，各核苷酸序列稱為「多型性變異體」或「核酸變異體」。在存在兩種多型性變異體之情況下，例如在來自群體之少數樣品中展現之多型性變異體有時稱作「次要對偶基因」，且更多地展現的多型性變異體有時稱作「主要對偶基因」。多種生物具有各染色體之複本(例如，人類)，且具有兩個主

要對偶基因或兩個次要對偶基因之彼等個體通常稱為相對於多型性「同型接合」，且具有一個主要對偶基因及一個次要對偶基因之彼等個體通常稱為相對於多型性「異型接合」。相對於一個對偶基因同型接合之個體有時相比於相對於另一對偶基因異型接合或同型接合之個體傾向於不同表型。

【0051】 單核苷酸多型性可處於基因之編碼序列內、基因之非編碼區內或基因間區(基因之間的區)中。編碼序列內之SNP由於基因密碼簡而未必改變所產生蛋白質之胺基酸序列。

【0052】 編碼區中之SNP具有兩種類型，同義及非同義SNP。同義SNP不影響蛋白質序列，而非同義SNP改變蛋白質之胺基酸序列。非同義SNP具有兩種類型：錯義及無義。不在蛋白質編碼區中之SNP仍可影響基因剪接、轉錄因子結合、信使RNA降解或非編碼RNA之序列。受此類型之SNP影響的基因表現稱為eSNP (表現SNP)且可為基因之上游或下游。

【0053】 在鑑別一或多種藥物基因體學生物標記之基因分析中，來自在相關表型中具有不同值之個體的樣品通常為對偶基因分型(allelotyped)及/或基因分型。如本文所用之術語「對偶基因型(allelotype)」係指用於判定來自病例及對照之合併DNA樣品中，及/或來自各個別受試者之單獨DNA樣品中之多型性變異體之對偶基因頻率的方法。藉由對來自各組之DNA進行基因分型，計算各組中各基因座之對偶基因頻率。接著將此等對偶基因頻率彼此比較。在一些實施例中，使用全基因體SNP陣列，諸如由Affymetrix (Santa Clara, Calif.)及/或Illumina (San Diego, Calif.)製造之彼等陣列，諸如Affymetrix 500K陣列對DNA樣品進行基因分型。除Affymetrix陣列以外，亦可使用Illumina晶片及Sequenom MassArray。可使用任何適合的基因型識別演算法。在一些實施例中，使用具有

Mahalanobis距離分類器之穩定線性模型(RLMM)演算法、具有Bayesian步驟之RLMM (BRLMM)演算法、Axiom™ GT1演算法、使用完美匹配探針之BRLMM (BRLMM-P)演算法或Birdseed演算法產生基因型識別(Rabbee等人, *Bioinformatics* (2006) 22:7-12; Korn等人, *Nat Genet* (2008) 40:1253-60)。

【0054】 基因型或多型性變異體可依據「單倍型」表現，如本文中所示，其係指傾向於遺傳在一起之一組DNA變異或多型性。單倍型可指對偶基因之組合或同一染色體上發現之一組SNP。舉例而言，基因內可存在兩種SNP，其中各SNP位置包括胞嘧啶變異及腺嘌呤變異。群體中之某些個體可攜帶具有在各SNP位置處具有帶胞嘧啶之基因的一個對偶基因(異型接合)或兩個對偶基因(同型接合)。由於基因中對應於各SNP之兩個胞嘧啶在此等個體中之一個或兩個對偶基因上共同行進，因此該等個體可表徵為在基因中相對於兩種SNP具有胞嘧啶/胞嘧啶單倍型。

【0055】 有時，在不確定在相當大部分群體中是否展現變異體之情況下在資料庫中報導多型性變異體。由於此等經報導多型性變異體之子集未在統計學上顯著之部分之群體中展現，因此其中之一些係定序錯誤及/或非生物學相關的。因此，通常未知經報導多型性變異體是否為統計學上顯著的或生物學相關的，直至一群個體中偵測到存在變異體且判定變異體之頻率。若多型性變異體在1%或更多之群體中、有時5%或更多、10%或更多、15%或更多、或20%或更多之群體中、且通常25%或更多、30%或更多、35%或更多、40%或更多、45%或更多、或50%或更多之群體中展現，則多型性變異體係統計學上顯著的(且視情況通常為生物學相關的)。然而，對於某些遺傳病及/或罕見病，變異體可在極小百分比之群體中展現且仍然為生物學

相關的。

【0056】 如本文所用之術語「樣品」係指自所關注之受試者獲得或源自所關注之受試者的組合物，其含有待例如基於物理、生物化學、化學及/或生理特徵特徵化及/或鑑別的細胞及/或其他分子實體。舉例而言，片語「臨床樣品」或「疾病樣品」及其變化形式係指任何獲自所關注之受試者的樣品，其預期將含有或已知含有待特徵化之細胞及/或分子實體。

【0057】 術語「組織或細胞樣品」係指獲自受試者或患者之組織的類似細胞之集合。組織或細胞樣品之來源可為如來自新鮮、冷凍及/或保藏之器官或組織樣品或生物檢體或抽出物的固體組織；血液或任何血液成分；體液，諸如大腦脊髓液、羊膜液、腹膜液或間質液；來自受試者妊娠或發育的任何時間的細胞。組織樣品亦可為原發性或經培養細胞或細胞株。視情況，組織或細胞樣品係獲自疾病組織/器官。組織樣品可含有自然界中不與組織天然互混之化合物，諸如防腐劑、抗凝劑、緩衝劑、固定劑、營養物、抗生素或其類似物。

【0058】 本文之生物樣品可為血漿、血清、全血或乾燥血點樣品。如本文中所示，「血漿(Plasma/blood plasma)」係指胞外流體(細胞外部之所有體液)之血管內流體部分。血漿大部分為水且含有溶解之蛋白質、葡萄糖、凝血因子、礦物離子、激素及二氧化碳(血漿為排泄產物轉運之主要媒介)。血漿藉由使含有抗凝劑之新鮮血液導管在離心機中旋轉，直至血細胞沈降至導管底部來製備。隨後傾倒或抽出血漿。「血清」為無血纖維蛋白原或其他凝血因子之血漿(亦即，全血減去細胞及凝血因子兩者)。

【0059】 如本文中可互換使用，「聚核苷酸」或「核酸」係指任何長度之核苷酸之聚合物且包括DNA及RNA。核苷酸可為去氧核糖核苷酸、核

糖核苷酸、經修飾之核苷酸或鹼及/或其類似物或可藉由DNA或RNA聚合酶併入聚合物中之任何受質。聚核苷酸可包含經修飾核苷酸，諸如甲基化核苷酸及其類似物。若存在，則可在聚合物組裝之前或之後賦予對核苷酸結構進行修飾。核苷酸之序列可間雜有非核苷酸組分。聚核苷酸可在聚合之後，諸如藉由與標記組分結合而經進一步修飾。其他類型之修飾包括例如「封端(caps)」；用類似物取代天然存在之核苷酸中之一或多者；核苷酸間修飾，諸如(例如)具有不帶電鍵(例如，膦酸甲酯、磷酸三酯、胺基磷酸酯、胺基甲酸酯等)及具有帶電鍵(例如，硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)之彼等修飾；含有諸如(例如)蛋白質(例如，核酸酶、毒素、抗體、信號肽、聚-L-離胺酸等)之附屬部分的彼等修飾；具有嵌入劑(例如，吡啶、補骨脂素等)之彼等修飾；含有螯合劑(例如，金屬、放射性金屬、硼、氧化金屬等)之彼等修飾；含有烷基化劑之彼等修飾；具有修飾鍵(例如， α 變旋異構核酸等)之彼等修飾；以及聚核苷酸之未經修飾形式。此外，一般存在於糖中之任何羥基可例如藉由膦酸酯基、磷酸酯基置換，由標準保護基保護，或經活化以製備與額外核苷酸之額外連接，或可與固體支撐物結合。5'及3'末端OH可經磷酸化或經1至20個碳原子之胺或有機封端基團部分取代。其他羥基亦可衍生成標準保護基。聚核苷酸亦可含有此項技術中一般已知之類似形式之核糖或去氧核糖，包括例如2'-O-甲基-2'-O-烯丙基、2'-氟-核糖或2'-疊氮基-核糖、碳環糖類似物、 α -變旋異構糖、差向異構糖(諸如阿拉伯糖、木糖或來蘇糖)、哌喃糖、呋喃糖、景天庚酮糖、非環類似物及無鹼基核苷類似物(諸如甲基核糖苷)。一或多個磷酸二酯鍵可經替代性鍵聯基團置換。此等替代性鍵聯基團包括(但不限於)以下的實施例：其中磷酸酯藉由P(O)S(「硫代酸酯」)、P(S)S(「二硫代酸酯」)、(O)NR₂(「醯胺化物」)、

P(O)R、P(O)OR'、CO或CH₂ (「甲縮醛」)置換，其中各R或R'獨立地為H或經取代或未經取代之烷基(1-20 C)，視情況含有醚(--O--)鍵、芳基、烯基、環烷基、環烯基或芳醛基。聚核苷酸中並非所有鍵需要一致。前述描述適用於本文所提及之所有聚核苷酸，包括RNA及DNA。

【0060】 如本文所用，「寡核苷酸」一般係指較短，一般而言單股，一般而言合成的聚核苷酸，其一般但不一定小於約200個核苷酸長度。術語「寡核苷酸」與「聚核苷酸」並非相互排斥。以上關於聚核苷酸之描述同樣且完全適用於寡核苷酸。

【0061】 如本文所用之「擴增」一般係指產生所需序列之多個複本的方法。「多個複本」意謂至少2個複本。「複本」不一定意謂與模板序列互補或一致之完美序列。舉例而言，複本可包括核苷酸類似物，諸如去氧肌苷、有意序列改變(諸如經由包含與模板可雜交但不互補之序列之引子引入的序列改變)，及/或在擴增期間發生之序列誤差。

【0062】 如本文所用之術語「陣列」或「微陣列」係指可雜交陣列元件在基板上之定序配置，可雜交陣列元件係諸如聚核苷酸探針(例如，寡核苷酸)、珠粒或結合試劑(例如，抗體)。基板可為固體基板，諸如玻璃或二氧化矽載片，光纖黏合劑，或半固體基板，諸如硝化纖維素膜。核苷酸序列可為DNA、RNA或其任何置換。

【0063】 如本文中所用，術語「表型」係指個體之間可比較的性狀，諸如病況之存在或不存在、個體間外觀之肉眼可觀測差異、代謝差異、生理差異、生物分子功能差異及其類似者。表型可為定性的或定量的。表型之一實例係對治療，諸如藥物之反應。

【0064】 「反應性」可使用指示對患者益處之任何終點來評估，包括

但不限於：(1)在一定程度上抑制疾病進展，包括減緩及完全遏制；(2)減少疾病發作及/或症狀之數目；(3)減小病變大小；(4)抑制(亦即減少、減緩或完全遏止)疾病細胞浸潤至鄰近的周邊器官及/或組織中；(5)抑制(亦即減少、減緩或完全遏止)疾病擴散；(6)在一定程度上緩解與病症相關之一或多種症狀；(7)增加治療後無疾病呈現之時長；(8)降低治療後之給定時間點的死亡率；及/或(9)在治療後不具有不良作用。亦可使用指示對患者之副作用及/或毒性之任何終點來評估反應性。

【0065】 「治療(Treating/treatment)」或「緩解」係指治療性治療，其中若未治癒靶向病理性病況或病症或防止病況復發，則減緩(減輕)目標。若在接受治療量之治療劑之後，受試者展示特定疾病之一或多種病徵及症狀之可觀測的及/或可量測的減少或消失，則成功「治療」受試者。舉例而言，增加緩解時長，及/或在一定程度上緩解與CNS疾病或病症相關之一或多種症狀；降低發病率及死亡率，及改善生活品質問題。CNS疾病或病症之病徵及症狀之減少亦可由患者感知。治療可實現完全反應，其定義為CNS疾病或病症之所有病徵的消失；或部分反應，較佳減少大於50%，更佳75%的CNS疾病或病症之病徵。若患者經歷穩定疾病，則亦視為治療患者。在一些實施例中，用治療劑治療可有效地使得患者在治療後3個月，較佳為治療後6個月，更佳為一年，甚至更佳為2年或更多年內無疾病。評估疾病之成功治療及改善之此等參數可容易地藉由具有此項技術中適當技能之醫師熟悉的常規程序量測。

【0066】 術語「預測」或「預後」在本文中用於指患者將對藥物或藥物集合有利地或不利地反應的可能性。在一個實施例中，預測係關於彼等反應之程度。在一個實施例中，預測係關於在治療(例如，用特定治療劑治

療)後，患者是否將存活或改善，且持續某一時間段無疾病復發，及/或此等事件之機率。本發明之預測性方法可藉由針對任何特定患者選擇最適當的治療模式而在臨床上用於制定治療決策。若患者可能對治療方案(諸如給定治療方案，包括例如投與給定治療劑或組合、手術干預、類固醇治療等)順利地反應，則本發明之預測性方法為有價值的預測手段。

【0067】 如本文中所用，術語「特異性結合」係指特定結合對之結合特異性。在其他潛在目標存在下抗體對特定目標之識別為此類結合之一個特徵。特異性結合涉及兩種不同的分子，其中分子中之一者藉由化學或物理方式與第二種分子特異性結合。兩種分子為相關的，意義在於其彼此結合以使得其能夠將其結合配偶體與具有類似特徵的其他分析組分區分開。結合組分對之成員稱為配位體及受體(抗配位體)、特異性結合對(SBP)成員及SBP配偶體，及其類似者。對於分子之聚集體而言，分子亦可為SBP成員；例如抗體聚集抵抗第二抗體之免疫複合物，且其對應抗原可視為免疫複合物之SBP成員。

【0068】 如本文中所用，術語「同系物」用於指藉由對天然存在之核酸進行較小修飾而與天然存在之核酸(亦即「原型」或「野生型」核酸)不同，但保持天然存在形式之基礎核苷酸結構的核酸。此類變化包括但不限於：改變一個或幾個核苷酸，包括缺失(例如，核酸之截斷型式)、插入及/或替代。同系物相比於天然存在之核酸可具有增強的、減少的或大體上類似的特性。同系物可與天然存在之核酸互補或匹配。同系物可使用產生核酸之技術中已知之技術產生，該等技術包括但不限於重組DNA技術、化學合成等。

【0069】 如本文中所用，「互補」或「匹配」意謂兩個核酸序列具有

至少50%序列一致性。較佳地，兩個核酸序列具有至少60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。「互補或匹配」亦意謂兩個核酸序列可在低的、中等及/或高的嚴格度條件下雜交。

【0070】 如本文中所用，「大體上互補或大體上匹配」意謂兩個核酸序列具有至少90%序列一致性。較佳地，兩個核酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。替代地，「大體上互補或大體上匹配」意謂兩個核酸序列可在高嚴格條件下雜交。

【0071】 一般而言，雜交之穩定性為離子濃度及溫度之函數。通常，雜交反應在較低嚴格度條件下進行，隨後洗滌，但變成具有較高嚴格度。中等嚴格雜交係指准許諸如探針之核酸分子結合互補核酸分子的條件。雜交核酸分子一般具有至少60%一致性，包括例如至少70%、75%、80%、85%、90%或95%一致性中之任一者。中等嚴格條件為等效於以下之條件：在42°C下在50%甲醯胺、5 × 登哈特氏溶液(Denhardt's solution)、5 × SSPE、0.2% SDS中雜交，隨後在42°C下在0.2 × SSPE、0.2% SDS中洗滌。可例如藉由在42°C下在50%甲醯胺、5 × 登哈特氏溶液、5 × SSPE、0.2% SDS中雜交，隨後在65°C下在0.1 × SSPE及0.1% SDS中洗滌來提供較高嚴格度條件。

【0072】 較低嚴格度雜交係指等效於以下之條件：在22°C下在10%甲醯胺、5 × 登哈特氏溶液、6 × SSPE、0.2% SDS中雜交，隨後在37°C下在1 × SSPE、0.2% SDS中洗滌。登哈特氏溶液含有1% Ficoll、1%聚乙炔吡咯啉酮及1%牛血清白蛋白(BSA)。20 × SSPE (氯化鈉、磷酸鈉、乙炔二醯胺四乙酸(EDTA))含有3 M氯化鈉、0.2 M磷酸鈉及0.025 M (EDTA)。其他適合的中等嚴格度及較高嚴格度雜交緩衝液及條件為熟習此項技術者熟知的。

【0073】如本文中所使用，術語「輸出」係指由電腦演算法產生之值或分數。輸出可基於使用本文所揭示之生物標記之分析結果作為對電腦演算法之輸入來產生。「輸出」可為定量的或定性的，且可用於在伴隨診斷測試中判定受試者對治療之可能的反應。

【0074】伴隨診斷測試或方法一般提供安全及有效使用對應藥物或生物產品所必需的資訊。測試幫助健康護理專業人員判定特定治療性產品對患者之益處是否將勝過任何潛在嚴重副作用或風險。在某些態樣中，本文揭示之伴隨診斷測試可鑑別最可能受益於特定治療劑之患者，該治療劑諸如立阿芬辛BMS-866949或其類似物或衍生物；鑑別由於用特定治療劑治療而有可能處於增加的嚴重副作用風險下之患者；及/或出於調整治療以實現改良的安全性或效果之目的而監測對用特定治療劑治療之反應。伴隨診斷可與一或多種藥物(或組合療法，諸如混合物)共同研發，以幫助針對用該特定藥物治療，基於其生物特性選擇或排除患者組，確定對療法之反應者及非反應者。在一些態樣中，伴隨診斷係基於伴隨生物標記研發，生物標記預期幫助預測可能反應或嚴重毒性。在一些實施例中，本發明提供包含一或多種，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多種本文所揭示之SNP的伴隨生物標記。

【0075】術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂向患者(諸如哺乳動物，尤其人類)投與為可接受的鹽，亦即對於給定劑量方案具有可接受的哺乳動物安全性之相反離子的鹽。此類鹽可衍生自醫藥學上可接受之無機或有機鹼及醫藥學上可接受之無機酸或有機酸。「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物之醫藥學上可接受之鹽，其鹽衍生自此項技術中熟知之多種有機及無機相對離子，且包括(僅例如)鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨以及類似物，且

當分子含有鹼性官能基時，有機酸或無機酸之鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、甲酸鹽、酒石酸鹽、苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、草酸鹽以及類似物。

【0076】 應理解，本文所描述之本發明之態樣及實施例包括「由」態樣及實施例「組成」及/或「基本上由」態樣及實施例「組成」。

【0077】 本發明之其他目標、優點及特徵將自以下結合附圖之說明書而變得顯而易見。

C. 經分離聚核苷酸、生物標記、相關組合物及其用途

【0078】 在一個態樣中，本發明提供一種經分離聚核苷酸，其包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：單核苷酸多型性(SNP)，其選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【0079】 在一些實施例中，SNP為rs12217173、表1A至1E中之任一者中列出的一或多種SNP或其互補SNP。在其他實施例中，SNP為rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120或其互補SNP。在另其他實施例中，SNP為rs12217173或其互補SNP。

【0080】 在另一態樣中，本發明提供一種經分離聚核苷酸之模板，其包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：兩種或更多種、三種或更多種、四種或更多種或五種或更多種上述經分離聚核苷酸。在一些實施例中，該模板中包含rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120或其互補SNP中之兩者、三者或全部。

【0081】 該模板中之一或多種經分離聚核苷酸可包含以下、由以下

組成或基本上由以下組成：適合的序列中之任一者。舉例而言，該模板中之一或多種經分離聚核苷酸可包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：SEQ ID NO: 1至51中所闡述之序列中之任一者、其互補序列或與其處於連鎖不平衡之序列。在另一實例中，該模板中之一或多種經分離聚核苷酸可包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：SEQ ID NO: 51、1、2或5中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡之序列。在再一實例中，該模板中之一或多種經分離聚核苷酸可包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：SEQ ID NO: 51中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡之序列。

【0082】 在再一態樣中，本發明提供一種套組，其包含上述經分離聚核苷酸或模板，該套組視情況包含使用說明書。

【0083】 在又一態樣中，本發明提供一種微陣列，其包含基板及直接或間接固定於該基板上之上述經分離聚核苷酸或模板。

【0084】 在又一態樣中，本發明提供一種試劑，其用於偵測一或多種選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【0085】 本發明試劑可用於偵測任何適合的單核苷酸多型性或SNP。在一些實施例中，本發明試劑可用於偵測rs12217173、表1A至1E中之任一者中列出之SNP或其互補SNP中之一或多者。在一些實施例中，本發明試劑可用於偵測rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120或其互補SNP。在一些實施例中，本發明試劑可用於偵測rs12217173或其互補SNP。

【0086】 該一或多種SNP可包含任何適合的序列。在一些實施例中，

該一或多種SNP可包含SEQ ID NO: 1至51中所闡述之序列中之任一者中所闡述的序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡之序列。在一些實施例中，該一或多種SNP可包含SEQ ID NO: 51、1、2或5中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡之序列。在一些實施例中，該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 51中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡之序列。

【0087】 本發明試劑可包含用於分析該一或多種SNP之一或多種分子。本發明試劑可包含任何適合類型的分子。在一些實施例中，本發明試劑中之一或多種分子可包含寡核苷酸及/或多肽。本發明試劑中之寡核苷酸可包含任何適合的序列。在一些實施例中，本發明試劑中之寡核苷酸包含SEQ ID NO: 1至51中所闡述之序列中之任一者中所闡述的序列或其互補序列。在一些實施例中，本發明試劑中之寡核苷酸包含用於對一或多種SNP進行基因分型的一或多種引子。

【0088】 在又一態樣中，本發明提供一種套組，其包含上述試劑，該套組視情況包含使用說明書。

【0089】 在又一態樣中，本發明提供一種套組，其包含上述經分離聚核苷酸或模板及上述試劑，該套組視情況包含使用說明書。

【0090】 本發明套組可包含任何適合的經分離聚核苷酸或聚核苷酸之模板。在一些實施例中，本發明套組中之經分離聚核苷酸或聚核苷酸之模板包含選自由以下組成之群的SNP：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP，且試劑能夠偵測SNP。在一些實施例中，本發明套組中之經分離聚核苷酸或聚

核苷酸之模板包含rs12217173、表1A至1E中之任一者中列出之SNP及/或其互補SNP，且試劑能夠偵測SNP。在一些實施例中，本發明套組中之經分離聚核苷酸或聚核苷酸之模板包含rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120及/或其互補SNP，且試劑能夠偵測SNP。在一些實施例中，本發明套組中之經分離聚核苷酸或聚核苷酸之模板包含rs12217173或其互補SNP，且試劑能夠偵測SNP。

【0091】 在本發明套組中，試劑、經分離聚核苷酸或聚核苷酸之模板可用於任何適合的目的或功能。舉例而言，在本發明套組中，試劑能夠偵測SNP，且經分離聚核苷酸或模板用作偵測分析之對照。

【0092】 在又一態樣中，本發明提供一種微陣列，其包含基板及直接或間接固定於該基板上之上述試劑。

【0093】 在又一態樣中，本發明提供一種微陣列，其包含基板及直接地或間接地固定於該基板上之上述經分離聚核苷酸或經分離聚核苷酸之模板及試劑。

【0094】 在本發明微陣列中，試劑、經分離聚核苷酸或聚核苷酸之模板可用於任何適合的目的或功能。舉例而言，試劑能夠偵測SNP，且經分離聚核苷酸或模板用作偵測分析之對照。

【0095】 本發明套組、試劑或微陣列可用於任何適合的目的或功能。舉例而言，本發明套組、試劑或微陣列可用於評估經分離生物標記或經分離生物標記之模板，其中該一或多種生物標記包含選自由以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP)：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【0096】 可使用任何適合的技術或程序來分析經分離生物標記或模板。舉例而言，經分離生物標記或模板可藉由以下來分析：定序、聚合酶鏈反應(PCR)、毛細電泳法、質譜、單股構形多型性(SSCP)、電化學分析、變性HPLC及凝膠電泳、限制片段長度多型性、雜交分析、單鹼基延伸(SBE)、對偶基因特異性引子延伸(ASPE)、限制酶消化、股置換擴增(SDA)、轉錄介導之擴增(TMA)、連接酶鏈反應(LCR)、基於核酸序列之擴增(NASBA)、引子延伸、滾環擴增(RCA)、自維持序列複製(3SR)、環介導之等溫擴增(LAMP)、雜交、核酸定序及/或微陣列。可使用任何適合的核酸定序技術或程序。舉例而言，核酸定序可選自由以下組成之群：馬克塞姆-吉爾伯特定序(Maxam-Gilbert sequencing)、鏈封端方法、鳥槍定序(shotgun sequencing)、橋式PCR、單分子即時定序、離子半導體(ion semiconductor)(離子激流定序(ion torrent sequencing))、藉由合成進行之定序、藉由接合進行之定序(SOLiD定序)、鏈封端(桑格定序(Sanger sequencing))、大規模平行簽名定序(massively parallel signature sequencing；MPSS)、聚合酶選殖定序(polony sequencing)、454焦磷酸定序、Illumina (Solexa)定序、DNA奈米球定序、heliscope單分子定序、單分子即時(SMRT)定序、奈米孔DNA定序、穿隧電流DNA定序、藉由雜交進行之定序、藉由質譜進行之定序、微流體桑格定序、基於顯微法之技術、RNAP定序及/或活體外病毒高通量定序。

【0097】 本發明套組、試劑或微陣列可進一步包含使用經分離生物標記或模板進行伴隨診斷測試之說明書，該伴隨診斷測試係用於治療，例如用於CNS疾病或病症(諸如抑鬱)之治療。

【0098】 用於治療之伴隨診斷測試可使用任何適合的生物標記或生

物標記之模板來進行。在一些實施例中，用於治療之伴隨診斷測試係使用rs12217173、表1A至1E中之任一者中列出之SNP或其互補SNP來進行。在一些實施例中，用於治療之伴隨診斷測試係使用rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120或其互補SNP來進行。在一些實施例中，用於治療之伴隨診斷測試係使用rs12217173或其互補SNP來進行。

【0099】 可進行伴隨診斷測試以供評估任何適合的治療。舉例而言，治療可為用於嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)或與異常血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)含量相關之疾病或病症的治療。在一些實施例中，疾病或病症為中樞神經系統(CNS)疾病或病症。

【0100】 可進行伴隨診斷測試以供評估用於任何適合的CNS疾病或病症之治療。舉例而言，CNS疾病或病症可為嚴重抑鬱症(MDD)，例如MDD亞型或具有精神病性特徵之嚴重抑鬱及/或產前或後發作之抑鬱；創傷後應激障礙(PTSD)；躁鬱症；強迫症(OCD)；飲食障礙；注意力缺陷過動症(ADHD)；睡眠障礙，例如嗜睡症；物質使用障礙；妥瑞氏症(Tourette syndrome；TS)；精神分裂症；癲癇症；偏頭痛；及泛自閉症障礙。神經退化病症可為阿茲海默氏症(Alzheimer's disease；AD)、杭丁頓氏症(Huntington's disease)或帕金森氏症(Parkinson's disease；PD)。在一些實施例中，治療為用於嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)之治療。

【0101】 可進行伴隨診斷測試以供評估使用任何適合藥物之治療。舉例而言，治療可包含向有需要之受試者投與醫藥學上有效量的用於治療受試者之嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)的藥物或用於調節受試者中之血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)之含量的藥物。

【0102】 治療可包含向有需要之受試者投與用於治療嚴重抑鬱症

(MDD或抑鬱)的任何適合藥物或用於調節血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)之含量的藥物。舉例而言，藥物可包含立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物。在另一實例中，藥物可包含血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑。

【0103】 可使用任何適合的血清素轉運子抑制劑。舉例而言，血清素轉運子之抑制劑可具有：a)範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約0.1 nM至約60 nM的對血清素轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或b)範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約2 nM至約200 nM的對血清素轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，血清素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對血清素轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，血清素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM或其任何子範圍內的對血清素轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，血清素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對血清素轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，血清素轉運子之抑制劑具有約2 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100 nM、150 nM、200 nM或其任何子範圍內的對血清素轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【0104】 可使用任何適合的正腎上腺素轉運子抑制劑。舉例而言，正腎上腺素轉運子之抑制劑可具有：a)範圍介於約1 nM至約1 μ M，例如約0.8 nM至約80 nM的對正腎上腺素轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或b)範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約4 nM至約400 nM的對正腎上腺素轉運子之功

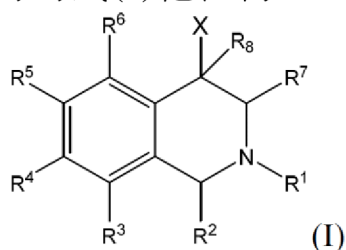
能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，正腎上腺素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對正腎上腺素轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，正腎上腺素轉運子之抑制劑具有約0.8 nM、1 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM或其任何子範圍內的對正腎上腺素轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，正腎上腺素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對正腎上腺素轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，正腎上腺素轉運子之抑制劑具有約4 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100 nM、200 nM、300 nM、400 nM或其任何子範圍內的對正腎上腺素轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【0105】 可使用任何適合的多巴胺轉運子抑制劑。舉例而言，多巴胺轉運子之抑制劑可具有：a)範圍介於約1 nM至約1 μ M，例如約0.6 nM至約60 nM的對多巴胺轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或b)範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約3 nM至約300 nM的多巴胺轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，多巴胺轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對多巴胺轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，多巴胺轉運子之抑制劑具有約0.6 nM、1 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM或其任何子範圍內的對多巴胺轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，多巴胺轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對多巴胺轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，多巴胺轉運子之抑制劑具有約3 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100

nM、200 nM、300 nM或其任何子範圍內的對多巴胺轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【0106】 在一些實施例中，藥物可包含正腎上腺素再吸收抑制劑 (NRI)，例如阿托西汀(atomoxetine)或瑞波西汀(reboxetine)；多巴胺再吸收抑制劑，例如安非他酮(bupropion)或哌甲酯(methylphenidate)；選擇性血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑(SSNRI或SNRI)，例如文拉法辛(venlafaxine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)或度洛西汀(duloxetine)；或選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，例如氟西汀(floxetine)、西他普蘭(citalopram)或依地普蘭(escitalopram)。

【0107】 藥物可包含血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑 (SNDRI，三重再吸收抑制劑或TRI)。可使用任何適合的血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑。舉例而言，血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑可為式(I)化合物：



其中：

連接X之對掌性中心係呈R或S組態；

X係選自由以下組成之群：茛基、二氫茛基、萘基、二氫萘基、四氫萘基、苯并環庚烯基、二氫苯并環庚烯基及四氫苯并環庚烯基；

R^1 為H或甲基，較佳地， R^1 為甲基；

R^2 為H；

R^3 為H；

R⁴係選自由以下組成之群：嗒咩-3-基、6-甲基嗒咩-3-基、6-二甲胺基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-嗒咩-3-基、6-胺基-嗒咩-3-基、6-咪啉基-4-基-嗒咩-3-基、6-三氟甲基-嗒咩-3-基、6-氰基-嗒咩-3-基及嗒咩-4-基；

