(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115515680 A

(43)申请公布日 2022.12.23

(21)申请号 202180031602.1

(22)申请日 2021.02.23

(30)优先权数据

62/986,603 2020.03.06 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2022.10.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/019265 2021.02.23

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2021/178166 EN 2021.09.10

(71)申请人 索元生物医药有限公司

地址 美国加利福尼亚州圣迭戈

(72)发明人 约翰·W·惠特克　扎夫林·达利
孙红　卢海平　李晓军
威尔逊·吴　罗文

(74)专利代理机构 深圳中一联合知识产权代理有限公司 44414

专利代理师 张禹

(51)Int.Cl.

A61P 25/00(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

C12Q 1/6883(2006.01)

权利要求书17页　说明书54页

序列表18页　附图17页

(54)发明名称

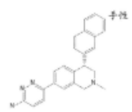
用于评估神经递质转运蛋白抑制剂的功效的组合物和方法

(57)摘要

本发明涉及药物基因组学领域，其应用一种或多种基因组生物标志物以及相关的诊断方法、装置、试剂、系统和试剂盒，用于预测个体对治疗剂例如某些神经递质转运蛋白抑制剂(如利阿芬辛)的不同应答(例如像，功效或不良作用)。

DB104的结构，并且该DB104是人SERT、NET和DAT的强效、选择性抑制剂。

DB104 或利阿芬辛
(以前为 BMS-820836 和 AMR-000013)



研究类型	测试系统	值得注意的发现
体外结合 BMS-820836		
	SERT 结合	IC50 = 1.08 ± 0.09 nM
	DAT 结合	IC50 = 5.67 ± 0.36 nM
	NET 结合	IC50 = 7.99 ± 0.43 nM

研究类型	测试系统	值得注意的发现
单胺再摄取抑制 BMS-820836		
	血清素再摄取	IC50 = 18.5 ± 5.5 nM
	多巴胺再摄取	IC50 = 31.5 ± 2.5 nM
	去甲肾上腺素再摄取	IC50 = 37.5 ± 2.5 nM

CN 115515680 A

1.一种经分离的多核苷酸,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:单核苷酸多态性(SNP),其选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。

2.如权利要求1所述的经分离的多核苷酸,其中该SNP是rs12217173、表1A-1E中任一个列出的SNP、或其互补SNP。

3.如权利要求2所述的经分离的多核苷酸,其中该SNP是rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120、或其互补SNP。

4.如权利要求3所述的经分离的多核苷酸,其中该SNP是rs12217173或其互补SNP。

5.一种经分离的多核苷酸的组,其包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:如权利要求1-4中任一项所述的经分离的多核苷酸中的两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、或五个或更多个。

6.如权利要求5所述的组,其中这些SNP包含rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120中的两个、三个或全部,或其互补SNP。

7.如权利要求1-4中任一项所述的经分离的多核苷酸或如权利要求5-6中任一项所述的组,其中该经分离的多核苷酸包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1-51中列出的任一序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

8.如权利要求7所述的经分离的多核苷酸或组,其中该经分离的多核苷酸包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:SEQ ID NO:51、1、2或5中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

9.如权利要求8所述的经分离的多核苷酸或组,其中该经分离的多核苷酸包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:SEQ ID NO:51中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

10.一种试剂盒,其包含如权利要求1-9中任一项所述的经分离的多核苷酸或组,该试剂盒任选地包含使用说明书。

11.一种微阵列,其包含基板和直接或间接固定在该基板上的如权利要求1-9中任一项所述的经分离的多核苷酸或组。

12.一种试剂,其用于检测一种或多种单核苷酸多态性(SNP),该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。

13.如权利要求12所述的试剂,其用于检测rs12217173、表1A-1E中任一个列出的SNP、或其互补SNP。

14.如权利要求13所述的试剂,其用于检测rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120、或其互补SNP。

