

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019126483, 19.01.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

23.01.2017 US 62/449,335;

17.03.2017 US 62/472,972;

06.11.2017 US 62/581,918

(43) Дата публикации заявки: 24.02.2021 Бюл. № 6

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 23.08.2019

(86) Заявка РСТ:

US 2018/014357 (19.01.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2018/136702 (26.07.2018)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**РИДЖЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**АБУЛ-ХУСН, Нора С. (US),  
ГОТТСМАН, Омри (US),  
ЛИ, Александер (US),  
ЧЭН, Сипин (US),  
СИНЬ, Юйжун (US),  
ГРОМАДА, Джеспер (US),  
ДЬЮИ, Фредерик Э. (US),  
БАРАС, Арис (US),  
ШУЛЬДИНЕР, Алан (US)**(54) **ВАРИАНТЫ 17-БЕТА-ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ 13 (HSD17B13) И ИХ  
ПРИМЕНЕНИЕ**

## (57) Формула изобретения

1. Способ выявления вариантного гена HSD17B13 у субъекта-человека, включающий или состоящий из проведения анализа биологического образца, полученного от субъекта-человека, при этом в анализе определяется, вставлен ли тимин между позициями, соответствующими позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1 гена HSD17B13 дикого типа, или присутствует ли тимин в позиции, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2 вариантного гена HSD17B13, причем присутствие указанного тимина указывает на наличие вариантного гена HSD17B13.

2. Способ по п. 1, в котором анализ включает или состоит из секвенирования части гена HSD17B13, содержащей позиции, соответствующие позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1, или содержащей позицию, соответствующую позиции 12666 в SEQ ID NO:2.

3. Способ по п. 1, в котором анализ включает или состоит из:

i) приведения биологического образца в контакт с праймером, гибридизирующимся с областью гена HSD17B13, которая находится в пределах 50 нуклеотидов от позиции гена HSD17B13, соответствующей позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1, или в пределах 50 нуклеотидов от позиции гена HSD17B13, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2;

ii) удлинения праймера по меньшей мере через позицию гена HSD17B13, соответствующую позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1, или соответствующую позиции 12666 в SEQ ID NO:2; и

iii) определения, вставлен ли тимин между позициями, соответствующими позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1 гена HSD17B13 дикого типа, или присутствует ли тимин в позиции, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2 вариантного гена HSD17B13, в продукте удлинения праймера.

4. Способ по любому из пп. 1–3, дополнительно включающий определение, является ли субъект–человек гомозиготным в отношении вариантного гена HSD17B13.

5. Способ выявления наличия транскрипта D HSD17B13 у субъекта–человека, включающий или состоящий из проведения анализа биологического образца, полученного от субъекта, при этом в анализе определяется наличие транскрипта D HSD17B13 в биологическом образце.

6. Способ по п. 5, в котором анализ включает или состоит из приведения биологического образца в контакт с одним или более праймерами или зондами, которые специфически гибридизируются с последовательностью нуклеиновой кислоты транскрипта D HSD17B13 или ее комплементарной последовательностью, и определения, произошла ли гибридизация.

7. Способ по п. 6, дополнительно включающий специфическое выявление транскрипта D посредством применения молекулы нуклеиновой кислоты, содержащей или состоящей из от около 5 нуклеотидов до около 50 нуклеотидов, содержащих или состоящих из:

i) нуклеотидной последовательности, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:6, 15, 24 или 33, или ее комплементарной последовательности;

ii) молекулы нуклеиновой кислоты, которая специфически гибридизируется с экзоном 2 транскрипта D; и/или

iii) молекулы нуклеиновой кислоты, которая специфически гибридизируется с областью, которая соединяет экзоны 3 и 4 транскрипта D.

8. Способ по любому из пп. 5–7, в котором транскрипт D HSD17B13 содержит или состоит из нуклеотидной последовательности, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной SEQ ID NO:6, 15, 24 или 33.

9. Способ по любому из пп. 6–8, в котором один или более праймеров или зондов специфически гибридизируются с SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:24 и/или SEQ ID NO:33.

10. Способ по любому из пп. 5–9, в котором анализ включает в себя полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ–ПЦР).

11. Способ по п. 6 или 10, в котором анализ включает в себя секвенирование.

12. Способ выявления наличия изоформы D HSD17B13 у субъекта–человека, включающий или состоящий из проведения анализа биологического образца, полученного от субъекта–человека, при этом в анализе определяется наличие изоформы D HSD17B13 в биологическом образце.