R⁵為H或F；

R⁶為H、F或甲氧基；

R⁷為H；且

R⁸為H、OH、OCH₃、-CN、F、Cl或CH₃；

或其氧化物；

或其醫藥學上可接受之鹽。

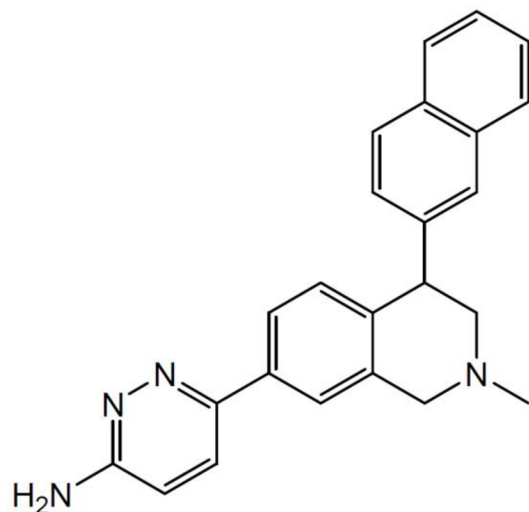
【0108】 在一些實施例中，R⁴為6-胺基-嗒咩-3-基或其醫藥學上可接受之鹽。

【0109】 在一些實施例中，X為萘-2-基或其醫藥學上可接受之鹽。

【0110】 在一些實施例中，連接X之對掌性中心係呈S組態或其醫藥學上可接受之鹽。

【0111】 在一些實施例中，化合物為(+)立體異構物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0112】 在一些實施例中，化合物具有下式：

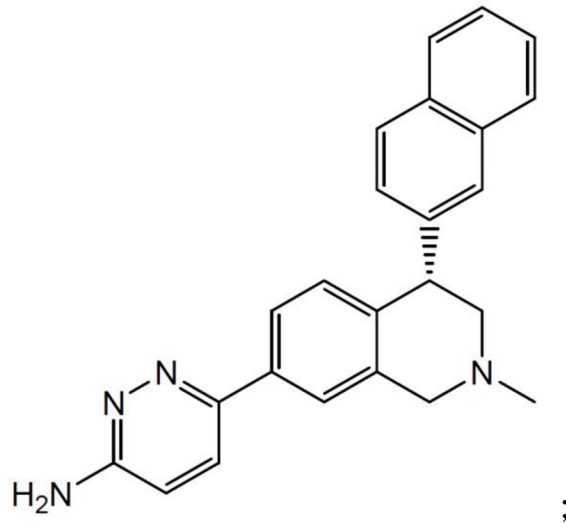


；

第 33 頁(發明說明書)

或其醫藥學上可接受之鹽。

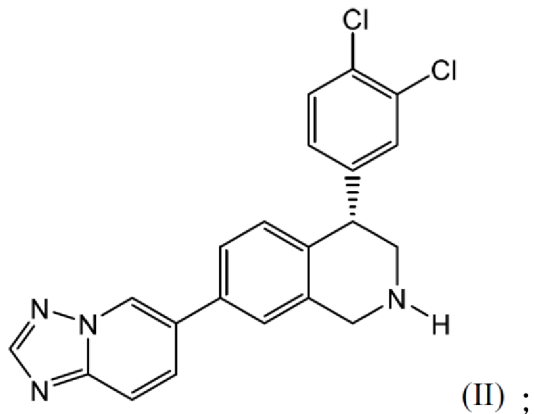
【0113】 在一些實施例中，化合物具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0114】 在一些實施例中，化合物為去甲基代謝物(BMS-821007)。

【0115】 在一些實施例中，血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑為式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，例如其HCl鹽。

【0116】 在一些實施例中，血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑為立阿芬辛、BMS-866949或其類似物或衍生物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0117】 在一些實施例中，血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑

為氯苯咪唑啉(Mazindol)、奈法唑酮(Nefazodone)、諾美婷(sibutramine)、文拉法辛(Venlafaxine)、艾斯氯胺酮(Esketamine)、氯胺酮(Ketamine)、苯環己哌啉(Phencyclidine) (PCP)、曲吡那明(Tripelennamine)、美吡哌唑(Mepiprazole)、阿米發定(Amitifadine)、AN-788、鹽酸安索法辛(Ansofaxine hydrochloride)、辛那法汀(Centanafadine)、達索曲林(Dasotraline)、Lu AA34893、Lu AA37096、NS-2360、太達提西啉(Tedatioxetine)、泰索酚辛(Tesofensine)、比西發定(Bicifadine) (DOV-220,075)、BMS 866,949、布索芬新(Brasofensine)、雙氯芬新(Diclofensine) (Ro 8-4650)、DOV 216,303、EXP-561、NS-2359、RG-7166、SEP-227,162、SEP-228,425、SEP-228,432、3-甲基-PCPy、萘吡酮(Naphyrone)、3,3,-二苯環丁胺、3,4-二氯他美曲林(3,4-Dichlorotametriline)、D-161、去甲舍曲林(Desmethylsertraline ; DMS)、*N,O*-二甲基-4 β -(2-萘基)哌啉-3 β -甲酸酯(DMNPC)、DOV-102,677、非左拉明(Fezolamine) (Win-41,528-2)、GSK1360707F、茛達曲林(Indatraline) (Lu 19-005)、JNJ-7925476、LR-5182、HDMP-28 (甲基萘酸酯(methylnaphthidate))、MI-4、PRC200-SS、SKF-83,959、TP1、NS9775、苯基莨菪烷(phenyltropane)、SEP-225289、GSK372475或本草物質。可使用任何適合的苯基莨菪烷。舉例而言，苯基莨菪烷可為WF-23、二氯烷(Dichloropane)或RTI-55。可使用任何適合的本草物質。舉例而言，本草物質可包含古柯粉(Coca flour)、銀杏(*Ginkgo biloba*)提取物、貫葉金絲桃屬(*Hypericum perforatum*) (聖約翰草(St John's wort))、牛至草(*Oregano*)提取物、迷迭香(rosemary)提取物或常春藤蕨原(Hederagenin)。

【0118】 本發明套組、試劑或微陣列可進一步包含用於治療受試者

之嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)的藥物或用於調節受試者中之血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)之含量的藥物。本發明套組、試劑或微陣列可進一步包含用於治療受試者之嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)的任何適合藥物或用於調節受試者中之血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)之含量的藥物，例如上文所描述的藥物中之任一者。在一些實施例中，藥物包含：a)立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或b)血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑，例如血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑。

D. 伴隨診斷及其他方法

【0119】 在又一態樣中，本發明提供一種伴隨診斷方法，其包含：a)分析來自正經歷治療或考慮用於一或多種單核苷酸多型性(SNP)之治療的受試者的生物樣品，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP，及/或b)基於該一或多種SNP之分析結果，例如藉由電腦演算法產生輸出(例如，分數)，以便判定該受試者對該治療之可能的反應。

【0120】 在又一態樣中，本發明提供一種針對治療之適用性對受試者進行分類的方法，其包含：a)分析來自正經歷治療或考慮用於一或多種單核苷酸多型性(SNP)治療的受試者的生物樣品，該一或多種單核苷酸多型性(SNP)選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與

rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP，及/或b)基於該一或多種SNP之分析結果，例如藉由電腦演算法產生輸出(例如，分數)，以便將受試者分類為對治療或繼續治療適用或不適用。

【0121】 在又一態樣中，本發明提供一種用於篩選用於治療之受試者或受試者群體的方法，其包含：a)分析來自正經歷治療或考慮用於一或多種單核苷酸多型性(SNP)之治療的受試者或受試者群體的生物樣品，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之 D' 值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP，及/或b)基於該一或多種SNP之分析結果，例如藉由電腦演算法產生輸出(例如，分數)，以便判定受試者或群體是否有可能受益於治療或繼續治療及/或判定受試者或群體是否有可能經受來自治療或繼續治療之不良作用。

【0122】 在又一態樣中，本發明提供一種用於在治療期間監測受試者之方法，其包含：a)分析來自經歷用於一或多種單核苷酸多型性(SNP)之治療的受試者的生物樣品，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之 D' 值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP，及/或b)基於該一或多種SNP之分析結果，例如藉由電腦演算法產生輸出(例如，分數)，以便判定受試者是否應接受繼續治療。

【0123】 在一些實施例中，本發明方法可進一步包含自正經歷治療或考慮治療之受試者獲得生物樣品。

【0124】 在一些實施例中，本發明方法可進一步包含自來自正經歷治療或考慮治療之受試者的生物樣品分離基因體DNA。

【0125】 在一些實施例中，本發明方法可進一步包含使受試者經受治療，例如用於CNS疾病或病症，諸如嚴重抑鬱症(MDD)之治療。

【0126】 在一些實施例中，本發明方法可進一步包含繼續對受試者進行治療，例如用於CNS疾病或病症，諸如嚴重抑鬱症(MDD)之治療。

【0127】 在一些實施例中，本發明方法可進一步包含不建議對受試者進行之治療、修改對受試者進行之治療或使受試者退出治療，例如用於CNS疾病或病症，諸如嚴重抑鬱症(MDD)之治療。

【0128】 本發明方法可包含分析來自正經歷治療或考慮用於任何適合的一或多種單核苷酸多型性(SNP)之治療的受試者的生物樣品。在一些實施例中，本發明方法包含分析來自受試者之生物樣品的一或多種SNP，該一或多種SNP選自由以下組成之群：rs12217173、表1A至1E中之任一者中列出之SNP或其互補SNP。在一些實施例中，本發明方法包含分析來自受試者之生物樣品的一或多種SNP，該一或多種SNP選自由以下組成之群：rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120或其互補SNP。在一些實施例中，本發明方法包含分析來自受試者之生物樣品的rs12217173或其互補SNP。在一些實施例中，本發明方法包含分析來自受試者之生物樣品的一或多種SNP，該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 1至51中所闡述之序列中之任一者中所闡述的序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡之序列。在一些實施例中，本發明方法包含分析來自受試者之生物樣品的一或多種SNP，該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 51、1、2或5中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡之序列。在一些實施例中，本發明方法包

含分析來自受試者之生物樣品之一或多種SNP，該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 51中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡之序列。

【0129】 可使用任何適合的技術或程序來分析經分離生物標記或模板。舉例而言，經分離生物標記或模板可藉由以下來分析：定序、聚合酶鏈反應(PCR)、毛細電泳法、質譜、單股構形多型性(SSCP)、電化學分析、變性HPLC及凝膠電泳、限制片段長度多型性、雜交分析、單鹼基延伸(SBE)、對偶基因特異性引子延伸(ASPE)、限制酶消化、股置換擴增(SDA)、轉錄介導之擴增(TMA)、連接酶鏈反應(LCR)、基於核酸序列之擴增(NASBA)、引子延伸、滾環擴增(RCA)、自維持序列複製(3SR)、環介導之等溫擴增(LAMP)、雜交、核酸定序及/或微陣列。可使用任何適合的核酸定序技術或程序。舉例而言，核酸定序可選自由以下組成之群：馬克塞姆-吉爾伯特定序、鏈封端方法、鳥槍定序、橋式PCR、單分子即時定序、離子半導體(離子激流定序)、藉由合成進行之定序、藉由接合進行之定序(SOLiD定序)、鏈封端(桑格定序)、大規模平行簽名定序(MPSS)、聚合酶選殖定序、454焦磷酸定序、Illumina (Solexa)定序、DNA奈米球定序、heliscope單分子定序、單分子即時(SMRT)定序、奈米孔DNA定序、穿隧電流DNA定序、藉由雜交進行之定序、藉由質譜進行之定序、微流體桑格定序、基於顯微法之技術、RNAP定序及/或活體外病毒高通量定序。

【0130】 本發明方法可用於評估任何適合的治療。舉例而言，本發明方法可用於評估用於嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)或與異常血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)含量相關之疾病或病症的治療。疾病或病症可為中樞神經系統(CNS)疾病或病症。在一些實施例中，CNS疾病或病症為嚴重抑鬱症(MDD)，例如MDD亞型或具有精神病性特徵之嚴重抑鬱及/

或產前或後發作之抑鬱；創傷後應激障礙(PTSD)；躁鬱症；強迫症(OCD)；飲食障礙；注意力缺陷過動症(ADHD)；睡眠障礙，例如嗜睡症；物質使用障礙；妥瑞氏症(TS)；精神分裂症；癲癇症；偏頭痛；或泛自閉症障礙。神經退化病症可為阿茲海默氏症(AD)、杭丁頓氏症或帕金森氏症(PD)。在一些實施例中，本發明方法可用於評估用於嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)或MDD亞型，例如具有精神病性特徵之嚴重抑鬱及/或產前或產後發作之抑鬱的治療。

【0131】 本發明方法可用於評估使用任何適合藥物之治療。舉例而言，本發明方法可用於評估治療，該治療包含向有需要之受試者投與醫藥學上有效量的用於治療受試者之嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)的藥物或用於調節受試者中之血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)之含量的藥物。在一些實施例中，本發明方法可用於評估用於嚴重抑鬱症或用於使用立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物來調節血清素、正腎上腺素及/或多巴胺之含量的治療。在一些實施例中，本發明方法可用於評估用於嚴重抑鬱症或用於使用血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑來調節血清素、正腎上腺素及/或多巴胺之含量的治療。

【0132】 可使用任何適合的血清素轉運子抑制劑。舉例而言，血清素轉運子之抑制劑可具有：a)範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約0.1 nM至約60 nM的對血清素轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或b)範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約2 nM至約200 nM的對血清素轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，血清素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對血清素轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些

實施例中，血清素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM或其任何子範圍內的對血清素轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，血清素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對血清素轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，血清素轉運子之抑制劑具有約2 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100 nM、150 nM、200 nM或其任何子範圍內的對血清素轉運子之功能效能 IC_{50} 。

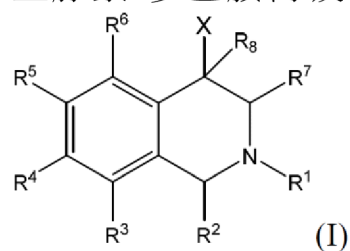
【0133】 可使用任何適合的正腎上腺素轉運子抑制劑。舉例而言，正腎上腺素轉運子之抑制劑可具有：a)範圍介於約1 nM至約1 μ M，例如約0.8 nM至約80 nM的對正腎上腺素轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或b)範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約4 nM至約400 nM的對正腎上腺素轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，正腎上腺素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對正腎上腺素轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，正腎上腺素轉運子之抑制劑具有約0.8 nM、1 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM或其任何子範圍內的對正腎上腺素轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，正腎上腺素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對正腎上腺素轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，正腎上腺素轉運子之抑制劑具有約4 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100 nM、200 nM、300 nM、400 nM或其任何子範圍內的對正腎上腺素轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【0134】 可使用任何適合的多巴胺轉運子抑制劑。舉例而言，多巴胺轉運子之抑制劑可具有：a)範圍介於約1 nM至約1 μ M，例如約0.6 nM至約60 nM的對多巴胺轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或b)範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約3 nM至約300 nM的多巴胺轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，多巴胺轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對多巴胺轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，多巴胺轉運子之抑制劑具有約0.6 nM、1 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM或其任何子範圍內的對多巴胺轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，多巴胺轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對多巴胺轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，多巴胺轉運子之抑制劑具有約3 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100 nM、200 nM、300 nM或其任何子範圍內的對多巴胺轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【0135】 在一些實施例中，本發明方法可用於評估用於嚴重抑鬱症或用於使用正腎上腺素再吸收抑制劑(NRI)，例如阿托西汀或瑞波西汀；多巴胺再吸收抑制劑，例如安非他酮或哌甲酯；選擇性血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑(SSNRI或SNRI)，例如文拉法辛、去甲文拉法辛或度洛西汀；或選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，例如氟西汀、西他普蘭或依地普蘭來調節血清素、正腎上腺素及/或多巴胺之含量的治療。

【0136】 在一些實施例中，本發明方法可用於評估用於嚴重抑鬱症或用於使用血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(SNDRI，三重再吸收抑制劑或TRI)來調節血清素、正腎上腺素及/或多巴胺之含量的治療。可使

用任何適合的血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑。舉例而言，血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑可為式(I)化合物：



其中：

連接X之對掌性中心係呈R或S組態；

X係選自由以下組成之群：茛菪基、二氫茛菪基、萘基、二氫萘基、四氫萘基、苯并環庚烯基、二氫苯并環庚烯基及四氫苯并環庚烯基；

R¹為H或甲基，較佳地，R¹為甲基；

R²為H；

R³為H；

R⁴係選自由以下組成之群：嗒吡-3-基、6-甲基嗒吡-3-基、6-二甲胺基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-嗒吡-3-基、6-胺基-嗒吡-3-基、6-咪啉基-4-基-嗒吡-3-基、6-三氟甲基-嗒吡-3-基、6-氰基-嗒吡-3-基及嗒吡-4-基；

R⁵為H或F；

R⁶為H、F或甲氧基；

R⁷為H；且

R⁸為H、OH、OCH₃、-CN、F、Cl或CH₃；

或其氧化物；

或其醫藥學上可接受之鹽。

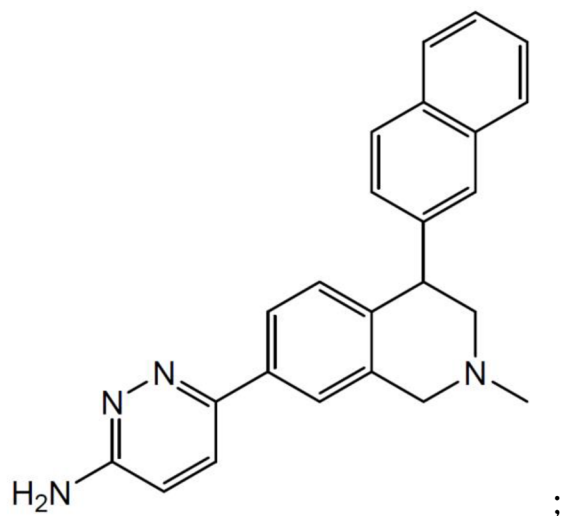
【0137】 在一些實施例中，R⁴為6-胺基-嗒吡-3-基或其醫藥學上可接受之鹽。

【0138】 在一些實施例中，X為萘-2-基或其醫藥學上可接受之鹽。

【0139】 在一些實施例中，連接X之對掌性中心係呈S組態或其醫藥學上可接受之鹽。

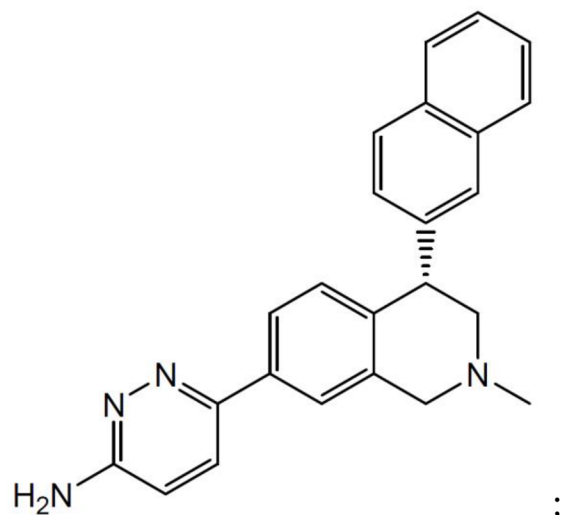
【0140】 在一些實施例中，化合物為(+)立體異構物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0141】 在一些實施例中，化合物具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

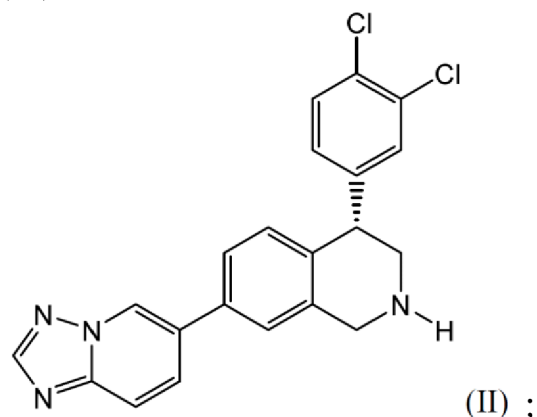
【0142】 在一些實施例中，化合物具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0143】 在一些實施例中，化合物為去甲基代謝物(BMS-821007)。

【0144】 在一些實施例中，血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑為式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，例如其HCl鹽。

【0145】 在一些實施例中，本發明方法可用於評估用於嚴重抑鬱症或用於使用立阿芬辛、BMS-866949或其類似物或衍生物來調節血清素、正腎上腺素及/或多巴胺之含量的治療。

【0146】 在一些實施例中，本發明方法可用於評估用於嚴重抑鬱症或用於使用氯苯咪唑啉、奈法唑酮、諾美婷、文拉法辛、艾斯氯胺酮、氯胺酮、苯環己哌啶(PCP)、曲吡那明、美吡哌啉、阿米發定、AN-788、鹽酸安索法辛、辛那法汀、達索曲林、Lu AA34893、Lu AA37096、NS-2360、太達提西啉、泰索酚辛、比西發定(DOV-220,075)、BMS 866,949、布索芬新、雙氮芬新(Ro 8-4650)、DOV 216,303、EXP-561、NS-2359、RG-7166、SEP-227,162、SEP-228,425、SEP-228,432、3-甲基-PCPy、萘吡酮、3,3,-二苯環丁胺、3,4-二氯他美曲林、D-161、去甲舍曲林(DMS)、*N,O*-二甲基-4β-(2-萘基)哌啶-3β-甲酸酯(DMNPC)、DOV-102,677、非左拉明(Win-41,528-2)、GSK1360707F、茚達曲林(Lu 19-005)、JNJ-7925476、LR-5182、HDMP-28 (甲基萘酸酯)、MI-4、PRC200-SS、SKF-83,959、TP1、NS9775、苯基莨菪烷、SEP-225289、GSK372475或本草物質來調節血清素、正腎上

腺素及/或多巴胺之含量的治療。可使用任何適合的苯基萘荳烷，例如WF-23、二氫烷或RTI-55。可使用任何適合的本草物質，例如古柯粉、銀杏提取物、貫葉金絲桃屬(聖約翰草)、牛至草提取物、迷迭香提取物或常春藤蘇原。

【0147】 本發明方法可用於評估用於嚴重抑鬱症或用於調節血清素、正腎上腺素及/或多巴胺之含量的治療，其進一步包含向受試者投與另一藥物以用於治療嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)或與異常血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)含量相關之疾病或病症。可使用任何適合的其他藥物。在一些實施例中，另一藥物可為抗抑鬱劑； ω -3脂肪酸；維生素D；COX-2抑制劑，例如，塞內昔布(Celecoxib)；鋰化合物；甲狀腺激素；刺激劑(或精神興奮藥)，例如，安非他命(Amphetamine)或莫達非尼(Modafinil)；葉酸；或鞣固酮。

【0148】 在又一態樣中，本發明提供一種使用一或多種單核苷酸多型性(SNP)鑑別新生物標記之方法，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。本發明方法可使用任何適合的SNP，例如，揭示於本發明中之SNP。舉例而言，本發明方法可使用rs12217173或其互補SNP。新生物標記可為任何適合類型的物質。舉例而言，新生物標記可為DNA、RNA、多肽、siRNA或另一形式之生物標記。

【0149】 在又一態樣中，本發明提供一種使用一或多種單核苷酸多型性(SNP)鑑別藥物目標之方法，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP

之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。本發明方法可使用任何適合的SNP，例如，揭示於本發明中之SNP。舉例而言，本發明方法可使用rs12217173或其互補SNP。可基於任何適合類型的參數來鑑別藥物目標。舉例而言，可基於與一或多種SNP有關之生物路徑來鑑別藥物目標。

E. 治療方法

【0150】 在又一態樣中，本發明提供一種用於治療受試者之中樞神經系統(CNS)疾病或病症的方法，該方法包含向受試者投與有效量之以下者：a)立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或b)血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑，該受試者需要治療且具有一或多種單核苷酸多型性(SNP)之同型接合次要對偶基因，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【0151】 本發明方法可用於需要治療且具有任何適合的一或多種SNP之同型接合次要對偶基因的受試者。在一些實施例中，本發明方法可用於需要治療且具有任何適合的一或多種SNP之同型接合次要對偶基因的受試者，該一或多種SNP係選自由以下組成之群：rs12217173、表1A至1E中任一者中所列之SNP或其互補SNP。在一些實施例中，本發明方法可用於需要治療且具有一或多種SNP之同型接合次要對偶基因的受試者，該一或多種SNP選自由以下組成之群：rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120或其互補SNP。在一些實施例中，本發明方法可用於需要治療

且具有一或多種SNP之同型接合次要對偶基因的受試者，該一或多種SNP為rs12217173或其互補SNP，且同型接合次要對偶基因為GG。在一些實施例中，本發明方法可用於需要治療且具有一或多種SNP之同型接合次要對偶基因的受試者，該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 1至51中所闡述之序列中之任一者中所闡述的序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡之序列。在一些實施例中，本發明方法可用於需要治療且具有一或多種SNP之同型接合次要對偶基因的受試者，該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 51、1、2或5中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡之序列。在一些實施例中，本發明方法可用於需要治療且具有一或多種SNP之同型接合次要對偶基因的受試者，該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 51中所闡述之序列、其互補序列或與其成處於鎖不平衡之序列，且同型接合次要對偶基因為GG。

【0152】 本發明方法可用於治療任何適合之CNS疾病或病症。舉例而言，本發明方法可用於治療與受試者，例如，受試者之神經元突觸中之異常血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)含量相關之CNS疾病或病症。CNS疾病或病症可為嚴重抑鬱症(MDD)，例如MDD亞型或具有精神病性特徵之嚴重抑鬱及/或產前或後發作之抑鬱；創傷後應激障礙(PTSD)；躁鬱症；強迫症(OCD)；飲食障礙；注意力缺陷過動症(ADHD)；睡眠障礙，例如嗜睡症；物質使用障礙；妥瑞氏症(TS)；精神分裂症；癲癇症；偏頭痛；或泛自閉症障礙。神經退化病症可為阿茲海默氏症(AD)、杭丁頓氏症或帕金森氏症(PD)。在一些實施例中，本發明方法可用於治療嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)或MDD亞型，例如具有精神病性特徵之嚴重抑鬱及/或產前或產後發作之抑鬱。

【0153】 可使用任何適合的血清素轉運子抑制劑。舉例而言，血清素轉運子之抑制劑可具有：a)範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約0.1 nM至約60 nM的對血清素轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或b)範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約2 nM至約200 nM的對血清素轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，血清素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對血清素轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，血清素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM或其任何子範圍內的對血清素轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，血清素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對血清素轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，血清素轉運子之抑制劑具有約2 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100 nM、150 nM、200 nM或其任何子範圍內的對血清素轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【0154】 可使用任何適合的正腎上腺素轉運子抑制劑。舉例而言，正腎上腺素轉運子之抑制劑可具有：a)範圍介於約1 nM至約1 μ M，例如約0.8 nM至約80 nM的對正腎上腺素轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或b)範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約4 nM至約400 nM的對正腎上腺素轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，正腎上腺素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對正腎上腺素轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，正腎上腺素轉運子之抑制劑具有約0.8 nM、1 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM或其任何子範圍內的對正腎上腺素轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些

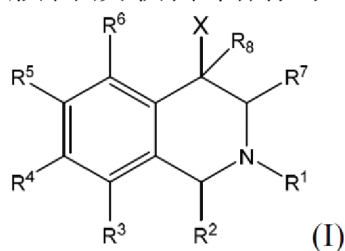
實施例中，正腎上腺素轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對正腎上腺素轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，正腎上腺素轉運子之抑制劑具有約4 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100 nM、200 nM、300 nM、400 nM或其任何子範圍內的對正腎上腺素轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【0155】 可使用任何適合的多巴胺轉運子抑制劑。舉例而言，多巴胺轉運子之抑制劑可具有：a)範圍介於約1 nM至約1 μ M，例如約0.6 nM至約60 nM的對多巴胺轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或b)範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約3 nM至約300 nM的多巴胺轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，多巴胺轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對多巴胺轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，多巴胺轉運子之抑制劑具有約0.6 nM、1 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM或其任何子範圍內的對多巴胺轉運子之結合親和力 IC_{50} 。在一些實施例中，多巴胺轉運子之抑制劑具有約0.1 nM、1 nM、10 nM、100 nM或1 μ M或其任何子範圍內的對多巴胺轉運子之功能效能 IC_{50} 。在一些實施例中，多巴胺轉運子之抑制劑具有約3 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100 nM、200 nM、300 nM或其任何子範圍內的對多巴胺轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【0156】 在一些實施例中，本發明方法可使用正腎上腺素再吸收抑制劑(NRI)，例如阿托西汀或瑞波西汀；多巴胺再吸收抑制劑，例如安非他酮或哌甲酯；選擇性血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑(SSNRI或SNRI)，

例如文拉法辛、去甲文拉法辛或度洛西汀；或選擇性血清素再吸收抑制劑 (SSRI)，例如氟西汀、西他普蘭或依地普蘭。

【0157】 在一些實施例中，本發明方法可使用血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(SNDRI，三重再吸收抑制劑或TRI)。可使用任何適合的血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑。舉例而言，血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑可為式(I)化合物：



其中：

連接X之對掌性中心係呈R或S組態；

X係選自由以下組成之群：茛基、二氫茛基、萘基、二氫萘基、四氫萘基、苯并環庚烯基、二氫苯并環庚烯基及四氫苯并環庚烯基；

R¹為H或甲基，較佳地，R¹為甲基；

R²為H；

R³為H；

R⁴係選自由以下組成之群：嗒吡-3-基、6-甲基嗒吡-3-基、6-二甲胺基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-嗒吡-3-基、6-胺基-嗒吡-3-基、6-咪啉基-4-基-嗒吡-3-基、6-三氟甲基-嗒吡-3-基、6-氰基-嗒吡-3-基及嗒吡-4-基；

R⁵為H或F；

R⁶為H、F或甲氧基；

R⁷為H；且

R⁸為H、OH、OCH₃、-CN、F、Cl或CH₃；

或其氧化物；

或其醫藥學上可接受之鹽。較佳地，R1為甲基。

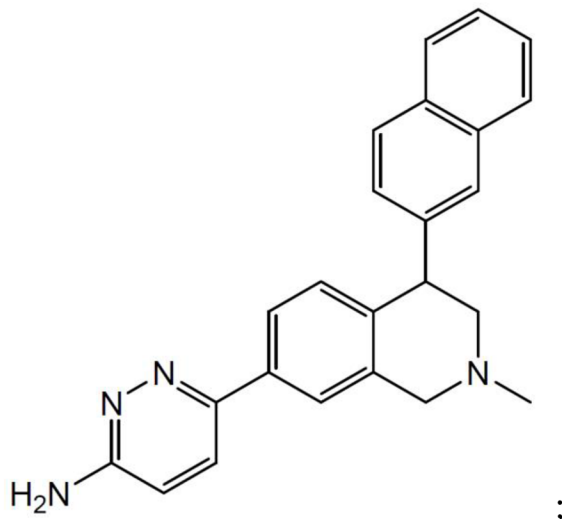
【0158】 在一些實施例中，R⁴為6-胺基-嗒咩-3-基或其醫藥學上可接受之鹽。

【0159】 在一些實施例中，X為萘-2-基或其醫藥學上可接受之鹽。

【0160】 在一些實施例中，連接X之對掌性中心係呈S組態或其醫藥學上可接受之鹽。

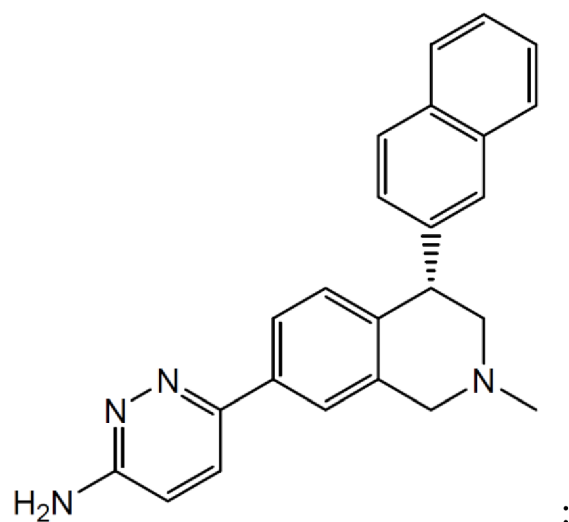
【0161】 在一些實施例中，化合物為(+)立體異構物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0162】 在一些實施例中，化合物具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