15.如权利要求14所述的试剂,其用于检测rs12217173或其互补SNP。

16.如权利要求12-15中任一项所述的试剂,其中该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:1-51中列出的任一序列中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

17.如权利要求16所述的试剂,其中该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:51、1、2或5中列

出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

18.如权利要求17所述的试剂，其中该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:51中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

19.如权利要求12-18中任一项所述的试剂，其包含用于测定该一种或多种SNP的一种或多种分子。

20.如权利要求19所述的试剂，其中该一种或多种分子包含寡核苷酸和/或多肽。

21.如权利要求20所述的试剂，其中该寡核苷酸包含SEQ ID NO:1-51中列出的任一序列中列出的序列或其互补序列。

22.如权利要求20或21所述的试剂，其中该寡核苷酸包含用于对该一种或多种SNP进行基因分型的一种或多种引物。

23.一种试剂盒，其包含如权利要求12-22中任一项所述的试剂，该试剂盒任选地包含使用说明书。

24.一种试剂盒，其包含如权利要求1-9中任一项所述的经分离的多核苷酸或组和如权利要求12-22中任一项所述的试剂，该试剂盒任选地包含使用说明书。

25.如权利要求24所述的试剂盒，其中该经分离的多核苷酸或组包含选自由以下组成的组的SNP:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900，或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP，并且该试剂能够检测该一种或多种SNP。

26.如权利要求25所述的试剂盒，其中该经分离的多核苷酸或组包含rs12217173、表1A-1E中任一个列出的SNP、和/或其互补SNP，并且该试剂能够检测该一种或多种SNP。

27.如权利要求26所述的试剂盒，其中该经分离的多核苷酸或组包含rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120、和/或其互补SNP，并且该试剂能够检测该一种或多种SNP。

28.如权利要求27所述的试剂盒，其中该经分离的多核苷酸是rs12217173或其互补SNP，并且该试剂能够检测该SNP。

29.如权利要求23-28中任一项所述的试剂盒，其中该试剂能够检测该一种或多种SNP，并且该经分离的多核苷酸或组用作检测测定的对照。

30.一种微阵列，其包含基板和直接或间接固定在该基板上的如权利要求12-22中任一项所述的试剂。

31.一种微阵列，其包含基板和直接或间接固定在该基板上的如权利要求1-9中任一项所述的经分离的多核苷酸或组以及如权利要求12-22中任一项所述的试剂。

32.如权利要求31所述的微阵列，其中该试剂能够检测该一种或多种SNP，并且该经分离的多核苷酸或组用作检测测定的对照。

33.如权利要求10-32中任一项所述的试剂盒、试剂或微阵列，该试剂盒、试剂或微阵列用于评估一个经分离的生物标志物或经分离的生物标志物的组，其中该一种或多种生物标志物包含选自由以下组成的组的单核苷酸多态性(SNP):rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900，或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。

34.如权利要求33所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中通过以下对该经分离的生物标志

物或组进行测定:测序、聚合酶链反应(PCR)、毛细管电泳、质谱法、单链构象多态性(SSCP)、电化学分析、变性HPLC和凝胶电泳、限制性片段长度多态性、杂交分析、单碱基延伸(SBE)、等位基因特异性引物延伸(ASPE)、限制性酶消化、链置换扩增(SDA)、转录介导的扩增(TMA)、连接酶链反应(LCR)、基于核酸序列的扩增(NASBA)、引物延伸、滚环扩增(RCA)、自我持续序列复制(3SR)、环介导等温扩增(LAMP)、杂交、核酸测序、和/或微阵列,

任选地其中该核酸测序选自由以下组成的组:马克萨姆-吉尔伯特测序、链终止法、鸟枪法测序、桥式PCR、单分子实时测序、离子半导体(离子激流测序)、合成测序、连接测序(SOLiD测序)、链终止(桑格测序)、大规模平行标签测序(MPSS)、聚合酶克隆测序、454焦磷酸测序、Illumina(Solexa)测序、DNA纳米球测序、heliscope单分子测序、单分子实时(SMRT)测序、纳米孔DNA测序、隧道电流DNA测序、杂交测序、质谱测序、微流体桑格测序、基于显微术的技术、RNAP测序和体外病毒高通量测序。