13. Способ по п. 12, в котором изоформа D HSD17B13 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной SEQ ID NO:42.

14. Способ по п. 12, в котором анализ включает в себя секвенирование.

15. Способ определения предрасположенности субъекта–человека или риска развития у него болезни печени, включающий или состоящий из:

а) проведения анализа биологического образца, полученного от субъекта–человека, при этом в анализе определяется, вставлен ли тимин между позициями, соответствующими позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1 гена HSD17B13 дикого типа, или присутствует ли тимин в позиции, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2 вариантного гена HSD17B13; и

б) классификации субъекта–человека как подверженного сниженному риску развития болезни печени, если тимин вставлен между позициями, соответствующими позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1 гена HSD17B13 дикого типа, или если тимин присутствует в позиции, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2 вариантного гена HSD17B13, или классификации субъекта–человека как подверженного повышенному риску развития болезни печени, если тимин не вставлен между позициями, соответствующими позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1 гена HSD17B13 дикого типа, или если тимин не присутствует в позиции, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2 вариантного гена HSD17B13.

16. Способ по п. 15, в котором болезнь печени представляет собой хроническую болезнь печени.

17. Способ по п. 15, в котором болезнь печени выбрана из группы, состоящей из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), алкогольной жировой болезни печени, цирроза, вирусного гепатита, гепатоцеллюлярной карциномы, простого стеатоза, стеатогепатита, фиброза и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

18. Способ по любому из пп. 15–17, в котором анализ включает или состоит из:

i) приведения биологического образца в контакт с праймером, гибридизирующимся с областью гена HSD17B13, которая находится в пределах 50 нуклеотидов от позиций, соответствующих позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1 гена HSD17B13 дикого типа, или в пределах 50 нуклеотидов от позиций, соответствующих позиции 12666 в SEQ ID NO:2 вариантного гена HSD17B13;

ii) удлинения праймера по меньшей мере через позиции, соответствующие позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1 гена HSD17B13 дикого типа, или соответствующие позиции 12666 в SEQ ID NO:2 вариантного гена HSD17B13; и

iii) определения, вставлен ли тимин между позициями, соответствующими позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1 гена HSD17B13 дикого типа, или присутствует ли тимин в позиции, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2 вариантного гена HSD17B13, в продукте удлинения праймера.

19. Способ по любому из пп. 15–17, в котором анализ включает или состоит из приведения биологического образца в контакт с праймером или зондом, который специфически гибридизируется с вариантным геном HSD17B13, содержащим тимин в позиции, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2, и не гибридизируется с соответствующим геном HSD17B13 дикого типа в жестких условиях, и определения, произошла ли гибридизация.

20. Способ по любому из пп. 15–18, в котором вариантный ген HSD17B13 выявляют секвенированием.

21. Способ по любому из пп. 15–20, дополнительно включающий определение, является ли субъект–человек гомозиготным в отношении вариантного гена HSD17B13.

22. Способ определения предрасположенности субъекта–человека или риска развития у него болезни печени, включающий или состоящий из:

а) проведения анализа биологического образца, полученного от субъекта–человека, при этом в анализе определяется наличие транскрипта D HSD17B13 в биологическом

образце; и

б) классификации субъекта–человека как подверженного снижению риску развития болезни печени, если транскрипт D HSD17B13 присутствует в биологическом образце, или классификации субъекта–человека как подверженного повышенному риску развития болезни печени, если транскрипт D HSD17B13 не присутствует в биологическом образце.

23. Способ по п. 22, в котором транскрипт D HSD17B13 содержит или состоит из нуклеотидной последовательности, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной SEQ ID NO:6, 15, 24 или 33.

24. Способ по п. 22, в котором транскрипт D HSD17B13 представляет собой РНК и содержит или состоит из SEQ ID NO:6 или ее кДНК, содержащей или состоящей из SEQ ID NO:24, или в котором транскрипт D HSD17B13 представляет собой мРНК и содержит или состоит из SEQ ID NO:15 или ее кДНК, содержащей или состоящей из SEQ ID NO:33.

25. Способ по любому из пп. 22–24, в котором в анализе определяется уровень экспрессии транскрипта D HSD17B13 в биологическом образце, при этом повышенный уровень экспрессии транскрипта D HSD17B13 по сравнению с контрольным образцом от контрольного субъекта–человека, гомозиготного в отношении аллеля HSD17B13 дикого типа, указывает на сниженный риск развития болезни печени, и причем такой же или сниженный уровень экспрессии транскрипта D HSD17B13 по сравнению с контрольным образцом указывает на повышенный риск развития болезни печени.