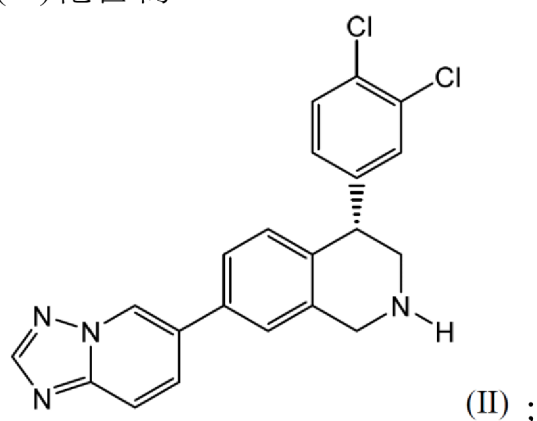
【0163】 在一些實施例中，化合物具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0164】 在一些實施例中，化合物為去甲基代謝物(BMS-821007)。

【0165】 在一些實施例中，血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑為式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，例如其HCl鹽。

【0166】 在一些實施例中，本發明方法可使用立阿芬辛、BMS-866949或其類似物或衍生物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0167】 在一些實施例中，本發明方法可使用血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑，亦即氯苯咪吡啶、奈法唑酮、諾美婷、文拉法辛、艾斯氯胺酮、氯胺酮、苯環己哌啶(PCP)、曲吡那明、美吡哌啶、阿米發定、AN-788、鹽酸安索法辛、辛那法汀、達索曲林、Lu AA34893、Lu AA37096、

NS-2360、太達提西啉、泰索酚辛、比西發定(DOV-220,075)、BMS 866,949、布索芬新、雙氫芬新(Ro 8-4650)、DOV 216,303、EXP-561、NS-2359、RG-7166、SEP-227,162、SEP-228,425、SEP-228,432、3-甲基-PCPy、萘吡酮、3,3,-二苯環丁胺、3,4-二氫他美曲林、D-161、去甲舍曲林(DMS)、*N,O*-二甲基-4 β -(2-萘基)哌啉-3 β -甲酸酯(DMNPC)、DOV-102,677、非左拉明(Win-41,528-2)、GSK1360707F、茚達曲林(Lu 19-005)、JNJ-7925476、LR-5182、HDMP-28 (甲基萘酸酯)、MI-4、PRC200-SS、SKF-83,959、TP1、NS9775、苯基萘萘烷、SEP-225289、GSK372475或本草物質。可使用任何適合的苯基萘萘烷，例如WF-23、二氯烷或RTI-55。可使用任何適合的本草物質，例如古柯粉、銀杏提取物、貫葉金絲桃屬(聖約翰草)、牛至草提取物、迷迭香提取物或常春藤蕨原。

【0168】 本發明方法可進一步包含向受試者投與另一藥物以用於治療嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)或與異常血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)含量相關之疾病或病症。可使用任何適合的其他藥物，例如抗抑鬱劑； ω -3脂肪酸；維生素D；COX-2抑制劑，例如塞內昔布；鋰化合物；甲狀腺激素；刺激劑(或精神興奮藥)，例如，安非他命或莫達非尼；葉酸；或鞣固酮)。

【0169】 本發明方法可用於治療任何適合的受試者。舉例而言，本發明方法可包含向受試者投與有效量之以下者：a)立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或b)血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑，該受試者已用另一血清素轉運子、正腎上腺素轉運子及/或多巴胺轉運子抑制劑治療且對另一血清素轉運子、正腎上腺素轉運子

及/或多巴胺轉運子抑制劑沒有反應或反應不佳。另一抑制劑可為正腎上腺素再吸收抑制劑(NRI)，例如阿托西汀或瑞波西汀；多巴胺再吸收抑制劑，例如安非他酮或哌甲酯；選擇性血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑(SSNRI或SNRI)，例如文拉法辛、去甲文拉法辛或度洛西汀；或選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，例如氟西汀、西他普蘭或依地普蘭。

【0170】 本發明方法可包含以任何適合劑量投與有效量之藥物物質。舉例而言，本發明方法可包含以範圍介於約0.1毫克/天至約10毫克/天的劑量，例如以約0.1毫克/天、0.5毫克/天、1毫克/天、2毫克/天、3毫克/天、4毫克/天、5毫克/天、6毫克/天、7毫克/天、8毫克/天、9毫克/天、10毫克/天或其任何子範圍向受試者投與有效量之以下者：a)立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或b)血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑。在另一實例中，本發明方法可包含以範圍介於約0.1毫克/天至約10毫克/天的劑量，例如以約0.1毫克/天、0.5毫克/天、1毫克/天、2毫克/天、3毫克/天、4毫克/天、5毫克/天、6毫克/天、7毫克/天、8毫克/天、9毫克/天、10毫克/天或其任何子範圍向受試者投與有效量之立阿芬辛。

【0171】 本發明方法可包含經由任何適合投與途徑來投與有效量之藥物物質。舉例而言，本發明方法可包含經由一途徑向受試者投與有效量之以下者：a)立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或b)血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑，該途徑選自由以下組成之群：經口、經鼻、吸入、非經腸、靜脈內、腹膜內、

皮下、肌肉內、真皮內、局部及經直腸途徑。

【0172】 本發明方法可用於治療任何適合的受試者。舉例而言，受試者可為人類。

【0173】 在又一態樣中，本發明提供一種有效量之以下者之用途：a) 立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或b)血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑，其用於製造用於治療需要治療且具有一或多種單核苷酸多型性(SNP)之同型接合次要對偶基因的受試者之中樞神經系統(CNS)疾病或病症的藥劑，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡之SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【0174】 該用途可用於製造用於治療任何適合受試者之中樞神經系統(CNS)疾病或病症的藥劑。舉例而言，受試者可為人類。

F. 例示性實施例及實例

【0175】 在一些實施例中，本發明描述在治療疾病(諸如抑鬱症)及其他中樞神經系統疾病時發現與接受包括DB104之治療方案之患者當中的不同反應(功效、不良作用及其他終點)相關的基因體生物標記。最新發現的生物標記可用於伴隨診斷測試中，其可幫助預測藥物反應且僅將藥物施加至將受益的人，及/或排除歸因於治療可能具有負面結果及/或不良作用的人。

【0176】 在一些實施例中，本發明包含一種藉由使用對基因生物標記基因分型所產生之結果來預測治療方案之反應者的方法，該治療方案包括DB104或針對SERT及/或NET及/或DAT之其他抑制劑。

【0177】 抑鬱之單胺假說假定5-HT、NE及DA系統之原發性功能異常且已導引抗抑鬱劑之研發超過四十年。近年來，諸如三環抗抑鬱劑、選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)及雙重(血清素及正腎上腺素)再吸收抑制劑(SNRI)的藥物類別主要藉由抑制SERT及NET來起作用(Lane RM. 2015)。DB104為分別靶向SERT、NET及DAT之三重再吸收抑制劑(圖1A)。DB104經研發為用於治療成年人(亦即，「患有具有不足反應之MDD的成年人」)之MDD的單藥療法，該等成年人對來自當前發作中之不同類別的兩種抗抑鬱劑之足夠劑量及持續時間之單獨試驗具有不足反應。此等不足反應為造成大量失能及與MDD相關之成本的常見臨床表現。據估計，大約50%的MDD之成本及疾病負荷與對當前發作中之先前抗抑鬱劑治療之不足反應相關。由於高發病率、死亡率及與不足反應相關之醫療及經濟成本，因此不足反應患者之侵襲性鑑別及管理至關重要。

【0178】 DB104之階段2b程序由兩種功效研究(CN162006及CN162007)組成，且兩種功效研究具有類似設計且包括患有MDD之患者。CN162006為可變劑量研究，其中對至少一種但少於四種抗抑鬱劑及一種前瞻性治療(度洛西汀)具有不足反應之病史的患者切換為靈活地給藥之DB104 (0.5-2 mg/d)或保持服用度洛西汀(Bhagwagar Z.等人, 2015)。CN162007為固定劑量、劑量反應研究，其中對至少一種但少於四種抗抑鬱劑及一種前瞻性治療(度洛西汀/依地普蘭)具有不充分反應之病史的患者切換為固定劑量之DB104 (0.25、0.5、1、2毫克/天)或保持服用度洛西汀/依地普蘭(圖1B及圖1C)。兩種研究之主要終點為在第6週時相對於基線之蒙哥馬利-艾森貝格(Montgomery-Asberg)抑鬱等級量表(MADRS)總分變化，但兩種研究均未證實在主要終點DB104相比於繼續度洛西汀/依地普蘭之

明顯改善。(Bhagwagar Z等人, 2015。)

【0179】 吾人咸信生殖系基因多型性亦促成不同患者中對相同藥物之各種反應，甚至對於未能在總群體中展現功效的藥物。吾人提供自上述階段II臨床試驗(CN162-006及CN162-007)收集之大量全血樣品且此等樣品對應於已經接受DB104且完成足夠量測其對治療之反應之試驗的233名獨特患者。因此，自參與此兩種試驗之患者血液中提取之生殖系DNA樣品係用於鑑別DB104之藥物遺傳學生物標記。對於發現階段，選定188種樣品，且剩餘45種樣品將留下以用於使用PCR驗證任何潛在SNP。針對人種及劑量/試驗數目平衡發現及驗證資料集。在發現階段中，使用Illumina 450萬個全基因體SNP陣列對來自DB104治療組之188種樣品進行基因分型。188種樣品中之兩種(2)未通過QC且自全基因體分析中排除但添加至驗證集中。根據自186種樣品之此全基因體篩選，吾等已鑑別出p值為 6.609×10^{-8} 之SNP rs12217173，其非常接近於 5×10^{-8} 之全基因體重要截止值，尤其給出此研究之限制樣品大小。圖2展示攜帶12217173之GG對偶基因的患者展現比攜帶AA或AG基因型之患者以及接受護理標準治療(度洛西汀/依地普蘭)之患者更佳的相對於基線之MADRS變化的改善。

【0180】 為驗證rs12217173作為預測DB104功效之可能的藥物遺傳學生物標記的發現，吾人隨後藉由Taqman SNP分析使用由47名患者組成之驗證集(包括在全基因體掃描QC中失敗但通過即時PCR QC之兩種額外樣品)來量測其基因型。圖3展示驗證資料集之結果，其中相較於僅經歷八分或更低MADRS分數降低的攜帶AA或AG基因型之患者以及接受護理標準治療(度洛西汀/依地普蘭)之患者，在rs12217173處攜帶GG之患者之MADRS分數自基降低近16分。當吾人將發現資料集及驗證資料集兩者組

合在一起時，比較於攜帶AA或AG基因型之患者，在rs12217173處攜帶GG之患者仍展現顯著改善的MADRS分數變化。因此，將具有GG基因型之患者定義為反應者且將攜帶AA或AG基因型之患者定義為對DB104治療無反應者。

【0181】 為檢查rs12217173是否僅為疾病之預後生物標記而非DB104之特定藥物基因體學生物標記，使用Taqman SNP分析對來自度洛西汀/依地普蘭治療之對照組的182名患者之DNA樣品進行基因分型。圖4展示在用SOC (度洛西汀/依地普蘭)治療時攜帶rs12217173之基因型的患者以及在DB104治療組中攜帶AA及AG基因型之患者(無反應者)當中不存在MADRS分數變化之顯著差異。因此，MADRS之rs12217173相關改善係與DB104治療有關，且rs12217173似乎為用於預測DB104之抗抑鬱活性之藥物基因體學生物標記，且因此將其命名為DGM4 (德諾沃基因體標記4 (Denovo Genomic Marker 4))。

【0182】 CN162006為可變劑量研究，其中DB104劑量範圍介於0.5-2毫克/天；且CN162007為固定劑量、劑量反應研究，其中患者用0.25、0.5、1或2毫克/天之DB104劑量治療。由於對可用於全基因體研究之樣品的限制，先前章節中所描述之分析並非以不同方式治療服用不同劑量之DB104的患者。為改進吾等之分析，吾人已進一步評估DB104劑量在此兩種研究中之作用。在CN162006中，每天的平均及中位平均劑量為1.5 mg，且94%患者接受1至2毫克/天之劑量。在CN162007研究中，當吾人檢查攜帶GG基因型之患者在rs12217173處之DB104功效時，1 mg及2 mg組展現類似的功效，且兩者均比0.25 mg及0.5 mg組顯著更佳。因此，將1 mg及2 mg劑量之006中之患者及007中之患者集合在一起為正當的，且如所預期，在任何

時間點DB104治療組與SOC治療組之間不存在顯著差異(圖7,表2A)。然而,相較於SOC治療組之彼等患者,在第5週及第6週時,DB104治療組中在rs12217173處攜帶GG基因型之患者展現MADRS總分降低、MADRS反應速率及MADRS緩解速率之統計顯著性(圖8,表2B)。

【0183】 rs12217173基因型之發病率在不同種族群中變化,且中國人(Chinese)為17.8%,高加索人(Caucasian)為16.7%,且20.5%日本人(Japanese)攜帶GG基因型且僅1.7%非洲人(African)攜帶GG基因型(圖9,表3A)。表3B(圖10)展示rs12217173基因型之頻率在來自千人基因體計劃(1000 Genomes project)之更廣泛種族群中變化。

rs12217173之註釋及其在抑鬱症中之潛在作用

【0184】 發現rs12217173之註釋位於*ANK3*之內含子處(圖5)且最高地表現於大腦中(圖6)。在檢索EBI GWAS目錄時,吾人鑑別出*ANK3*具有與許多抑鬱症相關之性狀的先前關聯;包括與躁鬱症之八個關聯及與精神分裂症之三個關聯。

【0185】 *ANK3*在軸突初始區段中充當轉接蛋白且調節電壓閘控之鈉通道(Kordeli等人1995; Poliak & Peles, 2003)且存在將其與抑鬱症及相關疾病聯繫起來的若干條證據。在患有躁鬱症之小鼠研究中,經由RNA干擾阻斷海馬齒狀回中之*ANK3*的基因表現減少了焦慮相關症狀且增加輕相活性;此等影響在用情緒穩定劑鋰治療後逆轉(Leussis等人2012)。當*ANK3* +/-基因剔除與野生型相比時,觀測到類似作用;然而,在鉻應力之後,*ANK3* +/-小鼠轉變為抑鬱相關表型。總之,證據表明*ANK3*、壓力及抑鬱症之間的遺傳環境相互作用,其可經由醫藥介入進行修改。在研究秀麗隱桿線蟲(*C. elegans*) *ANK3/unc-44*失活突變體時,觀測到*ANK3*表現為抗抑鬱劑米安色

林(mianserin)在氧化應激條件下增加壽命所必需的(Rangaraju等人 2016)。在人類中，*ANK3*表現相比於較年長者在較年輕個體中降低；然而，此作用在自殺完成者中減弱，該等自殺完成者有可能暴露於極端的情緒及壓力(Rangaraju等人2016)。

【0186】 因為DB104為以下三種單胺之再吸收之強效及選擇性抑制劑：血清素、正腎上腺素及多巴胺，其在除抑鬱症以外之許多其他CNS病症中起關鍵作用，因此相同基因多型性rs12217173亦可能為DB104功效在治療其他CNS疾病中之潛在藥物遺傳學生物標記。

A. 一般技術

【0187】 除非另外指明，否則本發明之實施將採用在此項技術內之分子生物學(包括重組技術)、微生物學、細胞生物學、生物化學及免疫學之習知技術。此類技術在文獻中充分解釋，諸如「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」，第二版(Sambrook等人, 1989)；「Oligonucleotide Synthesis」(M. J. Gait編, 1984)；「Animal Cell Culture」(R. I. Freshney編, 1987)；「Methods in Enzymology」(Academic Press, Inc.)；「Current Protocols in Molecular Biology」(F. M. Ausubel等人編, 1987, 及定期更新)；「PCR: The Polymerase Chain Reaction」, (Mullis等人編, 1994)。

B. 定義

【0188】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所理解相同的含義。本文中所提及之所有專利、申請案、公開之申請案及其他公開案以全文引用的方式併入本文中。若此章節中所闡述之定義與以引用方式併入本文中之專利、申請案、公開之申請案及其他公開案中所闡述之定義相反或者不一致，則以

此章節中所闡述之定義，而非以引用方式併入本文中的定義為準。

【0189】 除非另外規定，否則如本文中所用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。舉例而言，「一」二聚體包括一或多種二聚體。

【0190】 如本文所用之術語「生物標記」或「標記」一般係指分子，包括基因、蛋白質、碳水化合物結構或糖脂，該生物標記在哺乳動物組織或細胞中或其上之表現或分泌可藉由已知方法(或本文揭示之方法)偵測，且為預測性的或可用以預測(或輔助預測)哺乳動物細胞或組織對治療方案的敏感度，且在一些實施例中用以預測(或輔助預測)個體對治療方案之反應。

【0191】 如本文中所用，「藥物基因體學生物標記」為與受試者中之特定臨床藥物反應或敏感性相關的客觀生物標記(參見例如McLeod等人, *Eur. J. Cancer* (1999) 35:1650-1652)。其可為生物化學生物標記或臨床徵象或症狀。藥物基因體學標記之存在或數量係與受試者對特定藥物之經預測反應或投與藥物之前藥物之類別有關。藉由評估受試者中一或多種藥物基因體學標記之存在或數量，可選擇最適合於受試者或經預測具有較大成功度之藥物療法。舉例而言，基於受試者中特定疾病標記之DNA、RNA或蛋白質之存在或數量，可選擇對於治療有可能存在於受試者中之特定疾病而言最佳化的藥物或治療過程。類似地，存在或不存在特定序列突變或多型性可能與藥物反應相關。因此使用藥物基因體學生物標記允許針對各受試者施加最適合之治療而不必投與療法。

【0192】 如本文中所用，術語「多型性基因座」係指在來自一群個體之相當大數目之核酸樣品中在核酸中觀測到兩個或更多個替代核苷酸序列的區。多型性基因座可為兩個或更多個核苷酸之核苷酸序列，例如插入核

苷酸或核苷酸序列、缺失核苷酸或核苷酸序列，或小型隨體 (microsatellite)。長度為兩個或更多個核苷酸之多型性基因座可為3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更大、20或更大、30或更大、50或更大、75或更大、100或更大、500或更大、或約1000個核苷酸長度，其中區內之所有或一些核苷酸序列不同。多型性基因座通常為一個核苷酸長度，其在本文中稱作「單核苷酸多型性」或「SNP」。在一些實施例中，可藉由使用SNP進行高密度基因分型。在一些實施例中，可使用約1,000至5,000,000或更多種SNP。在一些實施例中，高密度基因分型可為基於陣列的。在一些實施例中，可藉由使用定序，諸如高通量定序進行高密度基因分型。

【0193】 在多型性基因座存在兩個、三個或四個替代核苷酸序列之情況下，各核苷酸序列稱為「多型性變異體」或「核酸變異體」。在存在兩種多型性變異體之情況下，例如在來自群體之少數樣品中展現之多型性變異體有時稱作「次要對偶基因」，且更多地展現的多型性變異體有時稱作「主要對偶基因」。多種生物具有各染色體之複本(例如，人類)，且具有兩個主要對偶基因或兩個次要對偶基因之彼等個體通常稱為相對於多型性「同型接合」，且具有一個主要對偶基因及一個次要對偶基因之彼等個體通常稱為相對於多型性「異型接合」。相對於一個對偶基因同型接合之個體有時相比於相對於另一對偶基因異型接合或同型接合之個體傾向於不同表型。

【0194】 在鑑別一或多種藥物基因體學生物標記之基因分析中，來自在相關表型中具有不同值之個體的樣品通常為對偶基因分型及/或基因分型。如本文所使用之術語「對偶基因型」係指用於判定來自病例及對照之合併DNA樣品中之多型性變異體之對偶基因頻率的方法。藉由彙集來自

各組之DNA，計算各組中各基因座之對偶基因頻率。接著將此等對偶基因頻率彼此比較。

【0195】 基因型或多型性變異體可依據「單倍型」表現，如本文中所示，其係指傾向於遺傳在一起之一組DNA變異或多型性。單倍型可指對偶基因之組合或同一染色體上發現之一組SNP。舉例而言，基因內可存在兩種SNP，其中各SNP位置包括胞嘧啶變異及腺嘌呤變異。群體中之某些個體可攜帶具有在各SNP位置處具有帶胞嘧啶之基因的一個對偶基因(異型接合)或兩個對偶基因(同型接合)。由於基因中對應於各SNP之兩個胞嘧啶在此等個體中之一個或兩個對偶基因上共同行進，因此該等個體可表徵為在基因中相對於兩種SNP具有胞嘧啶/胞嘧啶單倍型。

【0196】 如本文所用之術語「樣品」係指自所關注之受試者獲得或源自所關注之受試者的組合物，其含有待例如基於物理、生物化學、化學及/或生理特徵特徵化及/或鑑別的細胞及/或其他分子實體。舉例而言，片語「臨床樣品」或「疾病樣品」及其變化形式係指任何獲自所關注之受試者的樣品，其預期將含有或已知含有待特徵化之細胞及/或分子實體。

【0197】 術語「組織或細胞樣品」係指獲自受試者或患者之組織的類似細胞之集合。組織或細胞樣品之來源可為如來自新鮮、冷凍及/或保藏之器官或組織樣品或生物檢體或抽出物的固體組織；血液或任何血液成分；體液，諸如大腦脊髓液、羊膜液、腹膜液或間質液；來自受試者妊娠或發育的任何時間的細胞。組織樣品亦可為原發性或經培養細胞或細胞株。視情況，組織或細胞樣品係獲自疾病組織/器官。組織樣品可含有自然界中不與組織天然互混之化合物，諸如防腐劑、抗凝劑、緩衝劑、固定劑、營養物、抗生素或其類似物。

【0198】如本文中所用，「血漿(Plasma/blood plasma)」係指胞外流體(細胞外部之所有體液)之血管內流體部分。血漿大部分為水且含有溶解之蛋白質、葡萄糖、凝血因子、礦物離子、激素及二氧化碳(血漿為排泄產物轉運之主要媒介)。血漿藉由使含有抗凝劑之新鮮血液導管在離心機中旋轉，直至血細胞沈降至導管底部來製備。接著，傾倒或抽出血漿。「血清」為無血纖維蛋白原菌或其他凝血因子之血漿(亦即，全血減去細胞及凝血因子兩者)。

【0199】如本文中可互換使用，「聚核苷酸」或「核酸」係指任何長度之核苷酸之聚合物且包括DNA及RNA。核苷酸可為去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾之核苷酸或鹼及/或其類似物或可藉由DNA或RNA聚合酶併入聚合物中之任何受質。聚核苷酸可包含經修飾核苷酸，諸如甲基化核苷酸及其類似物。若存在，則可在聚合物組裝之前或之後賦予對核苷酸結構進行修飾。核苷酸之序列可間雜有非核苷酸組分。聚核苷酸可在聚合之後，諸如藉由與標記組分結合而經進一步修飾。其他類型之修飾包括例如「封端」；用類似物取代天然存在之核苷酸中之一或多者；核苷酸間修飾，諸如(例如)具有不帶電鍵(例如，磷酸甲酯、磷酸三酯、胺基磷酸酯、胺基甲酸酯等)及具有帶電鍵(例如，硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)之彼等修飾；含有諸如(例如)蛋白質(例如，核酸酶、毒素、抗體、信號肽、聚-L-離胺酸等)之附屬部分的彼等修飾；具有嵌入劑(例如，吡啶、補骨脂素等)之彼等修飾；含有螯合劑(例如，金屬、放射性金屬、硼、氧化金屬等)之彼等修飾；含有烷基化劑之彼等修飾；具有修飾鍵(例如， α 變旋異構核酸等)之彼等修飾；以及聚核苷酸之未經修飾形式。此外，一般存在於糖中之任何羥基可例如藉由磷酸酯基、磷酸酯基置換，由標準保護基保護，或經活化以製備

與額外核苷酸之額外連接，或可與固體支撐物結合。5'及3'末端OH可經磷酸化或經1至20個碳原子之胺或有機封端基團部分取代。其他羥基亦可衍生成標準保護基。聚核苷酸亦可含有此項技術中一般已知之類似形式之核糖或去氧核糖，包括例如2'-O-甲基-2'-O-烯丙基、2'-氟-核糖或2'-疊氮基-核糖、碳環糖類似物、 α -變旋異構糖、差向異構糖(諸如阿拉伯糖、木糖或來蘇糖)、嘍喃糖、呋喃糖、景天庚酮糖、非環類似物及無鹼基核苷類似物(諸如甲基核糖苷)。一或多個磷酸二酯鍵可經替代性鍵聯基團置換。此等替代性鍵聯基團包括(但不限於)以下的實施例：其中磷酸酯藉由P(O)S(「硫代酸酯」)、P(S)S(「二硫代酸酯」)、(O)NR₂(「醯胺化物」)、P(O)R、P(O)OR'、CO或CH₂(「甲縮醛」)置換，其中各R或R'獨立地為H或經取代或未經取代之烷基(1-20 C)，視情況含有醚(--O--)鍵、芳基、烯基、環烷基、環烯基或芳醛基。聚核苷酸中並非所有鍵需要一致。前述描述適用於本文所提及之所有聚核苷酸，包括RNA及DNA。

【0200】 如本文所用，「寡核苷酸」一般係指較短，一般而言單股，一般而言合成的聚核苷酸，其一般但不一定小於約200個核苷酸長度。術語「寡核苷酸」與「聚核苷酸」並非相互排斥。以上關於聚核苷酸之描述同樣且完全適用於寡核苷酸。

【0201】 如本文所用之「擴增」一般係指產生所需序列之多個複本的方法。「多個複本」意謂至少2個複本。「複本」不一定意謂與模板序列互補或一致之完美序列。舉例而言，複本可包括核苷酸類似物，諸如去氧肌苷、有意序列改變(諸如經由包含與模板可雜交但不互補之序列之引子引入的序列改變)，及/或在擴增期間發生之序列誤差。

【0202】 如本文所用之術語「陣列」或「微陣列」係指可雜交陣列元

件在基板上之定序配置，可雜交陣列元件係諸如聚核苷酸探針(例如，寡核苷酸)、珠粒或結合試劑(例如，抗體)。基板可為固體基板，諸如玻璃或二氧化矽載片，光纖黏合劑，或半固體基板，諸如硝化纖維素膜。核苷酸序列可為DNA、RNA或其任何置換。

【0203】 如本文中所用，術語「表型」係指個體之間可比較的性狀，諸如病況之存在或不存在、個體間外觀之肉眼可觀測差異、代謝差異、生理差異、生物分子功能差異及其類似者。表型可為定性的或定量的。表型之一實例係對治療，諸如藥物之反應。

【0204】 「反應性」可使用指示對患者益處之任何終點來評估，包括(但不限於)：(1)在一定程度上抑制疾病進展，包括減緩及完全遏制；(2)減少疾病發作及/或症狀之數目；(3)減小病灶大小；(4)抑制(亦即減少、減緩或完全遏止)疾病細胞浸潤至鄰近的周邊器官及/或組織中；(5)抑制(亦即減少、減緩或完全遏止)疾病擴散；(6)在一定程度上緩解與病症相關之一或多種症狀；(7)增加治療後無疾病呈現之時長；(8)降低治療後之給定時間點的死亡率；及/或(9)在治療後不具有副作用。亦可使用指示對患者之副作用及/或毒性之任何終點來評估反應性。

【0205】 「治療(Treating/treatment)」或「緩解」係指治療性治療，其中若未治癒靶向病理性病況或病症或防止病況復發，則減緩(減輕)目標。若在接受治療量之治療劑之後，受試者展示特定疾病之一或多種病徵及症狀之可觀測的及/或可量測的減少或消失，則成功「治療」受試者。

【0206】 術語「預測」或「預後」在本文中用於指患者將對藥物或藥物集合有利地或不利地反應的可能性。在一個實施例中，預測係關於彼等反應之程度。在一個實施例中，預測係關於在治療(例如，用特定治療劑治

療)後，患者是否將存活或改善，且持續某一時間段無疾病復發，及/或此等事件之機率。本發明之預測性方法可藉由針對任何特定患者選擇最適當的治療模式而在臨床上用於制定治療決策。若患者可能對治療方案(諸如給定治療方案，包括例如投與給定治療劑或組合、手術干預、類固醇治療等)順利地反應，則本發明之預測性方法為有價值的預測手段。

【0207】 如本文中所使用，術語「輸出」係指由電腦演算法產生之值或分數。輸出可基於使用本文所揭示之生物標記之分析結果作為對電腦演算法之輸入來產生。「輸出」可為定量的或定性的，且可用於在伴隨診斷測試中判定受試者對治療之可能的反應。

【0208】 應理解，本文所描述之本發明之態樣及實施例包括「由」態樣及實施例「組成」及/或「基本上由」態樣及實施例「組成」。

【0209】 本發明之其他目標、優點及特徵將自以下結合附圖之說明書而變得顯而易見。

C. 用於預測DB104反應性之生物標記

【0210】 在一些實施例中，本發明描述與三重再吸收抑制劑(諸如DB104)之活性相關的新穎基因體生物標記。此等生物標記可用於鑑別最有可能受益於DB104治療或經受來自DB104治療之不良作用的患者。

【0211】 一般而言，經分離之含SNP之核酸分子包含本發明所揭示之一或多種SNP位點，其中在SNP位點任一側上側接核苷酸序列。側接序列可包括與SNP位點天然地相關之核苷酸殘基及/或異源核苷酸序列。較佳地側接序列在SNP位點任一側上多達約500、300、100、60、50、30、25、20、15、10、8或4個核苷酸(或之間的任何其他長度)，或與全長基因或整個蛋白質編碼序列(或其任何部分，諸如外顯子)一樣長。

【0212】 在一個態樣中，本發明之生物標記為表1中提供之生物標記(表1A至1E)及與其處於連鎖不平衡之其他生物標記：

rs12217173 (SEQID NO:51)中間側接序列：

TTCTTTTTGTCGCGGTTTAAGCCCATTTTCTATTGTGCTAACCTCAGCAA

AAAAGGACATCAGCTAGTTACCATTCTCCTCATGATTAAACTAATTAAG

[A/G]

CATCCTTCCATCTCTGTCATTAGAAGCACATGCAAATGGGCATGTTTCCT

TAATTTCTGATTCTAAATTGAGAAAAGTATAAAGAAGCAATTCTGGGCTT

在一些實施例中，本發明包括個別生物標記及生物標記集。在一些實施例中，本發明亦包括與生物標記有高相關性之其他生物標記(例如，SNP)，且其亦可用於預測患者之DB104反應。舉例而言，彼等SNP與表1中提供之SNP處於連鎖不平衡(表1A至1E)。額外預測SNP可能存在於與表1(表1A至1E)中所列之SNP相關的基因有關的基因上。處於連鎖不平衡之SNP可發現於各種公共資料庫中，例如HapMap。

【0213】 在一些實施例中，連鎖不平衡(LD)係指以大於給定群體中各對偶基因出現之單獨頻率所預期之頻率處於兩個或更多個不同SNP位點處的對偶基因(例如，替代性核苷酸)的共遺傳。單獨遺傳之兩個對偶基因同現之預期頻率係第一對偶基因之頻率乘以第二對偶基因之頻率。據稱以預期頻率同現之對偶基因處於「連鎖平衡」。相反，LD係指兩個或更多個不同SNP位點處對偶基因之間的任何非隨機基因相關性，其一般歸因於兩個基因座沿染色體之物理接近性。參見例如，U.S. 2008/0299125。