35.如权利要求33或34所述的试剂盒、试剂或微阵列,该试剂盒、试剂或微阵列进一步包含使用该经分离的生物标志物或组进行用于治疗的伴随诊断测试的说明书,例如对CNS障碍如抑郁的治疗。

36.如权利要求35所述的试剂盒、试剂或微阵列,其中使用以下进行用于该治疗的该伴随诊断测试:rs12217173、表1A-1E中任一个列出的SNP、或其互补SNP。

37.如权利要求36所述的试剂盒、试剂或微阵列,其中使用以下进行用于该治疗的该伴随诊断测试:rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120、或其互补SNP。

38.如权利要求37所述的试剂盒、试剂或微阵列,其中使用以下进行用于该治疗的该伴随诊断测试:rs12217173或其互补SNP。

39.如权利要求33-38中任一项所述的试剂盒、试剂或微阵列,其中该治疗是对以下的治疗:重度抑郁症(MDD或抑郁)或与血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个异常水平相关的疾病或障碍。

40.如权利要求39所述的试剂盒、试剂或微阵列,其中该疾病或障碍是中枢神经系统(CNS)疾病或障碍。

41.如权利要求40所述的试剂盒、试剂或微阵列,其中该CNS疾病或障碍选自由以下组成的组:重度抑郁症(MDD),例如,MDD的亚型、或具有一种或多种精神病特征的重度抑郁和/或具有产前或产后发作的抑郁;创伤后应激障碍(PTSD);双相障碍;强迫障碍(OCD);进食障碍;注意力缺陷多动障碍(ADHD);睡眠障碍,例如,发作性睡病;物质使用障碍;图雷特综合征(TS);精神分裂症;癫痫;偏头痛和孤独症谱系障碍。

42.如权利要求41所述的试剂盒、试剂或微阵列,其中该神经系统变性障碍是阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿病、或帕金森病(PD)。

43.如权利要求39所述的试剂盒、试剂或微阵列,其中该治疗是对重度抑郁症(MDD或抑郁)的治疗。

44.如权利要求33-43中任一项所述的试剂盒、试剂或微阵列,其中该治疗包括向有需要的受试者施用药学上有效量的用于治疗重度抑郁症(MDD或抑郁)的药物或用于调节受试者的血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个水平的药物。

45.如权利要求44所述的试剂盒、试剂或微阵列,其中用于治疗重度抑郁症或调节血清素、去甲肾上腺素和/或多巴胺的一个或多个水平的该药物包含:

a）利阿芬辛（BMS-820836或AMR-000013）、BMS-866949（CSTI-500或AMR-001181）、或其类似物或衍生物；或者

b）血清素转运蛋白（SERT）、去甲肾上腺素转运蛋白（NET）和/或多巴胺转运蛋白（DAT）的抑制剂。

46.如权利要求45所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中该血清素转运蛋白的抑制剂具有：

a）范围为约0.1nm至约1μm，例如约0.1nm至约60nm的对该血清素转运蛋白的结合亲和力IC_{50}；和/或

b）范围为约0.1nm至约1μm，例如约2nm至约200nm的对该血清素转运蛋白的功能效力IC_{50}。

47.如权利要求45或46所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中该去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂具有：

a）范围为约1nm至约1μm，例如约0.8nm至约80nm的对该去甲肾上腺素转运蛋白的结合亲和力IC_{50}；和/或

b）范围为约0.1nm至约1μm，例如约4nm至约400nm的对该去甲肾上腺素转运蛋白的功能效力IC_{50}。

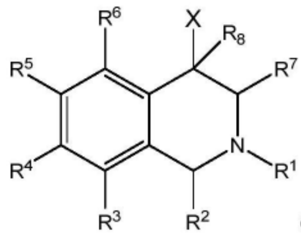
48.如权利要求45-47中任一项所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中该多巴胺转运蛋白的抑制剂具有：