26. Способ по любому из пп. 22–25, в котором болезнь печени представляет собой хроническую болезнь печени.

27. Способ по любому из пп. 22–25, в котором болезнь печени выбрана из группы, состоящей из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), алкогольной жировой болезни печени, цирроза, вирусного гепатита, гепатоцеллюлярной карциномы, простого стеатоза, стеатогепатита, фиброза и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

28. Способ по любому из пп. 22–27, в котором анализ включает или состоит из приведения биологического образца в контакт с одним или более праймерами или зондами, которые специфически гибридизируются с последовательностью нуклеиновой кислоты транскрипта D HSD17B13 или ее комплементарной последовательностью, и определения, произошла ли гибридизация.

29. Способ по любому из пп. 22–28, дополнительно включающий специфическое выявление транскрипта D посредством применения молекулы нуклеиновой кислоты, содержащей или состоящей из от около 5 нуклеотидов до около 50 нуклеотидов, содержащих или состоящих из:

i) нуклеотидной последовательности, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:6, 15, 24 или 33, или ее комплементарной последовательности;

ii) молекулы нуклеиновой кислоты, которая специфически гибридизируется с экзоном 2 транскрипта D; и/или

iii) молекулы нуклеиновой кислоты, которая специфически гибридизируется с областью, которая соединяет экзоны 3 и 4 транскрипта D.

30. Способ по любому из пп. 22–29, в котором транскрипт D HSD17B13 содержит или состоит из нуклеотидной последовательности, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по

меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной SEQ ID NO:6, 15, 24 или 33.

31. Способ по п. 28, в котором один или более праймеров или зондов специфически гибридизируются с SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:24 и/или SEQ ID NO:33.

32. Способ по любому из пп. 22–31, в котором анализ включает в себя полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ–ПЦР) или количественную ОТ–ПЦР (кОТ–ПЦР).

33. Способ по любому из пп. 22–27 и 29–31, в котором анализ включает в себя секвенирование.

34. Способ определения предрасположенности субъекта–человека или риска развития у него болезни печени, включающий или состоящий из:

а) определения, присутствует ли изоформа D HSD17B13 в биологическом образце, полученном от субъекта–человека; и

б) классификации субъекта–человека как подверженного сниженному риску развития болезни печени, если изоформа D HSD17B13 выявлена в биологическом образце, или классификации субъекта–человека как подверженного повышенному риску развития болезни печени, если изоформа D HSD17B13 не выявлена в биологическом образце.

35. Способ по п. 34, в котором изоформа D HSD17B13 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной SEQ ID NO:42.

36. Способ по п. 34 или 35, в котором болезнь печени представляет собой хроническую болезнь печени.

37. Способ по п. 34 или 35, в котором болезнь печени выбрана из группы, состоящей из жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), алкогольной жировой болезни печени, цирроза, вирусного гепатита, гепатоцеллюлярной карциномы, простого стеатоза, стеатогепатита, фиброза и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

38. Способ по любому из пп. 34–37, в котором выявление включает в себя секвенирование.

39. Способ определения для субъекта–человека риска прогрессирования до более клинически поздних стадий жировой болезни печени, включающий или состоящий из:

а) проведения анализа биологического образца, полученного от субъекта–человека, при этом в анализе определяется, вставлен ли тимин между позициями, соответствующими позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1 гена HSD17B13 дикого типа, или присутствует ли тимин в позиции, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2 вариантного гена HSD17B13; и

б) классификации субъекта–человека как подверженного сниженному риску прогрессирования до более клинически поздних стадий жировой болезни печени, если тимин вставлен между позициями, соответствующими позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1 гена HSD17B13 дикого типа, или если тимин присутствует в позиции, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2 вариантного гена HSD17B13, или классификации субъекта–человека как подверженного повышенному риску прогрессирования до более клинически поздних стадий жировой болезни печени, если тимин не вставлен между позициями, соответствующими позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1 гена HSD17B13 дикого типа, или если тимин не присутствует в позиции, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2 вариантного гена HSD17B13.