【0214】 在一些實施例中，當在給定染色體上兩個或更多個SNP位點與彼此緊密物理接近時可出現LD，且因此，此等SNP位點處之對偶基因將傾向於持續多代保持不分離，其結果係一個SNP位點處之特定核苷酸(對偶基因)將展示與位於鄰近位置之不同SNP位點處的特定核苷酸(對偶基因)的

非隨機相關性。因此，對該等SNP位點中之一者進行基因分型將得到與對處於LD之其他SNP位點進行基因分型幾乎相同的資訊。參見例如，U.S. 2008/0299125。

【0215】 在一些實施例中，出於診斷目的，若發現特定SNP位點適用於診斷，則熟習此項技術者將認識到與此SNP位點處於LD之其他SNP位點將亦適用於診斷病況。在兩種或更多種SNP之間可遇到各種LD度，其結果係一些SNP比其他SNP更緊密相關(亦即成更強的LD)。此外，LD沿染色體延伸之物理距離在基因體之不同區之間不同，且因此對於LD出現所必需之兩個或更多個SNP位點之間的物理間隔度在基因體的不同區之間可不同。參見例如，U.S. 2008/0299125。

D. 生物標記之應用

【0216】 由本文所描述之基因體學生物標記產生的資訊可用於判定用於患有諸如抑鬱症之CNS病症之個體的適當劑量及/或治療方案。當應用於給藥或藥物選擇時，此知識可避免不良反應或治療失效，且因此在投與諸如DB104之治療性組合物時增強治療效率。

【0217】 本文揭示之生物標記及其相關SNP或基因亦可用於預測患者對治療除嚴重抑鬱症(MDD)以外之其他疾病或病況的反應。此等疾病包括(但不限於) MDD亞型，例如具有精神病性特徵之嚴重抑鬱及/或產前或後發作之抑鬱；創傷後應激障礙(PTSD)；躁鬱症；強迫症(OCD)；飲食障礙；注意力缺陷過動症(ADHD)；睡眠障礙(包括嗜睡症)；物質使用障礙；妥瑞氏症(TS)；精神分裂症；癲癇症；偏頭痛；泛自閉症障礙；阿茲海默氏症；帕金森氏症；杭丁頓氏症；及其他精神及神經病症。

【0218】 藥物基因體學涉及根據受試者之基因型調適對受試者之治

療，此係因為特定治療方案視受試者之基因型而定可發揮不同作用。舉例而言，根據預後測試之結果，臨床醫生或醫師可將切合的資訊及預防性或治療性治療靶向將藉由該資訊或治療受益的受試者，且避免將此類資訊及治療引入至將不會受益的受試者(例如，治療不具有治療性作用及/或個體經歷不良副作用)。使用本文所描述之方法由藥物基因體學生物標記產生的資訊可用於判定適用於個體之劑量及治療方案。當應用於給藥或藥物選擇時，此知識可避免不良反應或治療失效且因此提高在投與治療性組合物時之治療效率。在一些實施例中，藥物基因體學生物標記可用於研發伴隨診斷測試。

【0219】 因此，在另一態樣中，本發明提供一種使用本文揭示之生物標記的伴隨診斷測試。舉例而言，在一個實施例中，當判定是否向受試者投與醫藥組合物時，醫師或臨床醫生可考慮應用使用本文所描述之方法在生物標記中獲得的知識。在另一實施例中，當測定投與患者之治療之劑量(例如，每次治療的量)或治療頻率時，醫師或臨床醫生可考慮應用此類知識。

【0220】 本發明提供用於評估或輔助評估受試者對治療之反應的方法。本發明亦提供用於預測反應或監測受試者中之治療/對治療之反應的方法。本發明提供用於針對治療選擇受試者及治療該受試者之方法。在一些實施例中，該等方法包含評估獲自受試者之樣品中的一或多種藥物基因體學生物標記；及基於該一或多種藥物基因體學生物標記之基因型來預測、評估或輔助評估受試者對治療之反應。

【0221】 以下為藥物基因體學實施例之實例。特定治療方案可視受試者之基因型而定而發揮不同作用。在候選治療展現與主要對偶基因之顯

著相互作用及與次要對偶基因之相對弱的相互作用(例如，相互作用之數量級或更大的差異)的情況下，此治療通常將不會投與針對次要對偶基因基因分型為同型接合的受試者，且有時不會投與針對次要對偶基因基因分型為異型接合的受試者。在另一實例中，在投與針對主要對偶基因為同型接合之受試者時候選治療並不顯著具有毒性，但在投與針對次要對偶基因為異型接合或同型接合之受試者時相對具有毒性的情況下，候選治療通常不投與相對於次要對偶基因基因分型為異型接合或同型接合之受試者。

【0222】 本文所描述之方法適用於預防、緩解或治療諸如CNS疾病、代謝障礙、心血管疾病、癌症等之病況的藥物基因體學方法。舉例而言，可對來自個體之核酸樣品進行本文所描述之預後測試。

【0223】 在某些實施例中，治療方案特異性開處及/或投與至基於藉由本文所描述之方法評估之個體對治療方案作出反應之可能性將最大程度受益於該治療方案的個體。因此，提供用於鑑別具有對治療方案作出反應的較高可能性的受試者，且接著將此類治療方案開處至鑑別為具有較高反應可能性的個體的方法。因此，某些實施例係關於一種用於治療受試者之方法，其包含：在來自受試者之核酸樣品中偵測是否存在與在本文所闡述之核苷酸序列中對治療方案之反應性相關的藥物基因體學生物標記，且在核苷酸序列中偵測到存在與對治療方案之反應性相關的藥物基因體學生物標記的情況下，向自其得到樣品的受試者開處或投與治療方案。

【0224】 治療有時為預防性的(例如，開處或投與以減小疾病病況出現或進展之機率)，有時為治療性的，且有時延緩、緩解或停止疾病病況之進展。可開處及/或投與用於緩解或預防病症出現之任何已知預防性或治療性治療。

【0225】 藥物基因體學方法亦可用於分析及預測對藥物之反應。舉例而言，若藥物基因體學分析指示個體將對用特定藥物治療積極地反應的可能性，則可向該個體投與藥物。相反，若分析指示個體可能對用特定藥物之治療不利地反應，則可開處替代治療過程。可在背景研究中預測對治療性治療之反應，其中對以下群體中之任一者中之受試者進行基因分型：對治療方案有利地反應的群體、對治療方案無顯著反應的群體及對治療方案不利地反應(例如，展現一或多種副作用)的群體。提供此等群體作為實例且可分析其他群體及亞群。基於此等分析之結果，對受試者基因分型以預測他或她是否將對治療方案有利地反應、對治療方案無顯著反應或對治療方案不利地反應。

【0226】 用於預測、評估或輔助評估之比較及/或計算可以適於待裁決之藥物基因體學生物標記之量測值及/或參考值的類型的任何便利方式進行。比較或計算之方法可為手動的或其可為自動的(諸如藉由機器，包括基於電腦之機器)。如熟習此項技術者將清楚，對於藥物基因體學生物標記可採取複製基因分型。

【0227】 本發明亦提供使用本文揭示之伴隨診斷測試預後受試者對治療之反應的方法。本文所描述之測試亦適用於臨床藥物試驗。在一些實施例中，藥物基因體學生物標記可用於針對臨床試驗分級或選擇受試者群體。在一些實施例中，藥物基因體學生物標記可用於分級對治療可展現毒性反應之個體與將不會展現毒性反應的個體。在其他實施例中，藥物基因體學生物標記可用於分別將為不反應者之彼等與將為反應者之彼等。本文所描述之藥物基因體學生物標記可用於基於藥物基因體學之設計中及管理臨床試驗之進行。

【0228】 因此，另一實施例為一種選擇用於包括於治療或藥物之臨床試驗中之個體的方法，其包含以下步驟：**(a)**自個體獲得核酸樣品；**(b)**判定核酸樣品中與對治療或藥物之積極反應相關的多型性變異之身分，或與對治療或藥物之陰性反應相關的至少一種多型性變異之身分，及**(c)**若核酸樣品含有與對治療或藥物之陽性反應相關的該多型性變異，或若核酸樣品缺乏與對治療或藥物之負面反應相關的該多型性變異，則在臨床試驗中包括該個體。另外，本文所描述之用於選擇用於包括於治療或藥物之臨床試驗中之個體的方法涵蓋具有本發明中所描述的任何其他侷限性的方法，或之後單獨指定或呈任何組合的方法。包括步驟**(c)**視情況包含：若核酸樣品含有與對治療或藥物之積極反應相關的多型性變異，且核酸樣品缺乏與對治療或藥物之負面反應相關的該雙對偶基因標記，則向個體投與藥物或治療。

E. 其他生物標記或藥物目標

【0229】 亦提供一種用於鑑別接近本文揭示之生物標記之多型性變異體的方法。在一些實施例中，所鑑別之接近的多型性變異體有時為公開揭示的多型性變異體，其例如有時在公開可用之資料庫中公開。在其他實施例中，所鑑別之多型性變異體並非公開揭示，且係使用已知方法發現，該已知方法包括但不限於在一組核樣品中定序圍繞所鑑別之藥物基因體學生物標記的區。因此，使用此方法鑑別接近生物標記之多種多型性變異體。

【0230】 接近的多型性變異體通常在圍繞生物標記之區中鑑別。在某些實施例中，此圍繞區係位於生物標記側方約50 kb (例如，第一多型性變異體之約50 kb 5'及第一多型性變異體之約50 kb 3')，及該區有時包含較短側接序列，諸如生物標記之約40 kb、約30 kb、約25 kb、約20 kb、約15

kb、約10 kb、約7 kb、約5 kb或約2 kb 5'及3'之側接序列。在其他實施例中，該區由較長側接序列構成，諸如生物標記(ref)之約75 kb、約150 kb、約300 kb、約600 kb、約1,200 kb、約2,000 kb、約4,000 kb、約或約10,000 kb 5'及3'之側接序列。

【0231】 在某些實施例中，多型性變異體經反覆鑑別。舉例而言，使用上文所描述之方法鑑別第一接近的多型性變異體，且接著鑑別另一種與第一接近的多型性變異體接近的多型性變異體(例如，經公開揭示或發現)，且判定一或多種與第一接近的多型性變異體接近的其他多型性變異體是否存在關聯。

【0232】 本文所描述之方法適用於鑑別或發現可用於進一步表徵與病況、疾病或病症相關之基因、區或基因座的其他多型性變異體。舉例而言，來自額外多型性變異體之對偶基因分型或基因分型資料可用於鑑別功能性突變或連鎖不平衡之區。在某些實施例中，經鑑別或發現位於包含生物標記之區內的多型性變異體經基因分型，且可判定彼等多型性變異體是否與生物標記處於連鎖不平衡。與生物標記處於連鎖不平衡之區的大小亦可使用此等基因分型方法評估。因此，本發明提供用於判定多型性變異體是否與生物標記處於連鎖不平衡之方法，且此類資訊可用於本文所描述之預後/診斷方法。

【0233】 另外，可鑑別與生物標記接近之基因，且分析其功能。具有直接或間接與相關表型相關之功能之基因，或在同一細胞路徑中之其他基因可為用於進一步分析相關表型的靶向物，且可鑑別新的生物標記。

【0234】 本發明進一步提供使用本文揭示之生物標記研發新穎治療劑及/或鑑別新穎藥物目標之方法。在一些實施例中，生物標記及其相關

SNP或基因可獲得對基本生物路徑或所研究表型之基本機制的洞察，表型係諸如功效、不良作用或其他終點。

F. 試劑及套組

【0235】 本發明涵蓋製備根據本發明供使用之套組、晶片、裝置或分析。此類分析、晶片、裝置或套組可包含用於偵測SNP (表1所描述之此類SNP)之遺傳標誌的複數個引子或探針。此類方法可包括受試者可使用之儀器及說明書，以在無健康護理提供者幫助的情況下獲得樣品，例如頰內細胞或血液之樣品。

【0236】 本發明亦涵蓋研發電腦演算法，其將使由基因體生物標記之量測產生之測試結果轉化成分數，該分數將用於判定個體是否應接受本發明之治療，諸如DB104治療。

【0237】 可研發基於上文所描述之生物標記的診斷套組，且其可用於預測個體對於對應藥物之反應。此類測試套組可包括受試者可使用之裝置及說明書，以在無健康護理提供者幫助的情況下獲得樣品，例如頰內細胞或血液之樣品。

【0238】 為用於上文所描述或提出之應用中，本發明亦提供套組或製品。此類套組可包含至少一種對本文所描述之生物標記進行基因分型具有特異性的試劑，且可進一步包括用於進行本文所描述之方法的說明書。

【0239】 在一些實施例中，本發明提供包含引子及引子對之組合物及套組，其允許本發明之聚核苷酸或其任何特異性部分，及選擇性或特異性雜交至本發明之核酸分子或其任何部分的探針特異性擴增。可用可偵測標記來標記探針，諸如(例如)放射性同位素、螢光化合物、生物發光化合物、化學發光化合物、金屬螯合劑或酶。此類探針及引子可用於偵測樣品

中聚核苷酸之存在，且作為用於偵測表現由聚核苷酸編碼之蛋白質之細胞的工具。如熟習此項技術者將理解，可基於本發明提供之序列製備多種不同引子及探針且有效地使用，以擴增、選殖及/或判定基因體DNA之存在及/或含量。

【0240】 在一些實施例中，套組可包含用於偵測多肽存在之試劑。此類試劑可為抗體或特異性結合於多肽之其他結合分子。在一些實施例中，此類抗體或結合分子可能夠由於多型性區分多肽之結構變異，且因此可用於基因分型。可用可偵測標記，諸如(例如)放射性同位素、螢光化合物、生物發光化合物、化學發光化合物、金屬螯合劑或酶來標記抗體或結合分子。用於執行結合分析(諸如ELISA)之其他試劑可包括於套組中。

【0241】 在一些實施例中，套組包含用於對至少一種、至少兩種、至少三種、至少五種、至少十種或更多種生物標記進行基因分型之試劑。在一些實施例中，套組可進一步包含表面或基板(諸如微陣列)以捕捉用於偵測所擴增核酸之探針。

【0242】 套組可進一步包含經分區之載體工具，以緊密限制容納一或多個容器工具，諸如小瓶、管及其類似物，容器工具中之每一者包含用於該方法之獨立元件中之一者。舉例而言，容器工具中之一者可包含作為可偵測標記或可為可偵測標記之探針。此類探針可為對生物標記具有特異性之聚核苷酸。在套組利用核酸雜交來偵測目標核酸時，套組亦可具有含有用於擴增目標核酸序列之核苷酸的容器，及/或包含報導子-工具之容器，該等報導子-工具係諸如生物素結合蛋白，諸如抗生素蛋白或抗生蛋白鏈菌素，結合至報導子分子，諸如酶、螢光或放射性同位素標籤。

【0243】 本發明之套組將通常包含上文所描述之容器及一或多個包

含出於商業及使用者觀點合乎需要之材料的其他容器，該等材料包括緩衝液、稀釋劑、過濾器、針、注射器及具有使用說明書之包裝插頁。容器上可存在標籤以指示組合物係用於特定療法或非治療性應用，且亦可指示用於活體內或活體外用途(諸如上文所描述之彼等)之說明。

【0244】 套組可進一步包含一組用於製備組織或細胞樣品及自樣品製備核酸(諸如基因體DNA)之說明書及材料。

【0245】 本發明提供多種適用於執行本發明之方法的組合物，其可用於套組中。舉例而言，本發明提供可用於此類方法中之表面，諸如陣列。在一些實施例中，本發明之陣列包含適用於偵測本發明之藥物基因體學生物標記之個別核酸分子或核酸分子集合。舉例而言，本發明之陣列可包含一系列分開置放之個別核酸寡核苷酸或核酸寡核苷酸組合之集合，其可雜交至包含目標核酸之樣品，因而此類雜交係本發明之藥物基因體學生物標記之基因型之指示。

【0246】 在此項技術中已熟知若干用於將核酸附接至諸如玻璃載片之固體基板的技術。一種方法係將含有能夠附接至固體基板之部分(諸如胺基、胺基衍生物或另一種具有正電荷之基團)的經改質鹼或類似物併入至所合成的核酸分子中。所合成產物接著與固體基板(諸如玻璃載片)接觸，該固體基板塗佈有醛或另一種將與所擴增產物上之反應性基團形成共價鍵聯的反應性基團，且該擴增產物變得共價連接至玻璃載片。此項技術中亦已知其他方法，諸如使用胺基丙基二氧化矽表面化學之方法，如揭示於全球資訊網 cmt.corning.com 及 cmgm.stanford.edu/pbrown1。

【0247】 使用此項技術中已知之方法亦有可能將基團附接至寡核苷酸，該等基團可隨後轉化為反應性基團。對寡核苷酸之核苷酸之任何附接

將變成寡核苷酸之部分，其可接著附接至微陣列之固體表面。視需要及/或由所用技術准許，在附接至固體基板之前或之後可進一步修飾所擴增核酸，諸如藉由裂解成片段或藉由附接可偵測標籤。

SNP序列ID：

rs12219340 SEQID NO:1 chr10:62092193
 AAAATAGGACACAATTTCTTTTTAGAAGCTCACCTCATATCAAGTACATATTCTAATGCAAAGTATGAA
 TTTTACAAAAGGGCTGAGTATGTAGGTGTTGG
 C > T
 GCCACTGTTCTGATGTTAGCACCCAGCACTTATTTTTCTAACTTTTAGAAAAATGTTTACTAATTTCTG
 CCAGTTGCACCCCTTTGTAGTCACCTCCCAG

rs4612751 SEQID NO:2 chr10:62092917
 TTTAATCTTTTTATTTTGATAAAGAACTATAAAATGGGACATATGGATATACATCTAAAGTCTCCAAATT
 TCCATAGTGTGTTTTTGTAGCATCTTTTTA
 T > G
 TATTATTATACTTTAAGTTCTGAGATACATGTGCAGAATGTGCAGGTTGTTACATAGGTATACACGTG
 TCATGGTGGTTTGTGCACCCATCAACCCGTC

rs10994306 SEQID NO:3 chr10:62097576
 GTAGGTGCTAAGGCATACCACAAATGAATAAAGCAAGATATTCCTGACTTCACAGTTTTATAAACAT
 AGGTTAACAAGTAATTCCTTACTCACACAT
 C > T
 CTGGTGAGTGCTATAGTAGAAAAATATATTATTGGAGTACCATATTAGGAAAAAGCATTTTGTATATG
 ACTGGCCAGTGAAGAAGCATTGAATTTATCCC

rs7083556 SEQID NO:4 chr10:62121387
 TTGAAAATATTTTCATCAATGTATTATCCACTTGTATTTTCATATAGTTCAGTCACTTTATTCAGTAAGAA
 AGGAACTGGCAGGAGTTTGTAGTCAGGGAT
 A > T
 TCATTCATTGTAGTGGAACAAGGTATGGGGGAAGTGGAAAGAGATGTAGTCCAAGAAATATTCTGAGG
 ATTATTATTTACAATATATTCCTAGTTATAGTT

rs12572120 SEQID NO:5 chr10:62088304
 TTAAATAAAGGATTATATCTCTATGGTGGGAATGTAAGTGCAGGCATTAAATCAATGTTTATGTACCTCT
 ACACAAATAAAGTAACTAGAAAATCTAGAAGAAAT
 G > T
 GATAAATTCCTGGACACATACACCCTCCCAAGACTAAACCAGGAAGAAGTCCAATCCCTGAATGGAC
 CAATAACAAGTTCTGAAATTGAGGCAGTAATTA

rs10821741 SEQID NO:6 chr10:62115503
 ACCATGAAGTGCTCGCTCACCTCCACGGTCATAGTGCAATATTCCTTTGTTTGTGCGATTATAAGGTG
 CACTTCAAACCTTCCCCAACATCTCCCTCCAGG
 C > G
 TCCTTTTCTTAATGTGCCTACAATTAGTCAGTCGTATTTTGCCACCTCACAACTTTAAACAAAGTTCTA
 CATTTACAGACACAAGTGGAAAAATGAGGCCA

rs35050621 SEQID NO:7 chr10:62098778
 TGTCTCCAAATAAATAGGAGCCGATTTGGGTCTGGAAGCCATGAAGTCTTGGGGAGAGCTTCACA
 GATGTTTGGTGGGTTTCCAAAGACAATTAGCATA
 - > A
 TACTCCAAGAGTGGAGTGAAATAGAATGTGTGCTTGTTCCTTTCTTTGTTAGTACCAAATAGATTT
 GTGTTTATTTGATAGAAAAAAAATTCTAGC

* 缺失/插入變異

rs10821738 SEQID NO:8 chr10:62109449

AGAGACTCAAATAACTCAAATTCCTTTGGCTACGAATAACTCTATTTATCTGCAAAAAGCCACATGAA
CCCTAATTCTTTCTAAGCACAAAGAAACAGAG

G > A

AGAGGATATATAAATAGTAGCAATCATTGGAACAAAAGTTGAAATGAGGGTAGAAATAGAGACTCCC
ACCCTCTGTTCTCCCTTCTAATAGGCACAAATA

rs10821739 SEQID NO:9 chr10:62109643

ACAAATATTCATGGAAGAATAAGAACTTCAGAGCAACATGGGTCTCTGGACAAGTCATAATTTTTAG
AAGTGAGTGGAGACTTAGAGGGAACAGTAAGA

C > T

AAGAAAATAGCAGGGAAAGACCATAAAGTAACGGACTTGTCTAGTTAATAAGCATTTCCTGGAAAT
GAATGGAATAGGATACAATGGTGAGAATACACA

rs10821740 SEQID NO:10 chr10:62113686

CAATTCTCTTAGGATCCCCAGGGAGATCCCAGCCTGTTAATTTTCCCCAGTAGTTGTCAGCAGGCA
GGGCCAGCAGAGCTACGTGCATTGTTATCAGCT

C > T

AGCCTGTGACCAGGCACGAAATGGCTGTGCTTGGCTTGCGCATCTCCATATCCACGTGCAGTCCAT
GATGTCATGGAGGCCGTGTTGCCTCCTGCACAGC

rs12775352 SEQID NO:11 chr10:62085590

AAGACCTAAAGCAGAAACATCATTTGACCCAGCAATCCCATTACTGGGTATATACCCAAAGGAGTAT
AAATCATCCTTTTATAAAGACACATGCACACAT

A > C

CGTTCTTTGCAGCACCAGTCACAATAACAAAGACATGGAATCAACCTAAATGCCCATCAATGATAGA
CCGAATAAAGAAAATGTGGTACATATACACCAT

rs10994312 SEQID NO:12 chr10:62122704
AACCAGGTGGATTCACAGAGAAAACTCTGTCTGAGGAATTTGGGAAAGGCTTTACCCGGGGACAT
TAGAGCTGGTCTGGAGAGTAGATAGGGTGGGCT
A > C
TCCTGGACATAGATGACTTGTCTCTGTTCCATTGGATATCCCAAGCCGTTTTCTTTGCTACC
CTTCCAGCAGAAATGCCAACTACTTACTTTT

rs10994313 SEQID NO:13 chr10:62122781
CTGGAGAGTAGATAGGGTGGGCTATCCTGGACATAGATGACTTGTCTCTGTTCCATTGGATAT
TCCCAAGCCGTTTTCTTTGCTACCCTTTCCAG
C > G
AGAAATGCCAACTACTTACTTTTCCAGTCTCCCTTGCAGCTGGGGTTGCGGCGGGCGGGCGGGGG
AGGGGGGCGGGGGGCGCAATACAACATGCAGTTCT

rs12781371 SEQID NO:14 chr10:62085918
AAGTGGGAGCTAAATAAAGAGAACACATAGGCACAGAGAGGGGAACAACAGACACTGGGGCCTTTT
GGAGGGTGGAGGGTGGGAGGAGAGAGAGGATCTG
G > C
AAAAACCACCAATGGGTACTAGGTTTAATACCTGGGTGATGAAATAATCTGTATAACAAACCCCATG
ACACAAGTTTACATATATAACACACCTGCACG

rs7902423 SEQID NO:15 chr10:62123689
GCATATAATGTCCTTTCTAAATCCCTTTTCTTATAGAAAAACATCGTAAGTTTTTATAAAAAGATAGGA
TTAATTTATTTTAAGCTAACAACAAAGGTG
T > C
TACCAGCCCCTGTAGTTAAAAAGAGGAAGGAGAAGTGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAACTTTA
AGAGAAAACAGGCCGGGCTCAGTGGCTCAA

rs7917429 SEQID NO:16 chr10:62123720
TATAGAAAAACATCGTAAGTTTTTATAAAAAGATAGGATTAATTTATTTTAAAGCTAACAACAAAGGTG
TTACCAGCCCCTGTAGTTAAAAAGAGGAA
G > A
GAGAAGTGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAACTTTAAGAGAAAACAGGCCGGGCTCAGTGGCTCAA
GCCTGTAATCCAGCACTTTTCGGAGGCTGAG

rs7917540 SEQID NO:17 chr10:62123774
CTAACAACAAAGGTGTTACCAGCCCCTGTAGTTAAAAAGAGGAAGGAGAAGTGTTTTTTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTAACTTTAAGAGAAAACAGGCC
G > A
GGCTCAGTGGCTCAAGCCTGTAATCCAGCACTTTTCGGAGGCTGAGGCCGGGCAGATCACTGAAGG
TCAGGAGTTCCTGACCAGCCTGGCCAACATGGTGA

rs10994319 SEQID NO:18 chr10:62130265
ATTTTTTAAAAATCGCTATGAATAGCATTGAAAAATTAATTTAAAAAGAAAAATATATAAAAATCACTA
TTCAAATATTGCTCTCAAAGTAGAAGAATG
C > T
ATAAAACATGACACTGTTTTGAAGGCCCTATCATGAATCCAACAAATACTTACAGCGCAGTAAATGG
GAGAACACAATTATAACATCACAGTTCTTATC

rs1824405 SEQID NO:19 chr10:62130662
TCAGCATTTGTGAGCTAGCTCTGAAAACCTCAAGCTAAACATCAACCTGAGATAACATTTCTTACTTTG
CAAACATACTGTTAATAGTTGAAAGTAATAGG
G > A
GAAATCGGGAGGAAAGGAGGGGGCATAACCTAAATAAGTGAAACCAATCCCTGTGCATTCCATTC
TCAATACAAGGTATCACCACATATTGGTTACAGA

rs1010556 SEQID NO:20 chr10:62133503
TCACAGATGGAAGGCAAGGTCACGGAAGGCAAGCAAGGCTGAGATGGTTTTAGAGACAGGTGGCA
TGGAGGATCTCTCCCTTGCTTTACAATTTGCCCA
C > T
CACACTCCATGAATTCTAATATGCTCTTGGAGTGAGGGATATAGCCGTCCTTGTCTAGCACTGAAA
GTGGAATCCTGGGAAACCTTTTCAGTCCTGGGCA

rs10994326 SEQID NO:21 chr10:62158385
ATACCCATGAAAATTTGTCTCTGGATTTGAACATGATCACTGACATTTTCAGTGATGGAAAACGTAT
GTTGCTATGTACATTTTCTATACCATGTCCAC
A > G
CAGATAACGTTTCTTTAATTCACCTCATTTAACAAATATTTATTGGGTACCTTCTTTAATGAAGCAGCAT
AATCCAAACATTATTTAAGACACCCAAACTC

rs10821747 SEQID NO:22 chr10:62152721
TGGTTGCAGTGAGCTGAGATCACCCACTGCACTCCAGTCTGGGTGACAGAGCAAGGCTCTGTCCC
TTGGCTCCCCACTCCCTCCCCCAAAAAAGAAAA
A > G
AAAGCTAAGGACAAAATTCTTAAGTGACTTCCCTTTCTCAAGAAAAAAGAAAAATCTGTTCTTGTT
TTATAAAAGTCCCAGGTACAAGAATTCCTAA

rs12764333 SEQID NO:23 chr10:62175060
GTCTGGCCTGGAGCTACTGAAAATCCTGCCTACAAGGACTTGTGGAAGGAGCATCATGCCTCCGTT
ATTCCCAGAGGCCGAGGGAGGAAAATGAGCAGAC
C > T
AGCCTGTGTTTTTGGGAAGGAACTCCTAAAACTACAATCATTAGAGGCAGCCTGGATCATCTGCA
AAACGTAAAAAGAACCTTTAAATTCCTCTTAA

rs1459729 SEQID NO:24 chr10:62122754
CTTTACCCGGGGACATTAGAGCTGGTCTGGAGAGTAGATAGGGTGGGCTATCCTGGACATAGATG
ACTTGTCTCTGTTTCATCCATTGGATATCCCAA
G > A
CCGTTTTCTTTTGCTACCCTTTCCAGCAGAAATGCCAACTACTTACTTTTCCAGTCTCCCTTGCAGCT
GGGGTTGCGGCGGGCGGGCGGGGGAGGGGGG

rs10994331 SEQID NO:25 chr10:62171445
CCTCTGTGCCCTCTCACCAACCCTGTAGAAGTAGGAATAGAAATGAATTAAGCAGCACCACAGTGG
ACTAGAGAAGGGCCAGACTCCAGGACCAGACT
G > T
CCTGGATATGAATCCCAGCATGGTCACTTAGGAAAATAACCTTAGATAAGTGACCCCATCTGCC
TGTGCCTCAGTTCCACATTTCTAAAGTGAGA

rs10994332 SEQID NO:26 chr10:62171600
GACCCCATCTGCCTGTGCCTCAGTTTCCACATTTCTAAAGTGTAGAAATGAGGATATAGAAGAAAGT
ACTCATGAGATTTTGAATGAAAGAGTATTTAT
A > G
AAGTGCTTAATCCAGTAAGTACTATATAAAAATAAGGAGTCAAATTTAAAAAATTAGAAGACAGCCA
GGGCAATTAATCCCAGCTGCATACTGCCTAGT

rs7100501 SEQID NO:27 chr10:62170830
CCTCTCCCATCCAATCTTTATCCCTCTCCTTTCTTTCTTCTCCTGGCTTTTGACCCAGCTACCAAG
GATCCACTGGGGAACTCCAAGGAACTGGTGG
A > G
TAATGGAGCCCCAAGCTGGAAGGCGCTTGGTTTCCAAATAACTGCAGCCTCTACACCAAGCCACATT
GGACTGTGACGTGAACCAGAAACAACTTTTAT

rs3851251 SEQID NO:28 chr10:62130429

AATGGGAGAACACAATTATAACATCACAGTTCTTATCACAAAGATTGCCATAGTCTAGATCTGAGAAG
GCTTTTAATTAGTATTTCTAACATTTATCATG
C > T
CCAGTGAATGACAGCTTAGACAAAAATCAGTGGCTTCAACACTTCTCAAAATTATTTCAGTAATTATTC
TCCAGGTTTCTAATTCATCAGCTTGGTAGATT

rs7072841 SEQID NO:29 chr10:62131838
GTGAGGCATAAGGTAATGGGAAATACTACAATGGAAAACACAGACGATAGAATATTAGAGGGAAAAA
GCTTTACATCTTTATAATTCTACACTTTACCG
C > T
TGTTTATAAATGTTGCAGTATATCCACAAATCAGTTAAATTCATATATTTCAAAGCCAACCAAGAGATA
AAACTAAAAGTTAAAGAGGAAGAAAAAATT

rs1459728 SEQID NO:30 chr10:62132129
TTACCAATTGTGGCAACAACACTGTGGATGTACTACATCAATATATTATGATCTAGACAATCCACACATG
AAATAGTGTCAATTCTAGTTATCTCATGATGG
C > T
TAAGAGAGGATTTAAGGGGTATCACGATTCTCTGTCTTATGAAGACCAGCTAAAGAAACAGGGAGCG
TTTAACTTGAAGAGAAGCAGCAGCACCAACATA

rs1380455 SEQID NO:31 chr10:62132820
ATAAAAATAGAGGCATGATCAGTAGATTTTTTAAACCAGTATTTATTGTAAAGCAATTTGAAATCAT
GTTTGTCTATCCATCATATGAATTTGAGTA
A > C
AAAGTGATCCTCTTGCACATGCAATATTTTAGTTACATAACTTTGTAGCATCCCCATCATTTTCTAAT
AAAACAATGGTGGGCTTTCTCTGACTGGGAC

rs1380454 SEQID NO:32 chr10:62133051
AAGTAGTAATGTTCTTTATGTCTATTTATGTCCAATATCTCATCGGGTAGAAGGTGGCCAGGCCAGG
GGCCTCTTGTGTGGGGAGAAGATTTAAATGTCC
G > A
TCCCTTGGCTAAGGCAGTATAGGCAGGGGAAAGTCAAAGTTGAAATAATCAAATAAGAATGCAAA
TGAATAAGAAACAAGATCCTGGGAGTTGAAGAG

rs10821744 SEQID NO:33 chr10:62127894
TTTCATTGTATACTCCACGTGTTGCAATAATGAAATACAAGTAGCCCTGTATCCTAGAATTGTGTATCT
CACTGCATTGTTTCAGTTTATTACAACCTTGC
C > T
TCTGAAATTTATTTATCAAGAAGAGCACATTAACATAAAAGAAGGGAAGAGAAAATCTCTAGGGGCAAT
ACATGATGCTATACACTAGTGCATGTACACAC

rs4147263 SEQID NO:34 chr10:62137665
TTTCTAAGCCTTGATTTCTCATCAGCAAAATGCGAATAATGTCACCTTACTCAGAGGGTTTCATTTAA
CTGTTATGTGAGACAACAATGTTTGACACCTA
C > T
CAATTATTTTTATCGTAAATTGAACCTAACTTTTGCTAGCAGGTTTCCTATCAATCCAACTGAGGTTT
GCTAGCAAAGTCTAAAAGCATCTGTTTTGT

rs1459727 SEQID NO:35 chr10:62138491
GTACATCCATATGCAAAAGAATGAAGAATGAACTAGACTTTCCCTTCTTACCCTACATAAAAATCAG
CTGAAAAGGAATCAGAGACCCAAATATAAGAC
C > A
CCAAATGATAAACTACTAGAAGAAAACACAGGAAATACTGTAGGACATTGGTTTGAGAAAATATTTT
ATGACTAAGTTCTCAAAGCACAGGCAAAAAGA

rs1459726 SEQID NO:36 chr10:62138564
AAGGAATCAGAGACCCAAATATAAGACCCCAAATGATAAACTACTAGAAGAAAACACAGGAAATAC
TGTAGGACATTGGTTTGAGAAAATATTTTATGA

C > A
 TAAGTTCTCAAAGCACAGGCCAAAAGAAGCAAAAAGAAACAAACTTGATTATATCAAACCTAAAAAGCC
 TCTGCACAGAAAAAATAAAAAACAATCA

rs10821723 SEQID NO:37 chr10:62082737
 ACAGATTTCTGACCTGTAAGTGAAGTCTTCTTACTGAGACAGGCAAGACTATGGGAAGAG
 CAGGTTGGGCATGAAGATCGTGAGCTTGGTTTG
 G > A
 AGCTTGTATCATTGAGATGCCCATTTGACATCTATCTTTGGATATCCCCACAAGCAGACCTTGAGAC
 ACACATTTGAGTGCAAGTAATCTACCCGGGAG

rs10821713 SEQID NO:38 chr10:62055781
 TTGTTTTGGTTGAAGTAGGTCAAGGATACCAGTCTTCAGGGTACTCTAGAAGGGTCTCAGGGACACC
 CAGGGGTTCTTGATTGACCTCATGATACAAAGG
 C > T
 CTAACACCTCCGAAGAGAACATTTAAGCAAAAGGCAAGACTGAGCAGGAAGCAAAGTCTAAATAAAT
 ATAGTGCTACTATTTTTGCAAAGTACAGATCAG

rs10821757 SEQID NO:39 chr10:62176620
 GACAGCATAGAACATTTTTATCACCCTCAGACTTTTACTGGGCAGTGATGTTCTGTATCTTCATTCC
 ACTGGTGGTTCCAGGGGTCTCATTTGTTACA
 A > G
 TCCATGAAACCGTACACTTAAAGCTGAGTGTTTTAAAGATATATAAATTACACCATAATAGAATTGACTA
 CAAAATGGTTTTGAGAGAAAATTGTACCA

rs10821758 SEQID NO:40 chr10:62176632
 CTTTTTATCACCCTCAGACTTTTACTGGGCAGTGATGTTCTGTATCTTCATTCCACTGGTGGTTCC
 AGGGGTCTCATTTGTTACAATCCATGAAACC
 G > A
 TACACTTAAAGCTGAGTGTTTTAAAGATATATAAATTACACCATAATAGAATTGACTACAAAATGGTTT
 TTGAGAGAAAATTGTACCAAGAATAAACTGT

rs950826 SEQID NO:41 chr10:62183837
 TATATATTATTTCTTGGGCATTCCAGATTTTGTCAAGGAATTTACATTTTGAGAAGTTGTGCTTGAC
 TGTCAGCACTTTGCTATGCTATGATAAAATC
 A > G
 GAGGACAACAAAAGTTTGATTTAAGGGCTTGGTTAAAAGTGTGAAATTAAGTTACCCCTATCTGTGA
 GTCACTATACTTAGGGTGACCACACATCCTGG

rs10994341 SEQID NO:42 chr10:62184907
 AACTATGTTTCATAGGGTGCTTGTGGAAATTCAGTAAGGTGAAATACATTTTCAGGGTAGAGAGTGA
 CAAAAGGGAAGCTGGAGAGCTGGGTGGGGCAC
 G > A
 TGATGGAGTCTTTGTATATTCAGGTAGGAAGGCTGCATTGTTCCCGTGGGCAAGTGAGGGAGCTGC
 TGAAGGGTTTTACTGCGTAAGTGACAGAGTCAGA

rs3999537 SEQID NO:43 chr10:62188935
 AGGACCCAGGGACCCCATCTCAGGTATTTTATGACAGGCCAAAACCCAAGGGAAATTCAGAGCCTG
 CTGATATGAAAGTCACATGGTTTTGAAGTTATGA
 T > C
 GCTGAATCTCTGTAATCCATCAGATCCAACCTTTGACAATTGTTGAGTCACTTATAAATAACACATCT
 TGAGGTGCTTTGTTATCTTCTCTCAAGCAGC

rs3999538 SEQID NO:44 chr10:62189165
 TAGGAGAAAGTAAGAAAGAAAGGAAGTAAAAGGGACTTATATAAGGAGATGTGGAATAGGAAAGAAA
 GGCAAGGAGAAAAAGGGGGAAAAGAGGGTACAC
 A > G

TATTCCAAGTAAAATAGGTACTCTTACCCCAAATAGAATGGATAGAATTTTCTCTAAAAAGCCTTTACA
GATTAGTAAAGATTAAGAGTTTATTTTTGTA

rs10994339 SEQID NO:45 chr10:62182048

CTACCATTAATTATCCTTGGCTAAGACTTAGAGCCACAGATTACTAGTTACTAAAAAGCCACAAGGAA
CAAAAATTCATTCTTCCATTAACCTTATT

C > A

ATCTATACAGCTGCCAACAAATACCTGCTGAGCATCTTCTATGTACAAAATTATTCTGCTTCACATGTT
ATTAGCAATGTAAATTTTAACTGACAAAGAC

rs10821762 SEQID NO:46 chr10:62182509

TAGCCTATTTCTTTTTCCCTCCTAAGCTGTAATGGCATTGTCACAGCTGTTACAAGGGAAGTTTTAA
AAATGCAAATAAGAATTAGGTAGACTGCACAA

G > A

CTAATAAGAGAGCTTTGCCAAATATTAATAAACGTTCTCAGTCAAATAATCATACTAATGAAATAGA
AAGCTCATGTGGGAGTGATTTTCAGTAGTTT

rs10994342 SEQID NO:47 chr10:62187607

ATACTGATGCCATCCAATCTTCATGCACAGAGAGTCAAAGCAATTTTCCCAAGGTCACCAGGTTAGT
TGGTGGCTTTGATGTAGAGCTAGACTAGAACCC

A > C

GATTTTCTGACAATGCACTGAACAGATGAGATTACTCAAGTATCTGAGAAGGACACATTTGAGTAAG
CAGTTAAACAATGCACAGTTACTAGGGAGCATC

rs10821765 SEQID NO:48 chr10:62197950

TATGTATGATGGTCATACCTAATTTTCTACTCTCCAATTCCTAAATTAGCTAGTGGTTTTAGGAACACA
CCTAGCTTAAACATAACTTTCAATACACCAG

G > T

TTGCTCTTGCCCAAAGTTTTATATATATATAAATATGTATGTATGTACATATAAATACATATATATATAT
GTATGTATGTATGTATTGAAGAGTGAGGCT

rs12217983 SEQID NO:49 chr10:62064858

AAATCTGATCTGCCTGTGGCAGGCACAGTGGGTGGGGGAGATAGTCAGAAAGGGAAGAATTGCCAT
GAGTTGATGCTCTGGAGAAGGTGAGGCTGGCTTA

A > T

AAAGTCTTCACTATCCCCATGCCCGGCTTCACCCAATTCAGATCAAACCTTCCATAAACTTCCAGGA
CACACCCCAAGCTCAGCTAACTTCCCTGAAGC

rs12780890 SEQID NO:50 chr10:62085906

GTTCTCACTTACAAGTGGGAGCTAAATAAAGAGAACACATAGGCACAGAGAGGGGAACAACAGACA
CTGGGGCCTTTTGGAGGGTGGAGGGTGGGAGGAG

A > G

GAGAGGATCTGGAAAAACCACCAATGGGTACTAGGTTAATACCTGGGTGATGAAATAATCTGTATA
ACAAACCCCATGACACAAGTTTACATATATAA

參考

Lane RM. Antidepressant drug development: Focus on triple monoamine reuptake inhibition. J Psychopharmacol. 2015;29(5):526-544.

數位物件識別碼：10.1177/0269881114553252

Bhagwagar Z, Torbeyns A, Hennicken D, 等人，Assessment of the Efficacy and Safety of BMS-820836 in Patients With Treatment-Resistant

Major Depression: Results From 2 Randomized, Double-Blind Studies. J
Clin Psychopharmacol. 2015;35(4):454-459.

doi:10.1097/JCP.0000000000000335

表1A：連接至rs12217173之變異體：EUR，歐洲人(European)

變異體	位置	距離(bp)	連鎖平衡之 D'值	一對基因座R2 之間的相關性	SEQID NO:
rs12217173	chr10:62091912	0	1	1	SEQID NO:51
rs12219340	chr10:62092193	281	1	0.996	SEQID NO:1
rs4612751	chr10:62092917	1005	1	0.996	SEQID NO:2
rs10994306	chr10:62097576	5664	0.9919	0.984	SEQID NO:3
rs7083556	chr10:62121387	29475	0.9919	0.984	SEQID NO:4
rs12572120	chr10:62088304	-3608	1	0.9762	SEQID NO:5
rs10821741	chr10:62115503	23591	0.9919	0.976	SEQID NO:6
rs35050621	chr10:62098778	6866	0.9879	0.976	SEQID NO:7
rs10821738	chr10:62109449	17537	0.9879	0.976	SEQID NO:8
rs10821739	chr10:62109643	17731	0.9879	0.976	SEQID NO:9
rs10821740	chr10:62113686	21774	0.9879	0.976	SEQID NO:10
rs12775352	chr10:62085590	-6322	0.9959	0.9682	SEQID NO:11
rs10994312	chr10:62122704	30792	0.9874	0.9028	SEQID NO:12
rs10994313	chr10:62122781	30869	0.9874	0.9028	SEQID NO:13
rs12781371	chr10:62085918	-5994	0.9711	0.9021	SEQID NO:14
rs7902423	chr10:62123689	31777	0.9831	0.8877	SEQID NO:15
rs7917429	chr10:62123720	31808	0.9831	0.8877	SEQID NO:16
rs7917540	chr10:62123774	31862	0.9831	0.8877	SEQID NO:17
rs10994319	chr10:62130265	38353	0.983	0.8804	SEQID NO:18
rs1824405	chr10:62130662	38750	0.983	0.8804	SEQID NO:19
rs1010556	chr10:62133503	41591	0.983	0.8804	SEQID NO:20
rs10994326	chr10:62158385	66473	0.9829	0.8731	SEQID NO:21
rs10821747	chr10:62152721	60809	0.9788	0.8728	SEQID NO:22
rs12764333	chr10:62175060	83148	0.9786	0.8619	SEQID NO:23
rs1459729	chr10:62122754	30842	0.9386	0.8565	SEQID NO:24
rs10994331	chr10:62171445	79533	0.9785	0.8547	SEQID NO:25
rs10994332	chr10:62171600	79688	0.9785	0.8547	SEQID NO:26
rs7100501	chr10:62170830	78918	0.9659	0.8431	SEQID NO:27
rs3851251	chr10:62130429	38517	0.934	0.8344	SEQID NO:28
rs7072841	chr10:62131838	39926	0.934	0.8344	SEQID NO:29
rs1459728	chr10:62132129	40217	0.934	0.8344	SEQID NO:30
rs1380455	chr10:62132820	40908	0.934	0.8344	SEQID NO:31
rs1380454	chr10:62133051	41139	0.934	0.8344	SEQID NO:32
rs10821744	chr10:62127894	35982	0.9338	0.8308	SEQID NO:33
rs4147263	chr10:62137665	45753	0.9335	0.8235	SEQID NO:34
rs1459727	chr10:62138491	46579	0.9295	0.8198	SEQID NO:35
rs1459726	chr10:62138564	46652	0.9295	0.8198	SEQID NO:36

表1B：連接至rs12217173之變異體：AFR，非洲人(African)

第 86 頁(發明說明書)

變異體	位置	距離(bp)	連鎖平衡之D'值	一對基因座R2之間的相關性	SEQID NO:
rs12217173	chr10:62091912	0	1	1	SEQID NO:51
rs12219340	chr10:62092193	281	1	1	SEQID NO:1
rs4612751	chr10:62092917	1005	1	1	SEQID NO:2
rs12572120	chr10:62088304	-3608	0.9659	0.9109	SEQID NO:5
rs10821723	chr10:62082737	-9175	0.9353	0.8452	SEQID NO:37
rs10994306	chr10:62097576	5664	0.9213	0.8323	SEQID NO:3

表1C：連接至rs12217173之變異體：AMR，混合美洲人(Ad Mixed American)

變異體	位置	距離(bp)	連鎖平衡之D'值	一對基因座R2之間的相關性	SEQID NO:
rs12217173	chr10:62091912	0	1	1	SEQID NO:51
rs4612751	chr10:62092917	1005	1	1	SEQID NO:2
rs12219340	chr10:62092193	281	1	0.9929	SEQID NO:1
rs12572120	chr10:62088304	-3608	1	0.9859	SEQID NO:5
rs10994306	chr10:62097576	5664	0.9928	0.9646	SEQID NO:3
rs10821738	chr10:62109449	17537	0.9927	0.9576	SEQID NO:8
rs10821739	chr10:62109643	17731	0.9927	0.9576	SEQID NO:9
rs10821740	chr10:62113686	21774	0.9927	0.9576	SEQID NO:10
rs10821741	chr10:62115503	23591	0.9927	0.9576	SEQID NO:6
rs35050621	chr10:62098778	6866	0.9927	0.9506	SEQID NO:7
rs10994312	chr10:62122704	30792	0.9926	0.9299	SEQID NO:12
rs10994313	chr10:62122781	30869	0.9926	0.9299	SEQID NO:13
rs7917540	chr10:62123774	31862	0.9925	0.923	SEQID NO:17
rs12775352	chr10:62085590	-6322	0.9855	0.918	SEQID NO:11
rs7902423	chr10:62123689	31777	0.9925	0.9161	SEQID NO:15
rs7917429	chr10:62123720	31808	0.9925	0.9161	SEQID NO:16
rs10821747	chr10:62152721	60809	0.9925	0.9161	SEQID NO:22
rs10994326	chr10:62158385	66473	0.9925	0.9161	SEQID NO:21
rs10994319	chr10:62130265	38353	0.9924	0.9093	SEQID NO:18
rs1824405	chr10:62130662	38750	0.9924	0.9093	SEQID NO:19
rs1010556	chr10:62133503	41591	0.9924	0.9093	SEQID NO:20
rs7100501	chr10:62170830	78918	0.9924	0.9093	SEQID NO:27
rs10994331	chr10:62171445	79533	0.9924	0.9093	SEQID NO:25
rs10994332	chr10:62171600	79688	0.9924	0.9093	SEQID NO:26
rs10821744	chr10:62127894	35982	0.985	0.9023	SEQID NO:33
rs3851251	chr10:62130429	38517	0.985	0.9023	SEQID NO:28
rs7072841	chr10:62131838	39926	0.985	0.9023	SEQID NO:29
rs1459728	chr10:62132129	40217	0.985	0.9023	SEQID NO:30
rs1380455	chr10:62132820	40908	0.985	0.9023	SEQID NO:31
rs1380454	chr10:62133051	41139	0.985	0.9023	SEQID NO:32
rs1459729	chr10:62122754	30842	0.9636	0.9022	SEQID NO:24
rs12764333	chr10:62175060	83148	0.9561	0.8818	SEQID NO:23
rs4147263	chr10:62137665	45753	0.963	0.8817	SEQID NO:34
rs1459727	chr10:62138491	46579	0.963	0.8817	SEQID NO:35
rs1459726	chr10:62138564	46652	0.963	0.8817	SEQID NO:36

rs7083556	chr10:62121387	29475	0.9636	0.8655	SEQID NO:4
rs12781371	chr10:62085918	-5994	0.9283	0.8556	SEQID NO:14
rs10821723	chr10:62082737	-9175	0.9691	0.8416	SEQID NO:37
rs10821713	chr10:62055781	-36131	0.9616	0.8348	SEQID NO:38
rs10821757	chr10:62176620	84708	0.9686	0.8219	SEQID NO:39
rs10821758	chr10:62176632	84720	0.9534	0.8084	SEQID NO:40
rs950826	chr10:62183837	91925	0.9534	0.8084	SEQID NO:41
rs10994341	chr10:62184907	92995	0.9534	0.8084	SEQID NO:42
rs3999537	chr10:62188935	97023	0.9534	0.8084	SEQID NO:43
rs3999538	chr10:62189165	97253	0.9534	0.8084	SEQID NO:44
rs10994339	chr10:62182048	90136	0.9531	0.8019	SEQID NO:45
rs10821762	chr10:62182509	90597	0.9459	0.8018	SEQID NO:46
rs10994342	chr10:62187607	95695	0.9459	0.8018	SEQID NO:47
rs10821765	chr10:62197950	106038	0.9459	0.8018	SEQID NO:48

表1D：連接至rs12217173之變異體：EAS，東亞人(East Asian)

變異體	位置	距離(bp)	連鎖平衡之D'值	一對基因座R2之間的相關性	SEQID NO:
rs12217173	chr10:62091912	0	1	1	
rs12219340	chr10:62092193	281	1	1	SEQID NO:1
rs4612751	chr10:62092917	1005	1	1	SEQID NO:2
rs10994306	chr10:62097576	5664	0.9797	0.956	SEQID NO:3
rs7083556	chr10:62121387	29475	0.9797	0.956	SEQID NO:4
rs12572120	chr10:62088304	-3608	0.9958	0.926	SEQID NO:5
rs10821741	chr10:62115503	23591	0.9797	0.956	SEQID NO:6
rs35050621	chr10:62098778	6866	0.9797	0.956	SEQID NO:7
rs10821738	chr10:62109449	17537	0.9837	0.9599	SEQID NO:8
rs10821739	chr10:62109643	17731	0.9837	0.9599	SEQID NO:9
rs10821740	chr10:62113686	21774	0.9797	0.956	SEQID NO:10
rs12775352	chr10:62085590	-6322	0.9545	0.8681	SEQID NO:11
rs10994312	chr10:62122704	30792	0.9754	0.9324	SEQID NO:12
rs10994313	chr10:62122781	30869	0.9754	0.9324	SEQID NO:13
rs12781371	chr10:62085918	-5994	0.9545	0.8681	SEQID NO:14
rs1459729	chr10:62122754	30842	0.9714	0.9285	SEQID NO:24
rs10821713	chr10:62055781	-36131	0.9336	0.8238	SEQID NO:38
rs12217983	chr10:62064858	-27054	0.9495	0.8413	SEQID NO:49
rs12780890	chr10:62085906	-6006	0.9534	0.8187	SEQID NO:50

表1E：連接至rs12217173之變異體：EAS，南亞人(South Asian)

變異體	位置	距離(bp)	連鎖平衡之D'值	一對基因座R2之間的相關性	SEQID NO:
rs12217173	chr10:62091912	0	1	1	SEQID NO:51
rs12219340	chr10:62092193	281	1	1	SEQID NO:1
rs4612751	chr10:62092917	1005	1	1	SEQID NO:2
rs10994306	chr10:62097576	5664	0.9959	0.9837	SEQID NO:3
rs7083556	chr10:62121387	29475	0.9918	0.9756	SEQID NO:4
rs12572120	chr10:62088304	-3608	0.9959	0.9756	SEQID NO:5
rs10821741	chr10:62115503	23591	0.9959	0.9797	SEQID NO:6
rs35050621	chr10:62098778	6866	0.9877	0.9756	SEQID NO:7

rs10821738	chr10:62109449	17537	0.9959	0.9837	SEQID NO:8
rs10821739	chr10:62109643	17731	0.9959	0.9837	SEQID NO:9
rs10821740	chr10:62113686	21774	0.9959	0.9797	SEQID NO:10
rs12775352	chr10:62085590	-6322	0.9875	0.9437	SEQID NO:11
rs10994312	chr10:62122704	30792	0.9629	0.9158	SEQID NO:12
rs10994313	chr10:62122781	30869	0.9629	0.9158	SEQID NO:13
rs12781371	chr10:62085918	-5994	0.9711	0.9277	SEQID NO:14
rs7902423	chr10:62123689	31777	0.9546	0.9002	SEQID NO:15
rs7917429	chr10:62123720	31808	0.9546	0.9002	SEQID NO:16
rs7917540	chr10:62123774	31862	0.9547	0.904	SEQID NO:17
rs10994319	chr10:62130265	38353	0.9138	0.8315	SEQID NO:18
rs1824405	chr10:62130662	38750	0.9138	0.8315	SEQID NO:19
rs1010556	chr10:62133503	41591	0.9179	0.839	SEQID NO:20
rs10994326	chr10:62158385	66473	0.9217	0.8391	SEQID NO:21
rs10821747	chr10:62152721	60809	0.9215	0.8354	SEQID NO:22
rs12764333	chr10:62175060	83148	0.9086	0.8022	SEQID NO:23
rs1459729	chr10:62122754	30842	0.9621	0.8777	SEQID NO:24
rs10994331	chr10:62171445	79533	0.9134	0.8241	SEQID NO:25
rs10994332	chr10:62171600	79688	0.9134	0.8241	SEQID NO:26
rs7100501	chr10:62170830	78918	0.9136	0.8278	SEQID NO:27
rs10821723	chr10:62082737	-9175	0.9494	0.8545	SEQID NO:37

【序列表】

<110> 美商索元生物醫藥有限責任公司(DENOVO BIOPHARMA LLC)
 約翰 W 懷特克(Whitaker, John W.)
 扎夫林 達利(Dhali, Zafrin)
 孫紅(Sun, Hong)
 陸海萍(Lu, Haiping)
 李小軍(Li, Xiaojun)
 吳雄化(Wu, Wilson)
 羅文(Luo, Wen)

<120> 用於評估神經傳導物轉運子抑制劑之功效之組合物及方法

<130> 4594-2000742

<150> US 62/986,603
 <151> 2020-03-06

<160> 51

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> y為c或t

<400> 1
 aaaataggac acaatttctt tttagaagct cacctcatat caagtacata ttctaatagca 60
 aagtatgaat ttcacaaaagg gctgagtatg taggtgttgg ygccactggt ctgatgtag 120
 caccagcac ttatitttct aacttttaga aaaatgttta ctaatttctg ccagttgcac 180
 ccctttgtag tcacctcca g 201

<210> 2
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> k爲t或g

<400> 2

tttaaatcttt ttatcttgat aaagaactat aaaatgggac atatggatat acatctaaag 60

tctccaaatt tccatagtgt gttttttgag catcttttta ktattattat actttaagtt 120

ctgagataca tgtgcagaat gtgcaggttg ttacataggt atacacgtgt catggtggtt 180

tgctgcaccc atcaaccgt c 201

<210> 3

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> y爲c或t

<400> 3

gtaggtgcta aggcatacca caaatgaata aagcaagata ttcctgact tcacagtttt 60

ataaacatag gttacaagt aattcttatt actcacacat yctggtagt gctatagtag 120

aaaaatata tattggagta ccatattagg aaaaagcatt ttgtatatga ctggccagtg 180

aagaagcatt gaatttatcc c 201

<210> 4

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> w爲a或t

<400> 4

ttgaaaatat ttcatcaatg tattattcca ctgtatttc atatagttca gtcactttat 60

tcagtaagaa aggaactggc aggagtttgt agtcagggat wtcattcatt gtagtggaac 120
aaggtatggg ggaagtggaag gagatgtagt ccaagaaata ttctgaggat tattatttac 180
aatatattcc tagttatagt t 201

<210> 5
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> allele
<222> (101)..(101)
<223> k爲g或t

<400> 5
ttaaataaaa ggattatata tctatgggtgg aatgtactgc aggcattaaa tcaatgttta 60
tgtacctcta cacaaataaa ctagaaaatc tagaagaaat kgataaattc ctggacacat 120
acaccctccc aagactaac caggaagaag tccaatcct gaatggacca ataacaagtt 180
ctgaaattga ggcagtaatt a 201

<210> 6
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> allele
<222> (101)..(101)
<223> s爲c或g

<400> 6
accatgaagt gctcgtcac ctccacggtc atagtgaat attcctttgt ttgtcgatta 60
taagtgcac ttcaaacctt cccaacatc tcctccagg stcctttct taatgicct 120
acaattagtc agtcgtatct tgccacctca caactttaaa caaagttcta catttcagac 180
acaagtggaa aatgaggcc a 201

<210> 7

<211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (101)..(101)
 <223> 對偶基因：n爲a或不存在

<400> 7
 tgtctccaaa taaataggag ccgtatttgg gctctggaagc catgaagtct tggggagagc 60
 ttcacagatg ttgggtgggt ttccaaagac aattagcata ntactccaag agtggagtga 120
 aatagaatgt gtgcttgttt cttttctttg ttagtaccaa aatagatttg tgtttatttg 180
 atagaaaaaa aaaattctag c 201

<210> 8
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> r爲g或a

<400> 8
 agagactcaa aataactcaa attctttggc tacgaataac tctatttata tgcaaaaagc 60
 cacatgaacc ctaattcttt ctaagcacia agaaacagag ragaggatat ataaatagta 120
 gcaatcattg gaacaaaagt tgaaatgagg gtagaaatag agactccac cctctgttct 180
 cccttctaata aggcacaaat a 201

<210> 9
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)

<223> y爲c或t

<400> 9

acaaatattc atggaagaat aagaaacttc agagcaacat gggctctctgg acaagtcata 60

atTTTTtagaa gtgagTggag acttagaggg aacagtaaga yaagaaaata gcagggaaag 120

accataaagt aacggacttg tctagTfaat aagcattttc ctggaaatga atggaatagg 180

atacaatggT gagaatacac a 201

<210> 10

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> y爲t或c

<400> 10

caattctctt aggatTcccc agggagatcc cagcctgtta atTTTcccc a gtagttgtca 60

gcaggcaggg ccagcagagc tacgtgcatt gttatcagct yagcctgtga ccaggcacga 120

aatggctgtg cttggctTgc gcatctccat atccacgtgc agtccatgat gTcatggagg 180

ccgtgtTgcc tctTgcacag c 201

<210> 11

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> m爲a或c

<400> 11

aagacctaaa gcagaaacat cattTgacct agcaatccca ttactgggta tataccccaa 60

ggagtataaa tcatcctTTT ataaagacac atgcacacat mcgtTctTTg cagcaccagt 120

cacaataaca aagacatgga atcaacctaa atgcccata atgatagacc gaataaagaa 180

aatgtggtac atatacacca t 201

<210> 12
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> m為a或c

<400> 12
 aaccaggtgg attcacagag aaaaactctg tctgaggaat ttgggaaagg ctttaccgg 60
 ggacattaga gctggctctg gagagtagat aggggtgggct mtcctggaca tagatgactt 120
 gttctctgtt catccattgg atattcccaa gccgttttct tttgctacce tttccagcag 180
 aaatgccaac tacttacttt t 201

<210> 13
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> s為g或c

<400> 13
 ctggagagta gataggggtgg gctatcctgg acatagatga cttgttctct gtteatccat 60
 tggatattcc caagccgttt tcttttgcta cccfttccag sagaaatgcc aactacttac 120
 ttttccagtc tcccttgcag ctgggggttgc ggcgggcggg cgggggaggg gggcgggggg 180
 cgcaatacaa catgcagttc t 201

<210> 14
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> s爲g或c

<400> 14

aagtgggagc taaataaaga gaacacatag gcacagagag gggaaacaaca gacactgggg 60

ccTTTTggag ggtggagggt gggaggagag sgaggatctg saaaaaccac caatgggtac 120

taggtttaat acctgggtga tgaataatc tgtataaca acccccatga cacaagtta 180

catatataac acacctgcac g 201

<210> 15

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> y爲t或c

<400> 15

gcatataatg tcctttctaa atcccttttc ttatagaaaa acatcgtaag tttttataaa 60

aagataggat taatttattt ttaagctaac aacaaagggtg ytaccagccc actgtagtta 120

aaaaagagga aggagaagtg tttttttttt tttttttttt ttttaacttt aagagaaaac 180

aggccgggct cagtggctca a 201

<210> 16

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> r爲g或a

<400> 16

tatagaaaa catcgttaagt tttataaaa agataggatt aatttatttt taagctaaca 60
 acaaaggtgt taccagccca ctgtagttaa aaaagaggaa rgagaagtgt tttttttttt 120
 tttttttttt tttaacttta agagaaaaca ggccgggctc agtggctcaa gcctgtaatc 180
 ccagcacttt cggaggctga g 201

<210> 17
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> r爲g或a

<400> 17
 ctaacaacaa aggtgttacc agccactgt agttaaaaa gaggaaggag aagtgttttt 60
 tttttttttt ttttttttta actttaagag aaaacaggcc rggctcagt gctcaagcct 120
 gtaatccag cactttcgga ggctgaggcg ggcagatcac tgaaggtcag gagttcctga 180
 ccagcctggc caacatggtg a 201

<210> 18
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> y爲t或c

<400> 18
 attttttaaa aatcgctatg aatagcattg aaaaattaat ttaaaaagaa aaaatatata 60
 aaaatcacta ttcaaatatt gctctcaaag tagaagaatg yattaaaaca tgacactggt 120
 ttgaaggccc tatcatgaat ccaacaata cttacagcgc agtaaatggg agaacacaat 180
 tataacatca cagttcttat c 201