40. Способ по п. 39, в котором анализ включает или состоит из:

і) приведения биологического образца в контакт с праймером, гибридизирующимся

с областью гена HSD17B13, которая находится в пределах 50 нуклеотидов от позиций гена HSD17B13, соответствующих позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1, или соответствующих позиции 12666 в SEQ ID NO:2;

ii) удлинения праймера по меньшей мере через позиции гена HSD17B13, соответствующие позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1 или соответствующие позиции 12666 в SEQ ID NO:2; и

iii) определения, вставлен ли тимин между позициями гена HSD17B13, соответствующими позициям 12665 и 12666 в SEQ ID NO:1, или присутствует ли тимин в позиции вариантного гена HSD17B13, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO: 2, в продукте удлинения праймера.

41. Способ по п. 39 или 40, в котором анализ включает или состоит из приведения биологического образца в контакт с праймером или зондом, который специфически гибридизируется с вариантным геном HSD17B13, содержащим тимин в позиции, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2, и не гибридизируется с соответствующим геном HSD17B13 дикого типа в жестких условиях, и определения, произошла ли гибридизация.

42. Способ по п. 39 или 40, в котором вариантный ген HSD17B13 выявляют секвенированием.

43. Способ по любому из пп. 39–42, дополнительно включающий определение, является ли субъект–человек гомозиготным в отношении вариантного гена HSD17B13.

44. Способ определения для субъекта–человека риска прогрессирования до более клинически поздних стадий жировой болезни печени, включающий или состоящий из:

а) проведения анализа биологического образца, полученного от субъекта–человека, при этом в анализе определяется наличие транскрипта D HSD17B13 в биологическом образце; и

б) классификации субъекта–человека как подверженного снижению риску прогрессирования до более клинически поздних стадий жировой болезни печени, если транскрипт D HSD17B13 присутствует в биологическом образце, или классификации субъекта–человека как подверженного повышенному риску прогрессирования до более клинически поздних стадий жировой болезни печени, если транскрипт D HSD17B13 не присутствует в биологическом образце.

45. Способ по п. 44, в котором транскрипт D HSD17B13 содержит или состоит из нуклеотидной последовательности, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной SEQ ID NO:6, 15, 24 или 33.

46. Способ по п. 44, в котором транскрипт D HSD17B13 представляет собой РНК и содержит или состоит из SEQ ID NO:6 или ее кДНК, содержащей или состоящей из SEQ ID NO:24, или в котором транскрипт D HSD17B13 представляет собой мРНК и содержит или состоит из SEQ ID NO:15 или ее кДНК, содержащей или состоящей из SEQ ID NO: 33.

47. Способ по любому из пп. 44–46, в котором в анализе определяется уровень экспрессии транскрипта D HSD17B13 в биологическом образце, при этом повышенный уровень экспрессии транскрипта D HSD17B13 по сравнению с контрольным образцом от контрольного субъекта–человека, гомозиготного в отношении аллеля HSD17B13 дикого типа, указывает на сниженный риск прогрессирования до более клинически поздних стадий жировой болезни печени, и причем такой же или сниженный уровень экспрессии транскрипта D HSD17B13 по сравнению с контрольным образцом указывает на повышенный риск прогрессирования до более клинически поздних стадий жировой болезни печени.

48. Способ по любому из пп. 44–47, в котором анализ включает или состоит из приведения биологического образца в контакт с одним или более праймерами или зондами, которые специфически гибридизируются с последовательностью нуклеиновой кислоты транскрипта D HSD17B13 или ее комплементарной последовательностью, и определения, произошла ли гибридизация.

49. Способ по любому из пп. 44–48, дополнительно включающий специфическое выявление транскрипта D посредством применения молекулы нуклеиновой кислоты, содержащей от около 5 нуклеотидов до около 50 нуклеотидов, содержащих или состоящих из:

i) нуклеотидной последовательности, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:6, 15, 24 или 33, или ее комплементарной последовательности;

ii) молекулы нуклеиновой кислоты, которая специфически гибридизируется с экзоном 2 транскрипта D; и/или

iii) молекулы нуклеиновой кислоты, которая специфически гибридизируется с областью, которая соединяет экзоны 3 и 4 транскрипта D.

50. Способ по п. 49, в котором один или более праймеров или зондов специфически гибридизируются с SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:24 и/или SEQ ID NO:33.

51. Способ по любому из пп. 44–50, в котором анализ включает в себя полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ–ПЦР) или количественную ОТ–ПЦР (кОТ–ПЦР).

52. Способ по любому из пп. 44–50, в котором анализ включает в себя секвенирование.

53. Способ определения для субъекта–человека риска прогрессирования до более клинически поздних стадий жировой болезни печени, включающий или состоящий из:

a) определения, присутствует ли изоформа D HSD17B13 в биологическом образце, полученном от субъекта–человека; и

b) классификации субъекта–человека как подверженного снижению риску прогрессирования до более клинически поздних стадий болезни печени, если изоформа D HSD17B13 выявлена в биологическом образце.