<210> 19
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> r爲g或a

<400> 19
 tcagcatttg tgagctagct ctgaaaactc aagctaaaca tcaacctgag ataacatttc 60
 ttactttgca aacatactgt taatagttga aagtaatagg rgaaatcggg aggaaaggag 120
 ggggcataac ctaaataagt ggaaaccaat ccctgtgcat tccattctca atacaaggta 180
 tcaccacata ttggttacag a 201

<210> 20
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> y爲c或t

<400> 20
 tcacagatgg aaggcaaggt cacggaaggc aagcaaggct gagatggttt tagagacagg 60
 tggcatggag gatctctccc ttgctttaca atttgcccca ycacactcca tgaattctaa 120
 tatgtctttg gagtgaggga tatagccgct cttgttctag cactgaaagt ggaatcctgg 180
 gaaacctttc agtcctgggc a 201

<210> 21
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>

<221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> r爲a或g

<400> 21
 ataccatga aaatttgtcc tctggatttg aacatgatca ctgacatttc agtgatggaa 60
 aaacgtatgt tgctatgtac attttctata ccatgtccac rcagataacg tttctttaat 120
 tcactcattt aacaaatatt tattgggtac cttctttaat gaagcagcat aatccaaaca 180
 ttatttaaga cacccaaact c 201

<210> 22
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> r爲a或g

<400> 22
 tggttgcagt gagctgagat cacaccactg cactccagtc tgggtgacag agcaaggctc 60
 tgtcccttgg ctccccactc cctcccccaa aaaagaaaaa raaagctaag gacaaaaatt 120
 cttaaagtgc ttccctttct caagaaaaaa agaaaaaatc tgttcttgtt ttataaaagt 180
 cccaggtaca agaattccta a 201

<210> 23
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> y爲t或c

<400> 23
 gtctggcctg gagctactga aaatcctgcc tacaaggact tgtggaagga gcatcatgcc 60
 tccgttattc ccagaggccg agggaggaaa atgagcagac yagcctgtgt ttttggagg 120

aaactcctaa aaactacaat cattcagagg cagcctggat catctgcaaa acgtaaaaag 180

aacctttaa ttcctcttaa a 201

<210> 24
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> allele
<222> (101)..(101)
<223> r爲g或a

<400> 24
ctttaccgg ggacattaga gctggctctg gagagtagat aggggtgggct atcctggaca 60

tagatgactt gttctctgtt catccattgg atattcccaa rccgttttct tttgctacce 120

tttccagcag aaatgccaac tacttacttt tccagtctcc cttgcagctg gggttgcggc 180

gggcgggcgg gggagggggg c 201

<210> 25
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> allele
<222> (101)..(101)
<223> k爲g或t

<400> 25
cctctgtgcc cctctcacca accctgtaga agtaggaata gaaatgaatt aagcagcacc 60

acagtggact agagaagggc ccagactcca ggaccagact kccctggatat gaatcccagc 120

atggtcactt actaggaaaa taaccttaga taagtgacce catctgcctg tgccctcagtt 180

tccacatttc taaagtgtag a 201

<210> 26
<211> 201

<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> allele
<222> (101)..(101)
<223> r爲a或g

<400> 26
gaccccatct gcctgtgcct cagtttccac atttctaaag tgtagaatg aggatataga 60
agaaagtact catgagattt tgaaatgaaa gagtatttat raagtgtta atccagtaag 120
tactatataa aaataaggag tcaaatttaa aaaaattaga agacagccag ggcaattaat 180
cccagctgca tactgcctag t 201

<210> 27
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> allele
<222> (101)..(101)
<223> r爲a或g

<400> 27
cctctccat ccaatcttta tccctctcct tccttttct tctcctggct tttgaccag 60
ctaccaagga tccactgggg gaactccaag gaactggtgg rtaatggagc cccaagctgg 120
aaggcgcttg gtttccaaat aactgcagcc tctacacaa gccacattgg actgtgacgt 180
gaaccagaaa caaactttta t 201

<210> 28
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> allele
<222> (101)..(101)
<223> y爲t或c

<400> 28
aatgggagaa cacaattata acatcacagt tcttatcaca aagattgccca tagtctagat 60
ctgagaaggc ttttaattag tattttctaac atttatcatg yccagtgaat gacagcttag 120
acaaaaatca gtggcttcaa cactttctcaa aattattcag taattattct ccaggtttct 180
aattcatcag cttggtagat t 201

<210> 29
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> allele
<222> (101)..(101)
<223> y爲c或t

<400> 29
gtgaggcata aggtaatggg aaatactaca atggaaaaca cagacgatag aatattagag 60
ggaaaaagct ttcacatctt tataattcta cactttaccg ytgittataa atgttgcagt 120
atatccacaa atcagttaaa ttcatatatt tcaaagccaa ccaagagata aaactaaaag 180
ttaaagagga agaaaaaat t 201

<210> 30
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> allele
<222> (101)..(101)
<223> y爲c或t

<400> 30
ttaccaattg tggcaacaac tgtggatgta ctacatcaat atattatgat ctagacaatc 60
cacacatgaa atagtgtcaa ttctagtat ctcatgatgg ytaagagagg atttaagggg 120
tatcacgatt ctctgtctta tgaagaccag ctaaagaaac agggagcgtt taacttgaag 180

agaagcagca gcaccaacat a

201

<210> 31
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> m爲a或c

<400> 31
 ataaaaatag aggcatgatc agtagat ttt tttaaaacca gtatttattg taaagcaatt 60
 tgaaatcatg tttgcatct ccatcatatg aatttgagta maaagtgatc ctcttgacaca 120
 tgcaatattt tagttacata actttgtagc atccccatc attttctaataaaacaatgg 180
 tgggctttct ctgactggga c 201

<210> 32
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> r爲g或a

<400> 32
 aagtagtaat gttctttatg tctatttatg tccaatatct catcgggtag aaggtggcca 60
 ggccaggggc ctcttgtgtg gggagaagat ttaaattgtcc rtcccttggc taaggcagta 120
 taggcagggg aaagtcaaag ttggaaataa tcaaaataag aatgcaaatg aataagaaac 180
 aagatcctgg gagttgaaga g 201

<210> 33
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> y爲c或t

<400> 33

tttcattgta tactccacgt gttgcaataa tgaatataca gtagccctgt atcctagaat 60

tgtgtatctc actgcattgt tcagtttatt acaaccttgc ytctgaaatt tatttatcaa 120

gaagagcaca ttaactaaaa gaagggaaga gaaaatctct aggggcaata catgatgcta 180

tacactagtg catgtacaca c 201

<210> 34

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> y爲c或t

<400> 34

tttctaagcc ttgatttcct catcagcaaa atgcgaataa tgtcacctta ctcagagggt 60

tcatttaact gttatgtgag acaacaatgt ttgacaccta ycaattattt ttatcgtaaa 120

ttgaacctaa cttttgctag caggtttcct atcaatccaa actgaggttt gctagcaaag 180

tctaaaagca tctgtttttg t 201

<210> 35

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> m爲a或c

<400> 35

gtacatccat atgcaaaaga atgaagaatg aaactagact ttcccttctt accctacata 60

aaaatcagct gaaaaggaat cagagaccca aatataagac mccaatgat aaaactacta 120
 gaagaaaaca caggaaatac tgtaggacat tggtttgaga aaatatttta tgactaagtt 180
 ctcaaaagca caggcaaaag a 201

<210> 36
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> m爲a或c

<400> 36
 aaggaatcag agaccctaat ataagacccc aatgataaa actactagaa gaaaacacag 60
 gaaatactgt aggacattgg ttgagaaaa tattttatga mtaagttctc aaaagcacag 120
 gcaaaagaag caaaaagaaa caaacttgat tatatcaaac taaaagcct ctgcacagaa 180
 aaaaaaata aaaaacaatc a 201

<210> 37
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> r爲g或a

<400> 37
 acagatttct gacctgtaac tggaagaagt tcttcattta ctgagacagg caagactatg 60
 ggaagagcag gttgggcatg aagatcgtga gcttggtttg ragcttgta tcattgagat 120
 gccatttga catctatctt tggatatccc cacaagcaga ccttgagaca cacatttgag 180
 tgcaagtaat ctaccggga g 201

<210> 38
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> y爲c或t

<400> 38
 ttgttttggg tgaagtaggt caaggatacc agtcttcagg gtactctaga agggctcag 60
 ggacaccag gggttcttga ttgacctcat gatacaaagg yctaaccct ccgaagagaa 120
 catttaagca aaaggcaaga ctgagcagga agcaaagtct aaataaatat agtgctacta 180
 tttttgcaa gtacagatca g 201

<210> 39
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> r爲a或g

<400> 39
 gacagcatag aacattttta tcaccactca gacttttact gggcagtgat gttctgtatc 60
 ttcattccac tgggtggtcc agggggctctc atttggtaca rtccatgaaa ccgtacactt 120
 aaagctgagt gttttaagat atataaatta caccataata gaattgacta caaaaatggt 180
 ttttgagaga aaattgtacc a 201

<210> 40
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele

<222> (101)..(101)

<223> r爲g或a

<400> 40

catttttacc accactcaga cttttactgg gcagtgatgt tctgtatctt cattccactg 60

gtggttccag ggggtctcat ttgttacaat ccatgaaacc rtacacttaa agctgagtgt 120

tttaagatat ataaattaca ccataataga attgactaca aaaatggttt ttgagagaaa 180

attgtaccaa gaataaactg t 201

<210> 41

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> r爲g或a

<400> 41

tatatattat ttccttgggc attccagatt ttgtcaagga attttacatt ttgagaagtt 60

gtgcttgact gtcagcactt tgctatgcta tgataaaatc rgaggacaac aaaagtttga 120

tttaagggct tggttaaaag tgttgaattt aagttacccc tatctgtgag tcactatact 180

tagggtgacc acacatcctg g 201

<210> 42

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> r爲g或a

<400> 42

acactatggt catagggtgc ttgtggaat tcaagtaagg tgaatacat ttcagggtag 60

agagtgacaa aaaggggaagc tggagagctg ggtggggcac rtgatggagt ctttgtatat 120

tcaggtagga aggctgcatt gttcccgtgg gcaagtgagg gagctgctga agggttttac 180

tgcgtaagtg acagagtcag a 201

<210> 43
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> allele
<222> (101)..(101)
<223> y爲c或t

<400> 43
aggacccagg gaccccatct caggatatttt atgacaggca aaaaccaag ggaattccag 60

agcctgctga tatgaaagtc acatggtttt gaagttatga ygctgaatct ctgtaatcca 120

tcagatcaa ctatttgaca attgttgagt cacttataaa taacacatct tgaggtgctt 180

tgttatcttc tctcaagcag c 201

<210> 44
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> allele
<222> (101)..(101)
<223> r爲a或g

<400> 44
taggagaaag taagaagaa aggaagtaaa agggacttat ataaggagat gtggaatagg 60

aaagaaaggc aaggagaaaa agggggaaaa gaggggtacac rtattccaag taaaataggt 120

actcttacc caaatagaat ggatagaatt ttctctaaaa agcctttaca gattagtaaa 180

gattaagagt ttatitttgt a 201

<210> 45
<211> 201
<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> m為a或c

<400> 45

ctaccattaa ttatccttgg ctaagactta gagccacaga ttactagtta ctaaaaagcc 60

acaaggaaca aaaattcatt cattcttcca ttaacttatt matctataca gctgccaaca 120

aatacctgct gagcatcttc tatgtacaaa attattctgc ttcacatggt attagcaatg 180

taaattttaa ctgacaaaga c 201

<210> 46

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> r為g或a

<400> 46

tagcctattt cttttttccc tectaagctg taatggcatt tgcacagctg ttacaagggga 60

agttttaaaa atgcaataaa gaattaggta gactgcacaa rctaataaag agagctttgc 120

caaatattaa aaaacgttct cagtcaaaat aatcatacta atgaaataga aagctcatgt 180

gggagtgatt ttcagtagtt t 201

<210> 47

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> allele

<222> (101)..(101)

<223> m為a或c

<400> 47
 atactgatgc catccaatct tcatgcacag agagtcaaag caattttccc aaggtcacca 60
 ggttagttgg tggctttgat gtagagctag actagaaccc mgattttctg acaatgcact 120
 gaacagatga gattactcaa gtatctgaga aggacacatt tgagtaagca gttaacaat 180
 gcacagttac tagggagcat c 201

<210> 48
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> k爲g或t

<400> 48
 tatgtatgat ggtcacacct aattttctac tctccaatc ctaaattagc tagtggtttt 60
 aggaacacac ctagcttaaa cataacttc aatacaccag kttgctcttg cccaaagttt 120
 tatatatata taaatatgta tgtatgtaca tataaataca tatatatata tgtatgatg 180
 tatgtattga agagtgaggc t 201

<210> 49
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> w爲a或t

<400> 49
 aaatctgac tgccctgtggc aggcacagtg ggtgggggag atagtcagaa agggaagaat 60
 tgccatgagt tgatgctctg gagaaggatg ggctggccta waaagtcttc actatcccca 120
 tgcccggctt cacccaattc agateaaact ctccataaa ctccaggac acacccaag 180
 ctcagctaac ttcctgaag c 201

<210> 50
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> r爲a或g

<400> 50
 gttctcactt acaagtggga gctaaataaa gagaacacat aggcacagag aggggaacaa 60
 cagacactgg ggccttttgg aggggtggagg gtgggaggag rgagaggatc tggaaaaacc 120
 accaatgggt actaggttta atacctgggt gatgaaataa tctgtataac aaaccccat 180
 gacacaagtt tacatatata a 201

<210> 51
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> allele
 <222> (101)..(101)
 <223> r爲a或g

<400> 51
 ttctttttgt cgcggtttaa gccattttc tattgtgcta acctcagcaa aaaaggacat 60
 cagctagtta ccattctect catgattaaa actaattaag reatccttcc atctctgtca 120
 ttagaagcac atgcaaatgg gcatgtttcc ttaatttctg attctaaatt gagaaaagta 180
 taaagaagca attctgggct t 201

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種經分離聚核苷酸，其包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：單核苷酸多型性(SNP)，其選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡的SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【請求項2】

如請求項1之經分離聚核苷酸，其中該SNP為rs12217173、表1A至1E中之任一者中列出的SNP或其互補SNP。

【請求項3】

如請求項2之經分離聚核苷酸，其中該SNP為rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120或其互補SNP。

【請求項4】

如請求項3之經分離聚核苷酸，其中該SNP為rs12217173或其互補SNP。

【請求項5】

一種經分離聚核苷酸之模板，其包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：兩種或更多種、三種或更多種、四種或更多種或五種或更多種如請求項1至4中任一項之經分離聚核苷酸。

【請求項6】

如請求項5之模板，其中該等SNP包含rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120或其互補SNP中之兩者、三者或全部。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之經分離聚核苷酸或如請求項5至6中任一項之模板，其中該經分離聚核苷酸包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：SEQ ID NO: 1至51中所闡述之序列中之任一者、其互補序列或與其處於連鎖不平衡的序列。

【請求項8】

如請求項7之經分離聚核苷酸或模板，其中該經分離聚核苷酸包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：SEQ ID NO: 51、1、2或5中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡的序列。

【請求項9】

如請求項8之經分離聚核苷酸或模板，其中該經分離聚核苷酸包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：SEQ ID NO: 51中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡的序列。

【請求項10】

一種套組，其包含如請求項1至9中任一項之經分離聚核苷酸或模板，該套組視情況包含使用說明書。

【請求項11】

一種微陣列，其包含基板及直接或間接固定於該基板上的如請求項1至9中任一項之經分離聚核苷酸或模板。

【請求項12】

一種試劑，其用於偵測一或多種單核苷酸多型性(SNP)，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡的SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中

該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【請求項13】

如請求項12之試劑，其用於偵測rs12217173、表1A至1E中之任一者中列出的SNP或其互補SNP。

【請求項14】

如請求項13之試劑，其用於偵測rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120或其互補SNP。

【請求項15】

如請求項14之試劑，其用於偵測rs12217173或其互補SNP。

【請求項16】

如請求項12至15中任一項之試劑，其中該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 1至51中所闡述之序列中之任一者中所闡述的序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡的序列。

【請求項17】

如請求項16之試劑，其中該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 51、1、2或5中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡的序列。

【請求項18】

如請求項17之試劑，其中該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 51中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡的序列。

【請求項19】

如請求項12至18中任一項之試劑，其包含用於分析該一或多種SNP之一或多種分子。

【請求項20】

如請求項19之試劑，其中該一或多種分子包含寡核苷酸及/或多肽。

【請求項21】

如請求項20之試劑，其中該寡核苷酸包含SEQ ID NO: 1至51中所闡述之序列中之任一者中所闡述的序列或其互補序列。

【請求項22】

如請求項20或21之試劑，其中該寡核苷酸包含用於對該一或多種SNP進行基因分型的一或多種引子。

【請求項23】

一種套組，其包含如請求項12至22中任一項之試劑，該套組視情況包含使用說明書。

【請求項24】

一種套組，其包含如請求項1至9中任一項之經分離聚核苷酸或模板及如請求項12至22中任一項之試劑，該套組視情況包含使用說明書。

【請求項25】

如請求項24之套組，其中該經分離聚核苷酸或模板包含選自由以下組成之群的SNP：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡的SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP，且該試劑能夠偵測該一或多種SNP。

【請求項26】

如請求項25之套組，其中該經分離聚核苷酸或模板包含rs12217173、表1A至1E中之任一者中列出的SNP及/或其互補SNP，且該試劑能夠偵測該一或多種SNP。

【請求項27】

如請求項26之套組，其中該經分離聚核苷酸或模板包含rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120及/或其互補SNP，且該試劑能夠偵測該一或多種SNP。

【請求項28】

如請求項27之套組，其中該經分離聚核苷酸為rs12217173或其互補SNP，且該試劑能夠偵測該SNP。

【請求項29】

如請求項23至28中任一項之套組，其中該試劑能夠偵測該一或多種SNP，且該經分離聚核苷酸或模板用作偵測分析之對照。

【請求項30】

一種微陣列，其包含基板及直接或間接固定於該基板上的如請求項12至22中任一項之試劑。

【請求項31】

一種微陣列，其包含基板及直接或間接固定於該基板上的如請求項1至9中任一項之經分離聚核苷酸或模板及如請求項12至22中任一項之試劑。

【請求項32】

如請求項31之微陣列，其中該試劑能夠偵測該一或多種SNP，且該經分離聚核苷酸或模板用作偵測分析之對照。

【請求項33】

如請求項10至32中任一項之套組、試劑或微陣列，其用於評估經分離生物標記或經分離生物標記之模板，其中該一或多種生物標記包含選自由

以下組成之群的單核苷酸多型性(SNP):rs12217173;與rs12217173處於連鎖不平衡的SNP,其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800;及其互補SNP。

【請求項34】

如請求項33之套組、試劑或微陣列,其中該經分離生物標記或模板係藉由以下來分析:定序、聚合酶鏈反應(PCR)、毛細電泳法、質譜、單股構形多型性(SSCP)、電化學分析、變性HPLC及凝膠電泳、限制片段長度多型性、雜交分析、單鹼基延伸(SBE)、對偶基因特異性引子延伸(ASPE)、限制酶消化、股置換擴增(SDA)、轉錄介導之擴增(TMA)、連接酶鏈反應(LCR)、基於核酸序列之擴增(NASBA)、引子延伸、滾環擴增(RCA)、自維持序列複製(3SR)、環介導之等溫擴增(LAMP)、雜交、核酸定序及/或微陣列,

視情況其中該核酸定序係選自由以下組成之群:馬克塞姆-吉爾伯特定序(Maxam-Gilbert sequencing)、鏈封端方法、鳥槍定序(shotgun sequencing)、橋式PCR、單分子即時定序、離子半導體(離子激流定序(ion torrent sequencing))、藉由合成進行之定序、藉由接合進行之定序(SOLiD定序)、鏈封端(桑格定序(Sanger sequencing))、大規模平行簽名定序(massively parallel signature sequencing;MPSS)、聚合酶選殖定序(polony sequencing)、454焦磷酸定序、Illumina (Solexa)定序、DNA奈米球定序、heliscope單分子定序、單分子即時(SMRT)定序、奈米孔DNA定序、穿隧電流DNA定序、藉由雜交進行之定序、藉由質譜進行之定序、微流體桑格定序、基於顯微法之技術、RNAP定序及活體外病毒高通量定序。

【請求項35】

如請求項33或34之套組、試劑或微陣列,其進一步包含使用該經分離

生物標記或模板進行用於治療，例如用於CNS病症(諸如抑鬱)之治療的伴隨診斷測試的說明書。

【請求項36】

如請求項35之套組、試劑或微陣列，其中用於該治療之該伴隨診斷測試係使用rs12217173、表1A至1E中之任一者中列出之SNP或其互補SNP來進行。

【請求項37】

如請求項36之套組、試劑或微陣列，其中用於該治療之該伴隨診斷測試係使用rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120或其互補SNP來進行。

【請求項38】

如請求項37之套組、試劑或微陣列，其中用於該治療之該伴隨診斷測試係使用rs12217173或其互補SNP來進行。

【請求項39】

如請求項33至38中任一項之套組、試劑或微陣列，其中該治療係用於嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)或與異常血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)含量相關之疾病或病症的治療。

【請求項40】

如請求項39之套組、試劑或微陣列，其中該疾病或病症為中樞神經系統(CNS)疾病或病症。

【請求項41】

如請求項40之套組、試劑或微陣列，其中該CNS疾病或病症係選自由以下組成之群：嚴重抑鬱症(MDD)，例如MDD亞型或具有精神病性特徵之

嚴重抑鬱及/或產前或後發作之抑鬱；創傷後應激障礙(PTSD)；躁鬱症；強迫症(OCD)；飲食障礙；注意力缺陷過動症(ADHD)；睡眠障礙，例如嗜睡症；物質使用障礙；妥瑞氏症(Tourette syndrome；TS)；精神分裂症；癲癇症；偏頭痛；及泛自閉症障礙。

【請求項42】

如請求項41之套組、試劑或微陣列，其中該神經退化性病變為阿茲海默氏症(Alzheimer's disease；AD)、杭丁頓氏症(Huntington's disease)或帕金森氏症(Parkinson's disease；PD)。

【請求項43】

如請求項39之套組、試劑或微陣列，其中該治療為用於嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)之治療。

【請求項44】

如請求項33至43中任一項之套組、試劑或微陣列，其中該治療包含向有需要之受試者投與醫藥學上有效量的用於治療受試者之嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)的藥物或用於調節受試者中之血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)之含量的藥物。

【請求項45】

如請求項44之套組、試劑或微陣列，其中用於治療嚴重抑鬱症或用於調節血清素、正腎上腺素及/或多巴胺之含量的該藥物包含：

a) 立阿芬辛(liafensine) (BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或

b) 血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑。

【請求項46】

如請求項45之套組、試劑或微陣列，其中血清素轉運子之該抑制劑具有：

a) 範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約0.1 nM至約60 nM的對該血清素轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或

b) 範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約2 nM至約200 nM的對該血清素轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【請求項47】

如請求項45或46之套組、試劑或微陣列，其中正腎上腺素轉運子之該抑制劑具有：

a) 範圍介於約1 nM至約1 μ M，例如約0.8 nM至約80 nM的對該正腎上腺素轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或

b) 範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約4 nM至約400 nM的對該正腎上腺素轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【請求項48】

如請求項45至47中任一項之套組、試劑或微陣列，其中多巴胺轉運子之該抑制劑具有：

a) 範圍介於約1 nM至約1 μ M，例如約0.6 nM至約60 nM的對該多巴胺轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或

b) 範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約3 nM至約300 nM的對該多巴胺轉運子之功能效能 IC_{50} 。

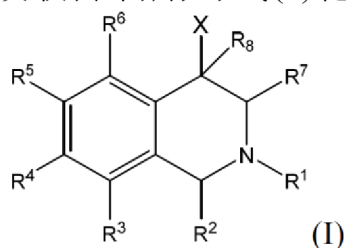
【請求項49】

如請求項45至48中任一項之套組、試劑或微陣列，其中該藥物包含血

清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(SNDRI，三重再吸收抑制劑或TRI)。

【請求項50】

如請求項49之套組、試劑或微陣列，其中該血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑為式(I)化合物：



其中：

連接X之對掌性中心係呈R或S組態；

X係選自由以下組成之群：茛菪基、二氫茛菪基、萘基、二氫萘基、四氫萘基、苯并環庚烯基、二氫苯并環庚烯基及四氫苯并環庚烯基；

R¹為H或甲基，且較佳地，R¹為甲基；

R²為H；

R³為H；

R⁴係選自由以下組成之群：嗒吡-3-基、6-甲基嗒吡-3-基、6-二甲胺基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-嗒吡-3-基、6-胺基-嗒吡-3-基、6-咪啉基-4-基-嗒吡-3-基、6-三氟甲基-嗒吡-3-基、6-氰基-嗒吡-3-基及嗒吡-4-基；

R⁵為H或F；

R⁶為H、F或甲氧基；

R⁷為H；且

R⁸為H、OH、OCH₃、-CN、F、Cl或CH₃；

或其氧化物；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項51】

如請求項50之套組、試劑或微陣列，其中R⁴為6-胺基-嗒咩-3-基或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項52】

如請求項50或51之套組、試劑或微陣列，其中X為萘-2-基或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項53】

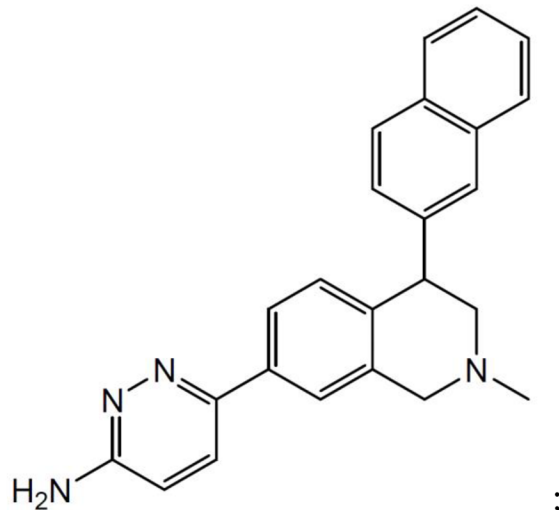
如請求項52之套組、試劑或微陣列，其中連接X之該對掌性中心係呈S組態；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項54】

如請求項52之套組、試劑或微陣列，其中該化合物為(+)立體異構物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項55】

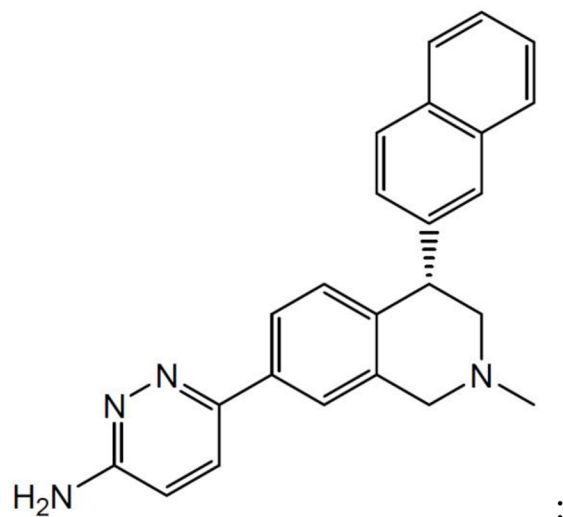
如請求項50之套組、試劑或微陣列，其中該化合物具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項56】

如請求項55之套組、試劑或微陣列，其中該化合物具有下式：



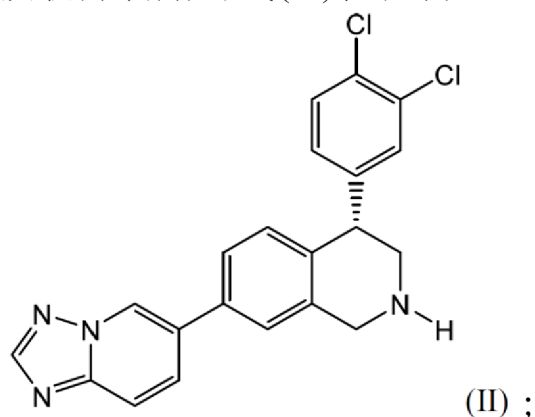
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項57】

如請求項50之套組、試劑或微陣列，其中該化合物為去甲基代謝物 (BMS-821007)。

【請求項58】

如請求項49之套組、試劑或微陣列，其中該血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑為式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，例如其HCl鹽。

【請求項59】

如請求項49之套組、試劑或微陣列，其中該血清素-正腎上腺素-多巴

胺再吸收抑制劑為立阿芬辛、BMS-866949或其類似物或衍生物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項60】

如請求項49之套組、試劑或微陣列，其中該血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑係選自由以下組成之群：氯苯咪吲哚(Mazindol)、奈法唑酮(Nefazodone)、諾美婷(sibutramine)、文拉法辛(Venlafaxine)、艾斯氯胺酮(Esketamine)、氯胺酮(Ketamine)、苯環己哌啶(Phencyclidine) (PCP)、曲吡那明(Tripelennamine)、美吡哌唑(Mepiprazole)、阿米發定(Amitifadine)、AN-788、鹽酸安索法辛(Ansofaxine hydrochloride)、辛那法汀(Centanafadine)、達索曲林(Dasotraline)、Lu AA34893、Lu AA37096、NS-2360、太達提西啶(Tedatioxetine)、泰索酚辛(Tesofensine)、比西發定(Bicifadine) (DOV-220,075)、BMS 866,949、布索芬新(Brasofensine)、雙氯芬新(Diclofensine) (Ro 8-4650)、DOV 216,303、EXP-561、NS-2359、RG-7166、SEP-227,162、SEP-228,425、SEP-228,432、3-甲基-PCPy、萘吡酮(Naphyrone)、3,3,-二苯環丁胺、3,4-二氯他美曲林(3,4-Dichlorotametriline)、D-161、去甲舍曲林(Desmethylsertraline) (DMS)、*N,O*-二甲基-4 β -(2-萘基)哌啶-3 β -甲酸酯(DMNPC)、DOV-102,677、非左拉明(Fezolamine) (Win-41,528-2)、GSK1360707F、茛達曲林(Indatraline) (Lu 19-005)、JNJ-7925476、LR-5182、HDMP-28 (甲基萘酸酯(methylnaphthidate))、MI-4、PRC200-SS、SKF-83,959、TP1、NS9775、苯基莨菪烷(phenyltropane)、SEP-225289、GSK372475及本草物質。

【請求項61】

如請求項60之套組、試劑或微陣列，其中該苯基莨菪烷可為WF-23、

二氯烷(Dichloropane)或RTI-55。

【請求項62】

如請求項60之套組、試劑或微陣列，其中該本草物質包含古柯粉(Coca flour)、銀杏(*Ginkgo biloba*)提取物、貫葉金絲桃屬(*Hypericum perforatum*) (聖約翰草(St John's wort))、牛至草(Oregano)提取物、迷迭香(rosemary)提取物或常春藤蕨原(Hederagenin)。

【請求項63】

如請求項12至62中任一項之套組、試劑或微陣列，其進一步包含用於治療受試者之嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)之藥物或用於調節受試者之血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)之含量的藥物。

【請求項64】

如請求項63之套組、試劑或微陣列，其中該藥物包含：

a) 立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或

b) 血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑，例如血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑。

【請求項65】

一種伴隨診斷方法，其包含：

a) 分析來自正經歷治療或考慮用於一或多種單核苷酸多型性(SNP)之治療的受試者的生物樣品，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡的SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP；及/或

b)基於該一或多種SNP之分析結果例如藉由電腦演算法產生輸出(例如，分數)，以便判定該受試者對該治療之可能的反應。

【請求項66】

一種針對治療之適用性對受試者進行分類的方法，其包含：

a)分析來自正經歷治療或考慮用於一或多種單核苷酸多型性(SNP)之治療的受試者的生物樣品，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡的SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP；及/或

b)基於該一或多種SNP之分析結果例如藉由電腦演算法產生輸出(例如，分數)，以便將該受試者分類為對於該治療或繼續治療適用或不適用。

【請求項67】

一種用於針對治療篩選受試者或受試者群體之方法，其包含：

a)分析來自正經歷治療或考慮用於一或多種單核苷酸多型性(SNP)之治療的受試者或受試者群體的生物樣品，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡的SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP；及/或

b)基於該一或多種SNP之分析結果例如藉由電腦演算法產生輸出(例如，分數)，以便判定該受試者或該群體是否有可能受益於該治療或繼續治療，及/或判定該受試者或該群體是否有可能經受來自該治療或繼續治療之不良作用。

【請求項68】

一種用於在治療期間監測受試者之方法，其包含：

a)分析來自經歷用於一或多種單核苷酸多型性(SNP)之治療的受試者的生物樣品，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：
rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡的SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP；及/或

b)基於該一或多種SNP之分析結果例如藉由電腦演算法產生輸出(例如，分數)，以便判定該受試者是否應接受繼續治療。

【請求項69】

如請求項65至68中任一項之方法，其進一步包含自正經歷治療或考慮治療之受試者獲得生物樣品。

【請求項70】

如請求項65至69中任一項之方法，其進一步包含自來自正經歷治療或考慮治療之受試者的生物樣品分離基因體DNA。

【請求項71】

如請求項65至70中任一項之方法，其進一步包含使該受試者經受該治療。

【請求項72】

如請求項65至70中任一項之方法，其進一步包含對該受試者繼續該治療。

【請求項73】

如請求項65至70中任一項之方法，其進一步包含不建議對該受試者進行該治療、修改對該受試者進行之該治療或使該受試者退出該治療。

【請求項74】

如請求項65至73中任一項之方法，其中該一或多種SNP係選自由以下組成之群：rs12217173、表1A至1E中之任一者中列出的SNP或其互補SNP。

【請求項75】

如請求項65至73中任一項之方法，其中該一或多種SNP係選自由以下組成之群：rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120或其互補SNP。

【請求項76】

如請求項65至73中任一項之方法，其中該一或多種SNP為rs12217173或其互補SNP。

【請求項77】

如請求項65至73中任一項之方法，其中該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 1至51中所闡述之序列中之任一者中所闡述的序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡的序列。

【請求項78】

如請求項77之方法，其中該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 51、1、2或5中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡的序列。

【請求項79】

如請求項78之方法，其中該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 51中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡的序列。

【請求項80】

如請求項65至79中任一項之方法，其中該一或多種SNP係藉由以下來分析：定序、聚合酶鏈反應(PCR)、毛細電泳法、質譜、單股構形多型性

(SSCP)、電化學分析、變性HPLC及凝膠電泳、限制片段長度多型性、雜交分析、單鹼基延伸(SBE)、對偶基因特異性引子延伸(ASPE)、限制酶消化、股置換擴增(SDA)、轉錄介導之擴增(TMA)、連接酶鏈反應(LCR)、基於核酸序列之擴增(NASBA)、引子延伸、滾環擴增(RCA)、自維持序列複製(3SR)、環介導之等溫擴增(LAMP)、雜交、核酸定序及/或微陣列，

視情況其中該核酸定序係選自由以下組成之群：馬克塞姆-吉爾伯特定序、鏈封端方法、烏槍定序、橋式PCR、單分子即時定序、離子半導體(離子激流定序)、藉由合成進行之定序、藉由接合進行之定序(SOLiD定序)、鏈封端(桑格定序)、大規模平行簽名定序(MPSS)、聚合酶選殖定序、454焦磷酸定序、Illumina (Solexa)定序、DNA奈米球定序、heliscope單分子定序、單分子即時(SMRT)定序、奈米孔DNA定序、穿隧電流DNA定序、藉由雜交進行之定序、藉由質譜進行之定序、微流體桑格定序、基於顯微法之技術、RNAP定序及活體外病毒高通量定序。

【請求項81】

如請求項65至80中任一項之方法，其中該治療係用於嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)或與異常血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)含量相關之疾病或病症的治療。

【請求項82】

如請求項81之方法，其中該疾病或病症為中樞神經系統(CNS)疾病或病症。

【請求項83】

如請求項82之方法，其中該CNS疾病或病症係選自由以下組成之群：嚴重抑鬱症(MDD)，例如MDD亞型或具有精神病性特徵之嚴重抑鬱及/或

產前或後發作之抑鬱；創傷後應激障礙(PTSD)；躁鬱症；強迫症(OCD)；飲食障礙；注意力缺陷過動症(ADHD)；睡眠障礙，例如嗜睡症；物質使用障礙；妥瑞氏症(TS)；精神分裂症；癲癇症；偏頭痛；及泛自閉症障礙。

【請求項84】

如請求項83之方法，其中該神經退化性病症為阿茲海默氏症(AD)、杭丁頓氏症或帕金森氏症(PD)。

【請求項85】

如請求項81之方法，其中該治療為用於嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)或MDD亞型，例如具有精神病性特徵之嚴重抑鬱及/或產前或產後發作之抑鬱的治療。

【請求項86】

如請求項65至85中任一項之方法，其中該治療包含向有需要之該受試者投與醫藥學上有效量的用於治療受試者之嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)的藥物或用於調節受試者中之血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)之含量的藥物。

【請求項87】

如請求項86之方法，其中用於治療嚴重抑鬱症或用於調節血清素、正腎上腺素及/或多巴胺之含量的該藥物包含：

a) 立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或

b) 血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑。

【請求項88】

如請求項87之方法，其中血清素轉運子之該抑制劑具有：

a) 範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約0.1 nM至約60 nM的對該血清素轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或

b) 範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約2 nM至約200 nM的對該血清素轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【請求項89】

如請求項87或88之方法，其中正腎上腺素轉運子之該抑制劑具有：

a) 範圍介於約1 nM至約1 μ M，例如約0.8 nM至約80 nM的對該正腎上腺素轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或

b) 範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約4 nM至約400 nM的對該正腎上腺素轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【請求項90】

如請求項87至89中任一項之方法，其中多巴胺轉運子之該抑制劑具有：

a) 範圍介於約1 nM至約1 μ M，例如約0.6 nM至約60 nM的對該多巴胺轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或

b) 範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約3 nM至約300 nM的對該多巴胺轉運子之功能效能 IC_{50} 。

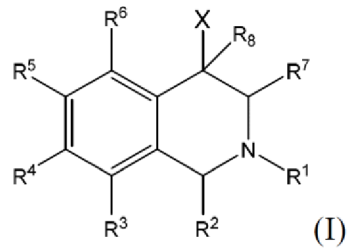
【請求項91】

如請求項87至90中任一項之方法，其中該藥物包含血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(SNDRI，三重再吸收抑制劑或TRI)。

【請求項92】

如請求項91之方法，其中該血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑

為式(I)化合物：



其中：

連接X之對掌性中心係呈R或S組態；

X係選自由以下組成之群：茛基、二氫茛基、萘基、二氫萘基、四氫萘基、苯并環庚烯基、二氫苯并環庚烯基及四氫苯并環庚烯基；

R¹為H或甲基；且較佳地，R¹為甲基；

R²為H；

R³為H；

R⁴係選自由以下組成之群：嗒吡-3-基、6-甲基嗒吡-3-基、6-二甲胺基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-嗒吡-3-基、6-胺基-嗒吡-3-基、6-咪啉基-4-基-嗒吡-3-基、6-三氟甲基-嗒吡-3-基、6-氰基-嗒吡-3-基及嗒吡-4-基；

R⁵為H或F；

R⁶為H、F或甲氧基；

R⁷為H；且

R⁸為H、OH、OCH₃、-CN、F、Cl或CH₃；

或其氧化物；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項93】

如請求項92之方法，其中R⁴為6-胺基-嗒吡-3-基；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項94】

如請求項92或93之方法，其中X為萘-2-基；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項95】

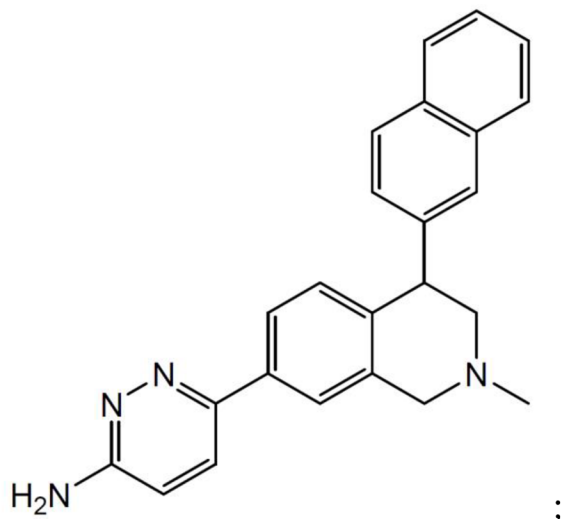
如請求項94之方法，其中連接X之該對掌性中心係呈S組態；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項96】

如請求項94之方法，其中該化合物為(+)立體異構物；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項97】

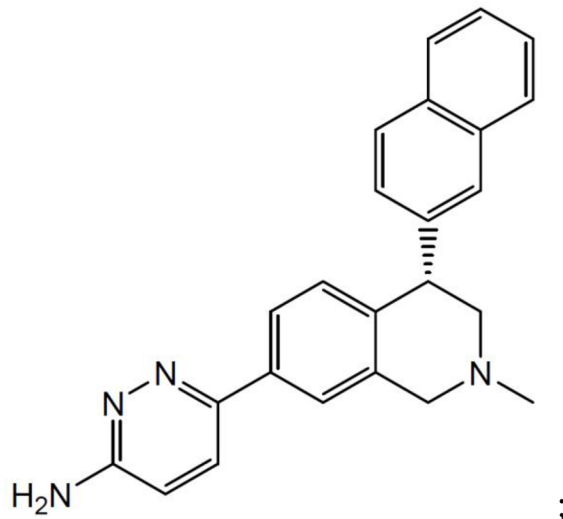
如請求項92之方法，其中該化合物具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項98】

如請求項97之方法，其中該化合物具有下式：



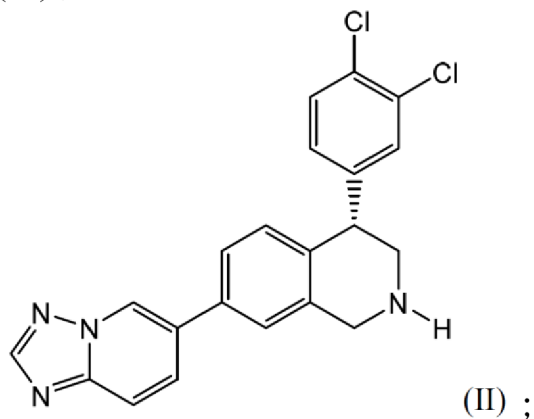
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項99】

如請求項92之方法，其中該化合物為去甲基代謝物(BMS-821007)。

【請求項100】

如請求項91之方法，其中該血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑為式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，例如其HCl鹽。

【請求項101】

如請求項91之方法，其中該血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑為立阿芬辛、BMS-866949或其類似物或衍生物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項102】

如請求項101之方法，其中該血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑係選自由以下組成之群：氯苯咪吡啶、奈法唑酮、諾美婷、文拉法辛、艾斯氯胺酮、氯胺酮、苯環己哌啶(PCP)、曲吡那明、美吡哌啶、阿米發定、AN-788、鹽酸安索法辛、辛那法汀、達索曲林、Lu AA34893、Lu AA37096、NS-2360、太達提西啶、泰索酚辛、比西發定(DOV-220,075)、BMS 866,949、布索芬新、雙氫芬新(Ro 8-4650)、DOV 216,303、EXP-561、NS-2359、RG-7166、SEP-227,162、SEP-228,425、SEP-228,432、3-甲基-PCPy、萘吡酮、3,3,-二苯環丁胺、3,4-二氯他美曲林、D-161、去甲舍曲林(DMS)、*N,O*-二甲基-4 β -(2-萘基)哌啶-3 β -甲酸酯(DMNPC)、DOV-102,677、非左拉明(Win-41,528-2)、GSK1360707F、茚達曲林(Lu 19-005)、JNJ-7925476、LR-5182、HDMP-28 (甲基萘酸酯)、MI-4、PRC200-SS、SKF-83,959、TP1、NS9775、苯基萘啶烷、SEP-225289、GSK372475及本草物質。

【請求項103】

如請求項102之方法，其中該苯基萘啶烷可為WF-23、二氯烷或RTI-55。

【請求項104】

如請求項102之方法，其中該本草物質包含古柯粉、銀杏提取物、貫葉金絲桃屬(聖約翰草)、牛至草提取物、迷迭香提取物或常春藤蘇原。

【請求項105】

如請求項81至104中任一項之方法，其進一步包含向受試者投與另一藥物以治療嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)或與異常血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)含量相關之疾病或病症。

【請求項106】

如請求項105之方法，其中該另一藥物可為抗抑鬱劑； ω -3脂肪酸；維生素D；COX-2抑制劑，例如，塞內昔布(Celecoxib)；鋰化合物；甲狀腺激素；刺激劑(或精神興奮藥)，例如，安非他命(Amphetamine)或莫達非尼(Modafinil)；葉酸；或睪固酮。

【請求項107】

一種使用一或多種單核苷酸多型性(SNP)鑑別新生物標記之方法，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡的SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【請求項108】

如請求項107之方法，其中該SNP為rs12217173或其互補SNP。

【請求項109】

如請求項107或108之方法，其中該新生物標記為DNA、RNA、多肽、siRNA或另一形式之生物標記。

【請求項110】

一種使用一或多種單核苷酸多型性(SNP)鑑別藥物目標之方法，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡的SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【請求項111】

如請求項110之方法，其中該SNP為rs12217173或其互補SNP。

【請求項112】

如請求項110或111之方法，其中該藥物目標係基於與該一或多種SNP有關之生物路徑而鑑別。

【請求項113】

一種用於治療受試者之中樞神經系統(CNS)疾病或病症的方法，該方法包含向受試者投與有效量之以下者：

a) 立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或

b) 血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑，

該受試者需要該治療且具有一或多種單核苷酸多型性(SNP)之同型接合次要對偶基因，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：
rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡的SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

【請求項114】

如請求項113之方法，其中該一或多種SNP係選自由以下組成之群：
rs12217173、表1A至1E中之任一者中列出的SNP或其互補SNP。

【請求項115】

如請求項114之方法，其中該一或多種SNP係選自由以下組成之群：
rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120或其互補SNP。

【請求項116】

如請求項115之方法，其中該一或多種SNP為rs12217173或其互補

SNP。

【請求項117】

如請求項113至116中任一項之方法，其中該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 1至51中所闡述之序列中之任一者中所闡述的序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡的序列。

【請求項118】

如請求項117之方法，其中該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 51、1、2或5中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡的序列。

【請求項119】

如請求項118之方法，其中該一或多種SNP包含SEQ ID NO: 51中所闡述之序列、其互補序列或與其處於連鎖不平衡的序列。

【請求項120】

如請求項113至119中任一項之方法，其中該CNS疾病或病症係與受試者，例如，該受試者之神經元突觸中之異常血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)含量相關。

【請求項121】

如請求項113至120中任一項之方法，其中該CNS疾病或病症係選自由以下組成之群：嚴重抑鬱症(MDD)，例如MDD亞型或具有精神病性特徵之嚴重抑鬱及/或產前或後發作之抑鬱；創傷後應激障礙(PTSD)；躁鬱症；強迫症(OCD)；飲食障礙；注意力缺陷過動症(ADHD)；睡眠障礙，例如嗜睡症；物質使用障礙；妥瑞氏症(TS)；精神分裂症；癲癇症；偏頭痛；及泛自閉症障礙。

【請求項122】

如請求項121之方法，其中該神經退化性病徵為阿茲海默氏症(AD)、杭丁頓氏症或帕金森氏症(PD)。

【請求項123】

如請求項113至122中任一項之方法，其中該CNS疾病或病徵為嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)或MDD亞型，例如具有精神病性特徵之嚴重抑鬱及/或產前或產後發作之抑鬱。

【請求項124】

如請求項113至123中任一項之方法，其中血清素轉運子之該抑制劑具有：

a) 範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約0.1 nM至約60 nM的對該血清素轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或

b) 範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約2 nM至約200 nM的對該血清素轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【請求項125】

如請求項113至124中任一項之方法，其中正腎上腺素轉運子之該抑制劑具有：

a) 範圍介於約1 nM至約1 μ M，例如約0.8 nM至約80 nM的對該正腎上腺素轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或

b) 範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約4 nM至約400 nM的對該正腎上腺素轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【請求項126】

如請求項113至125中任一項之方法，其中多巴胺轉運子之該抑制劑具有：

a) 範圍介於約1 nM至約1 μ M，例如約0.6 nM至約60 nM的對該多巴胺轉運子之結合親和力 IC_{50} ；及/或

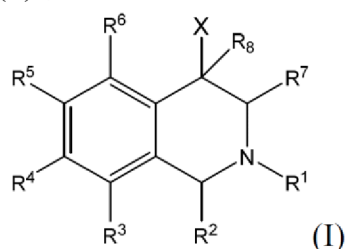
b) 範圍介於約0.1 nM至約1 μ M，例如約3 nM至約300 nM的對該多巴胺轉運子之功能效能 IC_{50} 。

【請求項127】

如請求項113至126中任一項之方法，其中血清素轉運子、正腎上腺素轉運子及/或多巴胺轉運子之該抑制劑包含血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(SNDRI，三重再吸收抑制劑或TRI)。

【請求項128】

如請求項127之方法，其中該血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑為式(I)化合物：



其中：

連接X之對掌性中心係呈R或S組態；

X係選自由以下組成之群：茛基、二氫茛基、萘基、二氫萘基、四氫萘基、苯并環庚烯基、二氫苯并環庚烯基及四氫苯并環庚烯基；

R¹為H或甲基；且較佳地，R¹為甲基；

R²為H；

R³為H；

R⁴係選自由以下組成之群：嗒咩-3-基、6-甲基嗒咩-3-基、6-二甲胺基-吡啶-3-基、6-甲基胺基-嗒咩-3-基、6-胺基-嗒咩-3-基、6-咪啉基-4-基-嗒

吡啶-3-基、6-三氟甲基-吡啶-3-基、6-氰基-吡啶-3-基及吡啶-4-基；

R⁵為H或F；

R⁶為H、F或甲氧基；

R⁷為H；且

R⁸為H、OH、OCH₃、-CN、F、Cl或CH₃；

或其氧化物；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項129】

如請求項128之方法，其中R⁴為6-氨基-吡啶-3-基；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項130】

如請求項128或129之方法，其中X為萘-2-基；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項131】

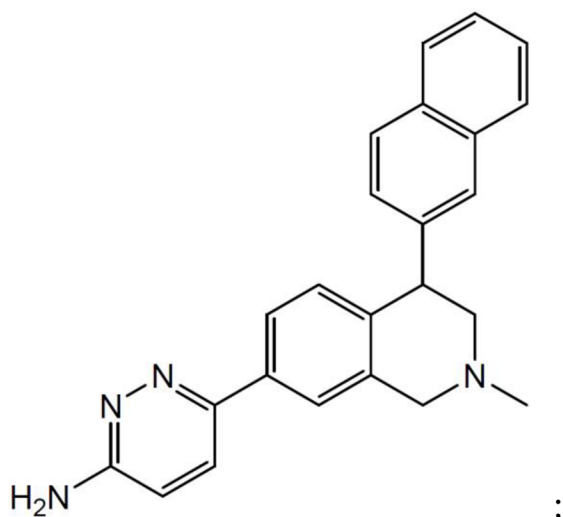
如請求項130之方法，其中連接X之該對掌性中心係呈S組態；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項132】

如請求項130之方法，其中該化合物為(+)立體異構物；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項133】

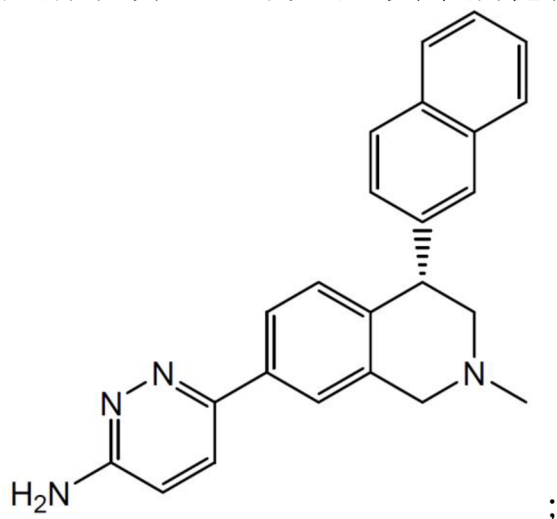
如請求項128之方法，其中該化合物具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項134】

如請求項133之方法，其中該化合物具有下式：



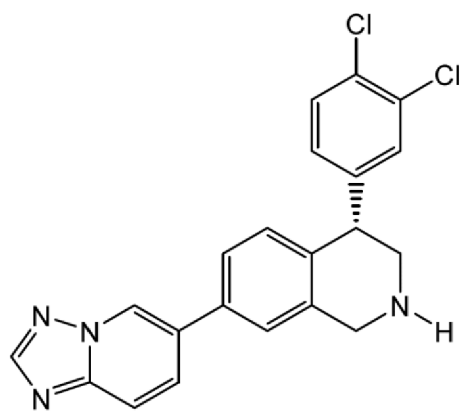
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項135】

如請求項128之方法，其中該化合物為去甲基代謝物(BMS-821007)。

【請求項136】

如請求項127之方法，其中該血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑為式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，例如其HCl鹽。

【請求項137】

如請求項127之方法，其中該血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑為立阿芬辛、BMS-866949或其類似物或衍生物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項138】

如請求項127之方法，其中該血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑係選自由以下組成之群：氯苯咪吡啶、奈法唑酮、諾美婷、文拉法辛、艾斯氯胺酮、氯胺酮、苯環己哌啶(PCP)、曲吡那明、美吡哌啶、阿米發定、AN-788、鹽酸安索法辛、辛那法汀、達索曲林、Lu AA34893、Lu AA37096、NS-2360、太達提西啶、泰索酚辛、比西發定(DOV-220,075)、BMS 866,949、布索芬新、雙氫芬新(Ro 8-4650)、DOV 216,303、EXP-561、NS-2359、RG-7166、SEP-227,162、SEP-228,425、SEP-228,432、3-甲基-PCPy、萘吡啶、3,3,-二苯環丁胺、3,4-二氯他美曲林、D-161、去甲舍曲林(DMS)、*N,O*-二甲基-4β-(2-萘基)哌啶-3β-甲酸酯(DMNPC)、DOV-102,677、非左拉明(Win-41,528-2)、GSK1360707F、茚達曲林(Lu 19-005)、JNJ-7925476、LR-5182、HDMP-28 (甲基萘酸酯)、MI-4、PRC200-SS、SKF-83,959、TP1、NS9775、苯基萘荳烷、SEP-225289、GSK372475及本草物質。

【請求項139】

如請求項138之方法，其中該苯基萘荳烷可為WF-23、二氫烷或RTI-55。

【請求項140】

如請求項138之方法，其中該本草物質包含古柯粉、銀杏提取物、貫葉金絲桃屬(聖約翰草)、牛至草提取物、迷迭香提取物或常春藤蘇原。

【請求項141】

如請求項113至140中任一項之方法，其進一步包含向受試者投與另一藥物以治療嚴重抑鬱症(MDD或抑鬱)或與異常血清素(5-HT)、正腎上腺素(NE)及/或多巴胺(DA)含量相關之疾病或病症。

【請求項142】

如請求項141之方法，其中該另一藥物可為抗抑鬱劑； ω -3脂肪酸；維生素D；COX-2抑制劑，例如，塞內昔布；鋰化合物；甲狀腺激素；刺激劑(或精神興奮藥)，例如，安非他命或莫達非尼；葉酸；或鞣固酮。

【請求項143】

如請求項113至142中任一項之方法，其包含向受試者投與有效量之以下者：

a) 立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或

b) 血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑，

該受試者已用血清素轉運子、正腎上腺素轉運子及/或多巴胺轉運子之另一抑制劑治療且對血清素轉運子、正腎上腺素轉運子及/或多巴胺轉運子

之該另一抑制劑無反應或無良好反應。

【請求項144】

如請求項143之方法，其中該另一抑制劑為正腎上腺素再吸收抑制劑(NRI)，例如阿托西汀(atomoxetine)或瑞波西汀(reboxetine)；多巴胺再吸收抑制劑，例如安非他酮(bupropion)或哌甲酯(methylphenidate)；選擇性血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑(SSNRI或SNRI)，例如文拉法辛、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)或度洛西汀(duloxetine)；或選擇性血清素再吸收抑制劑(SSNRI)，例如氟西汀(floxetine)、西他普蘭(citalopram)或依地普蘭(escitalopram)。

【請求項145】

如請求項113至144中任一項之方法，其包含以一劑量向受試者投與有效量之以下者：

a) 立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或

b) 血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑，

該劑量範圍介於約0.1毫克/天至約10毫克/天。

【請求項146】

如請求項145之方法，其包含以範圍介於約0.1毫克/天至約10毫克/天之劑量向受試者投與有效量之立阿芬辛。

【請求項147】

如請求項113至146中任一項之方法，其包含經由一途徑向受試者投與有效量之以下者：

a) 立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或

b) 血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑，

該途徑選自由以下組成之群：經口、經鼻、吸入、非經腸、靜脈內、腹膜內、皮下、肌肉內、真皮內、局部及經直腸途徑。

【請求項148】

如請求項113至147中任一項之方法，其中該受試者為人類。

【請求項149】

一種有效量之以下者之用途，

a) 立阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949 (CSTI-500或AMR-001181)或其類似物或衍生物；或

b) 血清素轉運子(SERT)、正腎上腺素轉運子(NET)及/或多巴胺轉運子(DAT)之抑制劑，

其用於製造用於治療需要治療且具有一或多種單核苷酸多型性(SNP)之同型接合次要對偶基因的受試者之中樞神經系統(CNS)疾病或病症的藥劑，該一或多種單核苷酸多型性選自由以下組成之群：rs12217173；與rs12217173處於連鎖不平衡的SNP，其中該SNP之連鎖平衡之D'值等於或大於約0.900或其中該SNP與rs12217173之間的 r^2 值等於或大於約0.800；及其互補SNP。

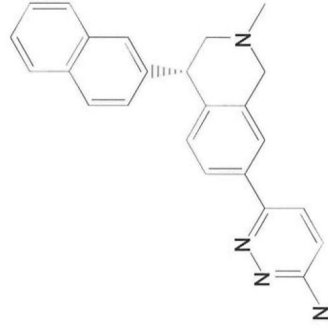
【請求項150】

如請求項149之用途，其中該受試者為人類。

【發明圖式】

DB104之結構且其為人類SERT、NET及DA之強效、選擇性抑制劑。

對掌性

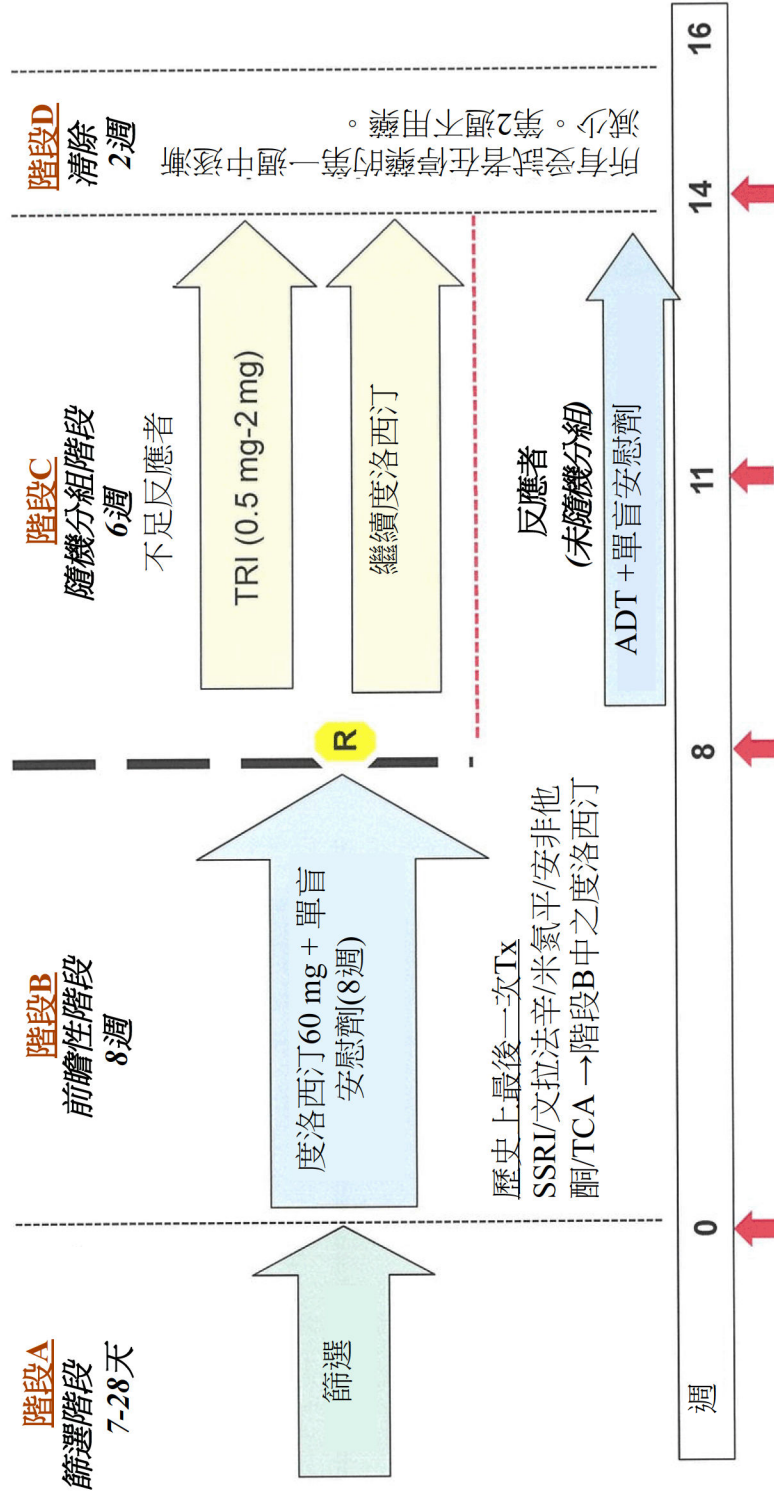


DB104或立阿芬辛(先前為BMS-820836及
AMR-000013)

研究類型	測試系統	值得注意的發現
活體外結合BMS-820836	SERT結合	IC ₅₀ = 1.08 ± 0.09 nM
	DAT結合	IC ₅₀ = 5.67 ± 0.36 nM
	NET結合	IC ₅₀ = 7.99 ± 0.43 nM
單胺再吸收抑制BMS-82083	血清素再吸收	IC ₅₀ = 18.5 ± 5.5 nM
	多巴胺再吸收	IC ₅₀ = 31.5 ± 2.5 nM
	正腎上腺素再吸收	IC ₅₀ = 37.5 ± 2.5 nM