54. Способ по п. 53, в котором изоформа D HSD17B13 содержит или состоит из аминокислотной последовательности, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной SEQ ID NO:42.

55. Способ по п. 53 или 54, в котором выявление включает в себя секвенирование.

56. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая или состоящая из по меньшей мере 15 смежных нуклеотидов гена HSD17B13, причем смежные нуклеотиды являются по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98% или по меньшей мере на около 99% идентичными соответствующей последовательности в SEQ ID NO:2, и содержащая тимин в позиции, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2.

57. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая или состоящая из нуклеотидной последовательности, которая кодирует полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной аминокислотной последовательности изоформы D HSD17B13 (SEQ ID NO:42).

58. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 57, содержащая или состоящая из

нуклеотидной последовательности, которая кодирует полипептид, имеющий аминокислотную последовательность изоформы D HSD17B13 (SEQ ID NO:42).

59. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 57 или 58, содержащая или состоящая из нуклеотидной последовательности, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной нуклеотидной последовательности транскрипта D HSD17B13 (SEQ ID NO: 6, 15, 24 или 33).

60. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 57–59, которая представляет собой РНК и содержит или состоит из SEQ ID NO:6 или ее кДНК, содержащей или состоящей из SEQ ID NO:24, или которая представляет собой мРНК и содержит или состоит из SEQ ID NO:15 или ее кДНК, содержащей или состоящей из SEQ ID NO:33.

61. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая или состоящая из от около 5 нуклеотидов до около 50 нуклеотидов, которая специфически гибридизируется с геном HSD17B13 в области, которая включает в себя позицию, соответствующую позиции 12666 в SEQ ID NO:2 или ее комплементарной последовательности, и при этом молекула нуклеиновой кислоты специфически гибридизируется с геном HSD17B13, содержащим тимин в позиции, соответствующей позиции 12666 в SEQ ID NO:2 или ее комплементарной последовательности.

62. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая или состоящая из от около 5 нуклеотидов до около 50 нуклеотидов, которая специфически гибридизируется с транскриптом D вариантного HSD17B13, при этом молекула нуклеиновой кислоты специфически гибридизируется с:

- i) нуклеотидной последовательностью, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной нуклеотидной последовательности SEQ ID NO:6, 15, 24 или 33, или
- ii) с комплементарной последовательностью нуклеотидной последовательности согласно i).

63. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая или состоящая из от около 5 нуклеотидов до около 50 нуклеотидов, содержащих или состоящих из:

- i) молекулы нуклеиновой кислоты по п. 62;
- ii) молекулы нуклеиновой кислоты, которая специфически гибридизируется с экзоном 2 транскрипта D; и/или
- iii) молекулы нуклеиновой кислоты, которая специфически гибридизируется с областью, которая соединяет экзоны 3 и 4 транскрипта D.

64. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 62, которая специфически гибридизируется с молекулой РНК, содержащей или состоящей из SEQ ID NO:6, или ее кДНК, содержащей или состоящей из SEQ ID NO:24, или которая специфически гибридизируется с мРНК, содержащей или состоящей из SEQ ID NO:15, или ее кДНК, содержащей или состоящей из SEQ ID NO:33, или их комплементарной последовательностью.

65. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 62–64, которая связана с гетерологичной нуклеиновой кислотой или содержит гетерологичную метку.

66. Применение молекулы нуклеиновой кислоты по любому из пп. 61–65 для выявления вариантного гена HSD17B13 или вариантного транскрипта HSD17B13 для определения предрасположенности субъекта–человека или риска развития у него болезни печени, или для определения для субъекта–человека риска прогрессирования до более клинически поздних стадий жировой болезни печени.

67. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 56–66.

68. Клетка, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 56–66.



69. Клетка, содержащая вектор по п. 67.

70. Полипептид, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, которая является по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или на 100% идентичной аминокислотной последовательности изоформы D HSD17B13 (SEQ ID NO:42).

71. Полипептид по п. 70, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:42.

72. Полипептид по п. 70 или 71, который связан с гетерологичной молекулой.

73. Композиция, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 56–66.

74. Композиция, содержащая вектор по п. 67.

75. Композиция, содержащая клетку по п. 68 или 69.

76. Композиция, содержащая полипептид по любому из пп. 70–72.

RU 2019126483 A

RU 2019126483 A