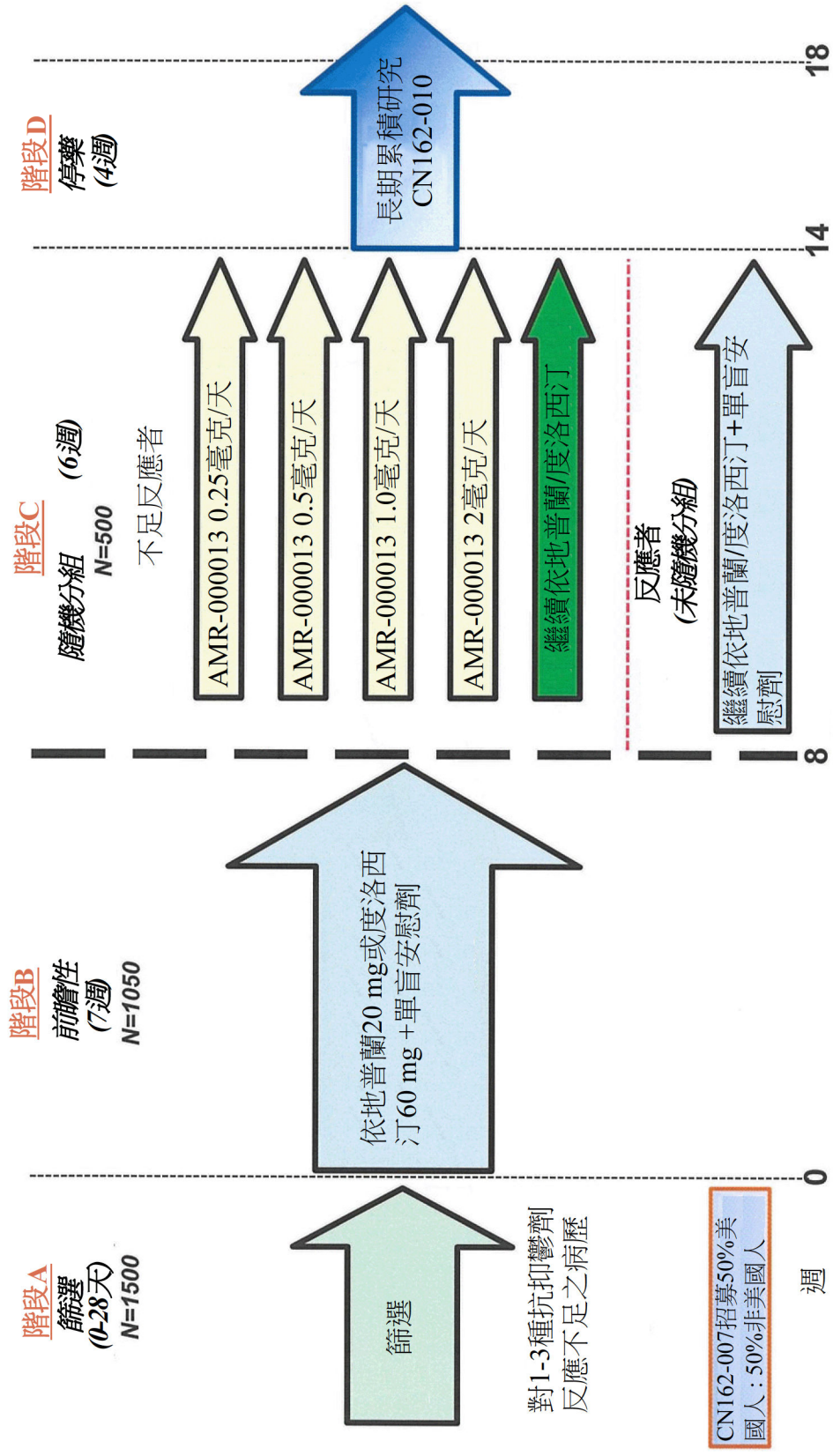
【圖1A】

CN162-006設計：可變劑量研究



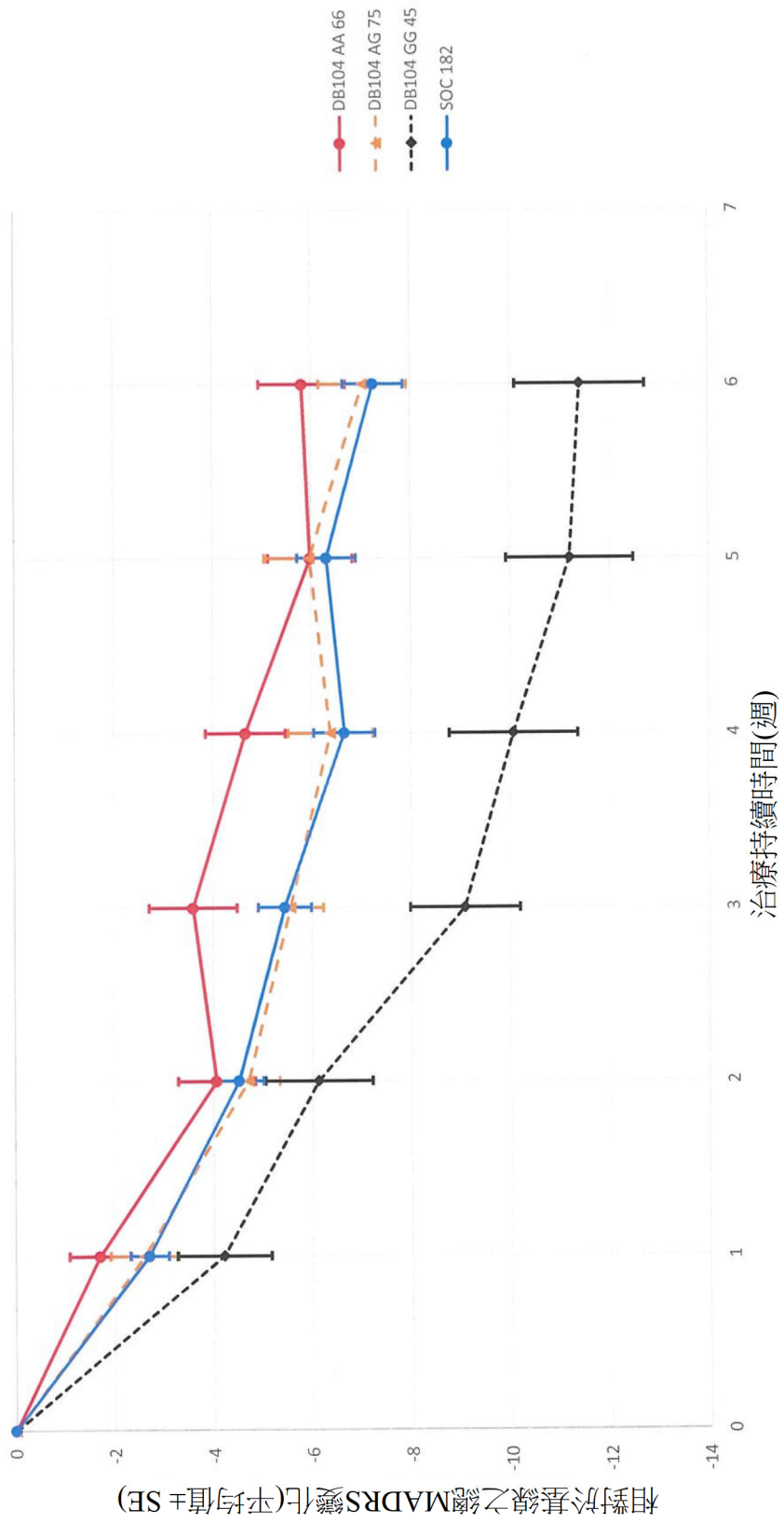
【圖1B】

CN162-007研究設計：固定劑量、劑量反應研究



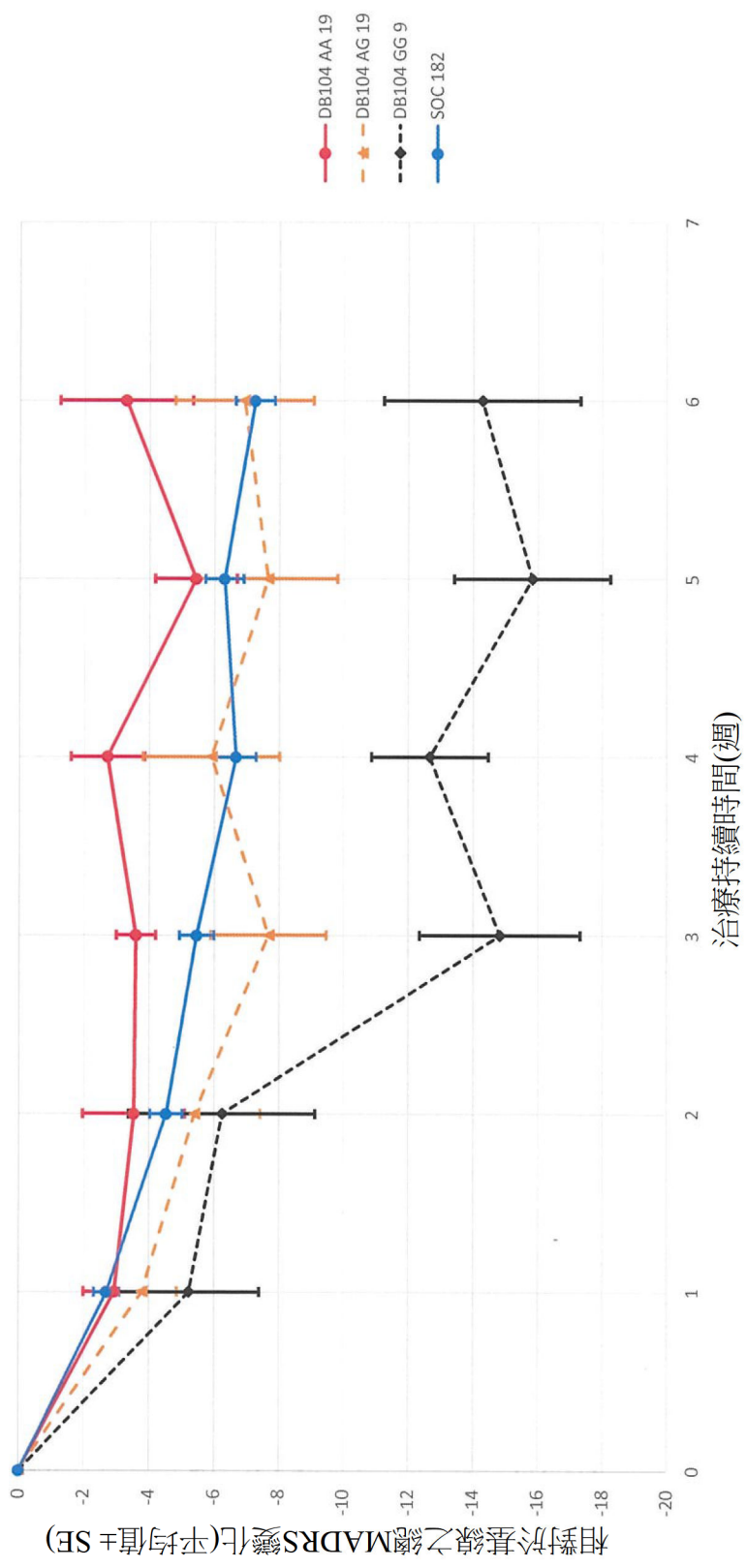
【圖1C】

DB104生物標記發現集



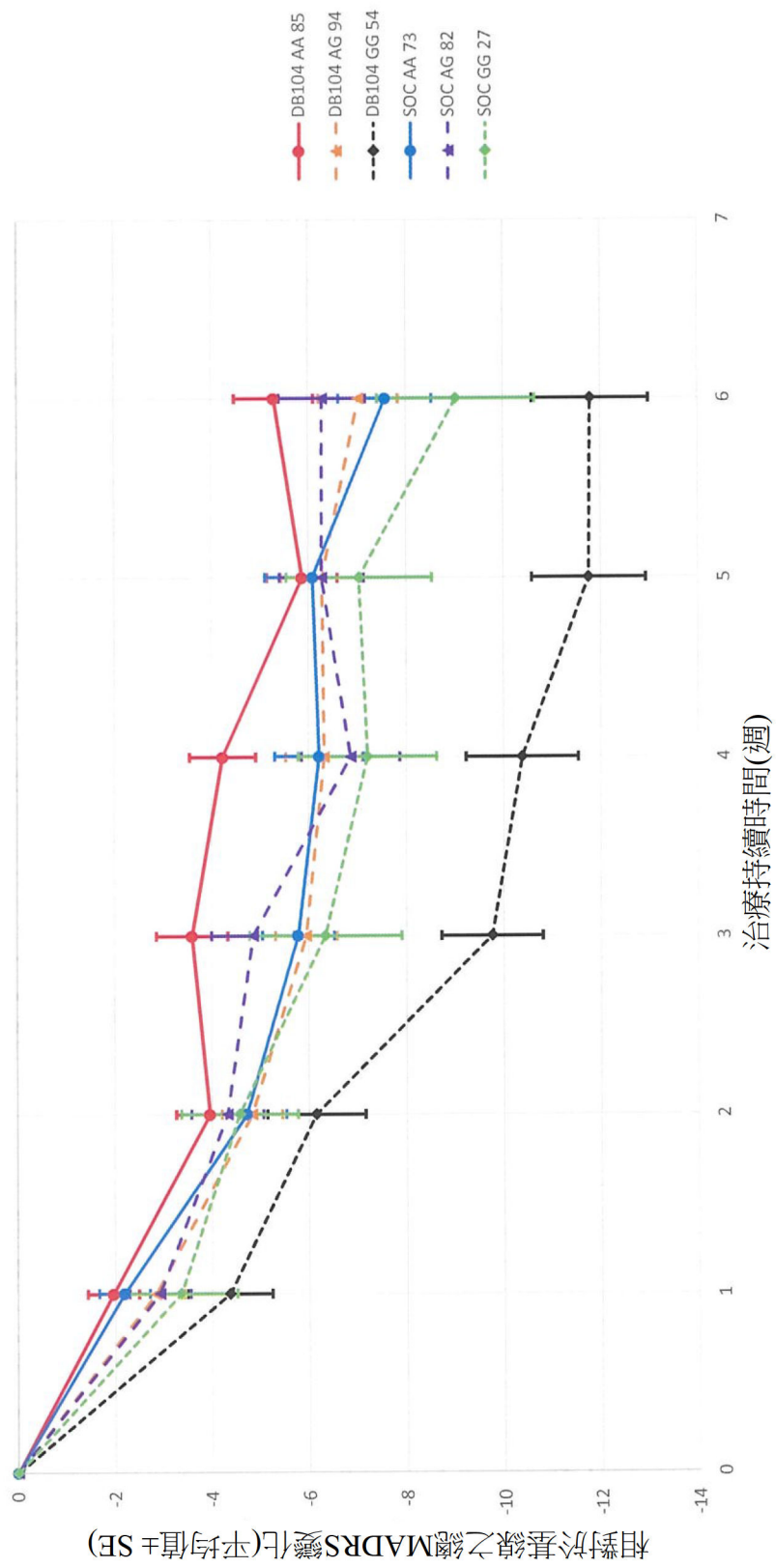
【圖2】

DB104生物標記驗證集



【圖3】

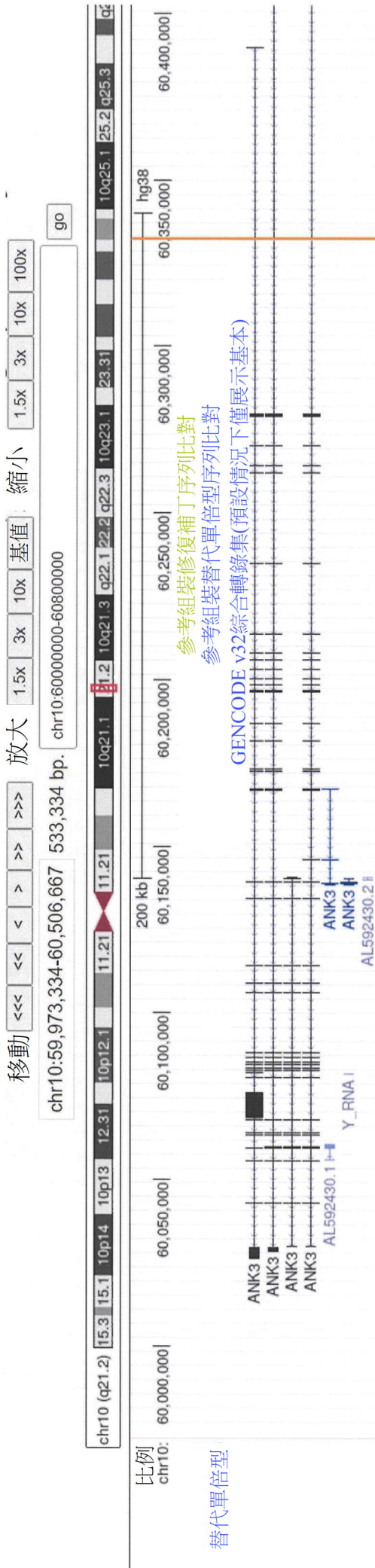
DB104生物標記全部資料



【圖4】

DGM4 (rs12217173)與ANK3基因重疊

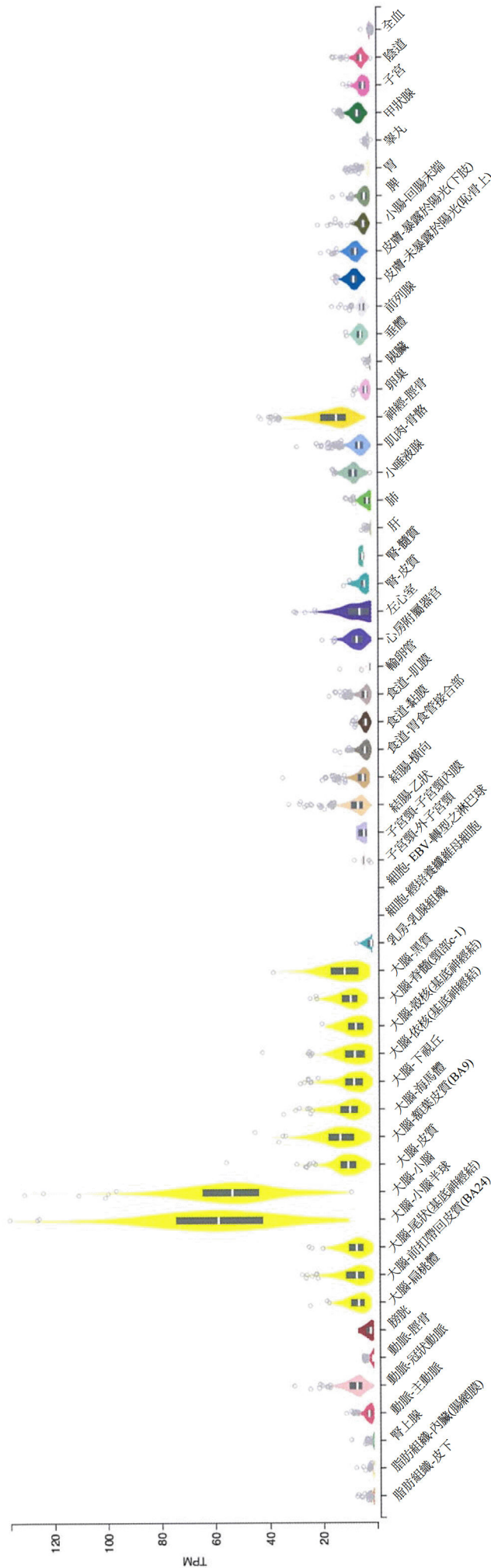
關於人類2013年12月(GRCh38/ha38)組裝之UCSC基因體瀏覽器



【圖5】

不同組織之ANK3基因表現

ANK3 (ENSG00000151150.21)之基因表現



【圖6】

•表2A

第6週時相對於基線之MADRS總分數變化-排除0.25 mg及0.5 mg劑量
階段C中具有MADRS之受試者

	DB104	SOC	治療差異LS平均值(SE)或速率比	P值
基線處受試者之數目	176	182		
第1週				
LS平均值-多變MMRM	-2.9 (0.79)	-2.9 (0.77)	-0.07 (0.57)	0.8995
MADRS反應速率	9 (5.2)	4 (2.2)	2.30	0.1457
MADRS緩解速率	6 (3.4)	4 (2.2)	1.53	0.4977
第2週				
LS平均值-多變MMRM	-5.1 (0.83)	-4.7 (0.81)	-0.36 (0.67)	0.5895
MADRS反應速率	20 (12.3)	14 (8.4)	1.46	0.2456
MADRS緩解速率	15 (9.2)	9 (5.4)	1.71	0.1823
第3週				
LS平均值-多變MMRM	-6.3 (0.85)	-5.6 (0.84)	-0.72 (0.73)	0.3228
MADRS反應速率	39 (23.1)	22 (13.2)	1.75	0.0185
MADRS緩解速率	17 (10.1)	12 (7.2)	1.40	0.3483
第4週				
LS平均值-多變MMRM	-7.0 (0.89)	-6.7 (0.88)	-0.31 (0.82)	0.7092
MADRS反應速率	40 (24.8)	33 (20.0)	1.24	0.2941
MADRS緩解速率	28 (17.4)	20 (12.1)	1.43	0.1794
第5週				
LS平均值-多變MMRM	-8.1 (0.91)	-6.7 (0.90)	-1.38 (0.86)	0.1091
MADRS反應速率	50 (31.4)	36 (22.5)	1.40	0.0718
MADRS緩解速率	41 (25.8)	27 (16.9)	1.53	0.0520
第6週				
LS平均值-多變MMRM	-8.2 (0.92)	-7.1 (0.91)	-1.11 (0.88)	0.2064
MADRS反應速率	52 (31.9)	40 (24.8)	1.28	0.1590
MADRS緩解速率	40 (24.5)	29 (18.0)	1.36	0.1513

注意：MMRM (混合模型重複量測)包括具有非結構化協方差矩陣之以下固定因素：基線MADRS分數、訪診、治療、治療與訪診之相互作用、年齡、性別、人種、區域及研究；使用卡方測試來測試反應(MADRS總分之 $\geq 50\%$ 減小)及緩解(MADRS總分 ≤ 10)速率之治療差異

【圖7】

•表2B

第6週時相對於基線之MADRS總分變化-排除0.25 mg及0.5 mg劑量

具有基因型GG之受試者

	DB104	SOC	治療差異LS平均值(SE) 或速率比		P值
			基線處受試者之數目	或速率比	
第1週					
LS平均值-多變MMRM	47	27			
MADRS反應速率	-4.0 (2.09)	-2.7 (1.99)		-1.24 (1.46)	0.3998
MADRS緩解速率	4 (8.5)	0			0.1191
	3 (6.4)	0			0.1802
第2週					
LS平均值-多變MMRM					
MADRS反應速率	-5.6 (2.09)	-3.9 (1.99)		-1.72 (1.47)	0.2489
MADRS緩解速率	8 (17.8)	1 (4.0)		4.44	0.0989
	6 (13.3)	0			0.0562
第3週					
LS平均值-多變MMRM					
MADRS反應速率	-9.3 (2.19)	-5.4 (2.16)		-3.94 (1.81)	0.0333
MADRS緩解速率	19 (43.2)	6 (25.0)		1.73	0.1373
	10 (22.7)	2 (8.3)		2.73	0.1368
第4週					
LS平均值-多變MMRM					
MADRS反應速率	-10.2 (2.23)	-6.9 (2.22)		-3.30 (1.92)	0.0909
MADRS緩解速率	18 (42.9)	4 (15.4)		2.79	0.0186
	14 (33.3)	4 (15.4)		2.17	0.1030
第5週					
LS平均值-多變MMRM					
MADRS反應速率	-11.8 (2.24)	-6.6 (2.24)		-5.24 (1.95)	0.0090
MADRS緩解速率	22 (51.2)	6 (25.0)		2.05	0.0374
	22 (51.2)	4 (16.7)		3.07	0.0055
第6週					
LS平均值-多變MMRM					
MADRS反應速率	-12.4 (2.27)	-7.7 (2.30)		-4.74 (2.06)	0.0246
MADRS緩解速率	26 (59.1)	8 (32.0)		1.85	0.0305
	19 (43.2)	5 (20.0)		2.16	0.0520

注意：MMRM(混合模型重複量測)包括具有非結構化協方差矩陣之以下固定因素：基線MADRS分數、訪診、治療、治療與訪診之相互作用、年齡、性別、人種、區域及研究；使用卡方測試來測試反應(MADRS總分之 $\geq 50\%$ 減小)及緩解(MADRS總分 ≤ 10)速率之治療差異

【圖8】

•表3A. 不同種族群(HAP Map)中之rs12217173基因型頻率

群體	ssID	提交者	對偶基因：頻率(計數)	基因型：頻率(計數)
CSHL-HAPMAP:HapMap-HCB	ss39708910	CSHL-HAPMAP	A : 0.611 (55) G : 0.389 (35)	A A : 0.400 (18) A G : 0.422 (19) G G : 0.178 (8)
CSHL-HAPMAP:HapMap-CEU	ss39708910	CSHL-HAPMAP	A : 0.567 (68) G : 0.433 (52)	A A : 0.300 (18) A G : 0.533 (32) G G : 0.167 (10)
CSHL-HAPMAP:HapMap-JPT	ss39708910	CSHL-HAPMAP	A : 0.557 (49) G : 0.443 (39)	A A : 0.318 (14) A G : 0.477 (21) G G : 0.205 (9)
CSHL-HAPMAP:HapMap-YRI	ss39708910	CSHL-HAPMAP	A : 0.817 (98) G : 0.183 (22)	A A : 0.650 (39) A G : 0.333 (20) G G : 0.017 (1)

【圖9】

表3B：不同種族群(1000個基因體)中之rs12217173基因型頻率

群體	對偶基因：頻率(計數)		基因型：頻率(計數)		
1000GENOMES:階段_3 :ALL	A: 0.641 (3210)	G: 0.359 (1798)	A A: 0.421 (1055)	A G: 0.439 (1100)	G G: 0.139 (349)
1000GENOMES:階段_3 :AFR	A: 0.806 (1066)	G: 0.194 (256)	A A: 0.648 (428)	A G: 0.318 (210)	G G: 0.035 (23)
1000GENOMES:階段_3 :ACB	A: 0.755 (145)	G: 0.245 (47)	A A: 0.604 (58)	A G: 0.302 (29)	G G: 0.094 (9)
1000GENOMES:階段_3 :ASW	A: 0.779 (95)	G: 0.221 (27)	A A: 0.574 (35)	A G: 0.410 (25)	G G: 0.016 (1)
1000GENOMES:階段_3 :ESN	A: 0.833 (165)	G: 0.167 (33)	A A: 0.697 (69)	A G: 0.273 (27)	G G: 0.030 (3)
1000GENOMES:階段_3 :LWK	A: 0.758 (150)	G: 0.242 (48)	A A: 0.545 (54)	A G: 0.424 (42)	G G: 0.030 (3)
1000GENOMES:階段_3 :MAG	A: 0.836 (189)	G: 0.164 (37)	A A: 0.690 (78)	A G: 0.292 (33)	G G: 0.018 (2)
1000GENOMES:階段_3 :MSL	A: 0.835 (142)	G: 0.165 (28)	A A: 0.706 (60)	A G: 0.259 (22)	G G: 0.035 (3)
1000GENOMES:階段_3 :YRI	A: 0.833 (180)	G: 0.167 (36)	A A: 0.685 (74)	A G: 0.296 (32)	G G: 0.019 (2)
1000GENOMES:階段_3 :AMR	A: 0.719 (499)	G: 0.281 (195)	A A: 0.527 (183)	A G: 0.383 (133)	G G: 0.089 (31)
1000GENOMES:階段_3 :CLM	A: 0.617 (116)	G: 0.383 (72)	A A: 0.415 (39)	A G: 0.404 (38)	G G: 0.181 (17)
1000GENOMES:階段_3 :MXL	A: 0.750 (96)	G: 0.250 (32)	A A: 0.547 (35)	A G: 0.406 (26)	G G: 0.047 (3)
1000GENOMES:階段_3 :PEL	A: 0.876 (149)	G: 0.124 (21)	A A: 0.765 (65)	A G: 0.224 (19)	G G: 0.012 (1)
1000GENOMES:階段_3 :PUR	A: 0.663 (138)	G: 0.337 (70)	A A: 0.423 (44)	A G: 0.481 (50)	G G: 0.096 (10)
1000GENOMES:階段_3 :EAS	A: 0.569 (574)	G: 0.431 (434)	A A: 0.317 (160)	A G: 0.504 (254)	G G: 0.179 (90)
1000GENOMES:階段_3 :CDX	A: 0.575 (107)	G: 0.425 (79)	A A: 0.312 (29)	A G: 0.527 (49)	G G: 0.161 (15)
1000GENOMES:階段_3 :CHB	A: 0.534 (110)	G: 0.466 (96)	A A: 0.282 (29)	A G: 0.505 (52)	G G: 0.214 (22)
1000GENOMES:階段_3 :CHS	A: 0.533 (112)	G: 0.467 (98)	A A: 0.276 (29)	A G: 0.514 (54)	G G: 0.210 (22)
1000GENOMES:階段_3 :JPT	A: 0.582 (121)	G: 0.418 (87)	A A: 0.356 (37)	A G: 0.452 (47)	G G: 0.192 (20)
1000GENOMES:階段_3 :KHV	A: 0.626 (124)	G: 0.374 (74)	A A: 0.364 (36)	A G: 0.525 (52)	G G: 0.111 (11)
1000GENOMES:階段_3 :EUR	A: 0.556 (559)	G: 0.444 (447)	A A: 0.292 (147)	A G: 0.527 (265)	G G: 0.181 (91)
1000GENOMES:階段_3 :CEU	A: 0.556 (110)	G: 0.444 (88)	A A: 0.283 (28)	A G: 0.545 (54)	G G: 0.172 (17)
1000GENOMES:階段_3 :FIN	A: 0.606 (120)	G: 0.394 (78)	A A: 0.343 (34)	A G: 0.525 (52)	G G: 0.131 (13)
1000GENOMES:階段_3 :GBR	A: 0.522 (95)	G: 0.478 (87)	A A: 0.209 (19)	A G: 0.626 (57)	G G: 0.165 (15)
1000GENOMES:階段_3 :IBS	A: 0.579 (124)	G: 0.421 (90)	A A: 0.336 (36)	A G: 0.486 (52)	G G: 0.178 (19)
1000GENOMES:階段_3 :TSI	A: 0.514 (110)	G: 0.486 (104)	A A: 0.280 (30)	A G: 0.467 (50)	G G: 0.252 (27)
1000GENOMES:階段_3 :SAS	A: 0.524 (512)	G: 0.476 (466)	A A: 0.280 (137)	A G: 0.487 (238)	G G: 0.233 (114)
1000GENOMES:階段_3 :BEB	A: 0.576 (99)	G: 0.424 (73)	A A: 0.360 (31)	A G: 0.430 (37)	G G: 0.209 (18)
1000GENOMES:階段_3 :GIH	A: 0.553 (114)	G: 0.447 (92)	A A: 0.311 (32)	A G: 0.485 (50)	G G: 0.204 (21)
1000GENOMES:階段_3 :ITU	A: 0.485 (101)	G: 0.505 (103)	A A: 0.245 (25)	A G: 0.500 (51)	G G: 0.255 (26)
1000GENOMES:階段_3 :PJL	A: 0.505 (97)	G: 0.495 (95)	A A: 0.240 (23)	A G: 0.531 (51)	G G: 0.229 (22)
1000GENOMES:階段_3 :STU	A: 0.495 (101)	G: 0.505 (103)	A A: 0.255 (26)	A G: 0.480 (49)	G G: 0.265 (27)

【圖10】