a）范围为约1nm至约1μm，例如约0.6nm至约60nm的对该多巴胺转运蛋白的结合亲和力IC_{50}；和/或

b）范围为约0.1nm至约1μm，例如约3nm至约300nm的对该多巴胺转运蛋白的功能效力IC_{50}。

49.如权利要求45-48中任一项所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中该药物包含血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂（SNDRI、三重再摄取抑制剂或TRI）。

50.如权利要求49所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中该血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂是具有式（I）的化合物：



(I)

其中：

与X附接的手性中心处于R或S构型；

X选自由以下组成的组：茚基、茚满基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烯基、二氢苯并环庚烯基和四氢苯并环庚烯基；

R^1是H或甲基，并且优选地，R1是甲基；

R^2是H；

R^3是H

R^4选自由以下组成的组：哒嗪-3-基、6-甲基哒嗪-3-基、6-二甲基氨基-吡啶-3-基、6-甲

基氨基-哒嗪-3-基、6-氨基-哒嗪-3-基、6-吗啉代-4-基-哒嗪-3-基、6-三氟甲基-哒嗪-3-基、6-氰基-哒嗪-3-基、和哒嗪-4-基；

R^5是H或F；

R^6是H、F或甲氧基；

R^7是H；并且

R^8是H、OH、OCH_3、-CN、F、Cl、或CH_3；

或其氧化物；

或其药学上可接受的盐。

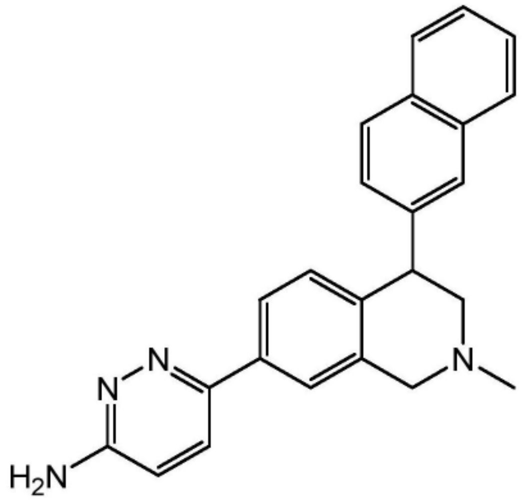
51.如权利要求50所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中R^4是6-氨基-哒嗪-3-基；或其药学上可接受的盐。

52.如权利要求50或51所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中X是萘-2-基；或其药学上可接受的盐。

53.如权利要求52所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中与X附接的该手性中心处于S构型；或其药学上可接受的盐。

54.如权利要求52所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中该化合物是(+)立体异构体；或其药学上可接受的盐。

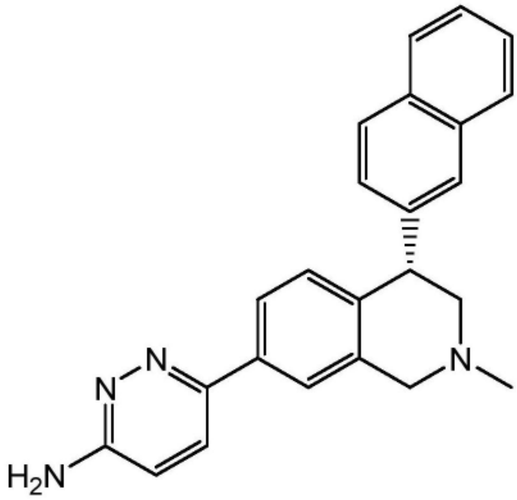
55.如权利要求50所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中该化合物具有下式：



；

或其药学上可接受的盐。

56.如权利要求55所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中该化合物具有下式：

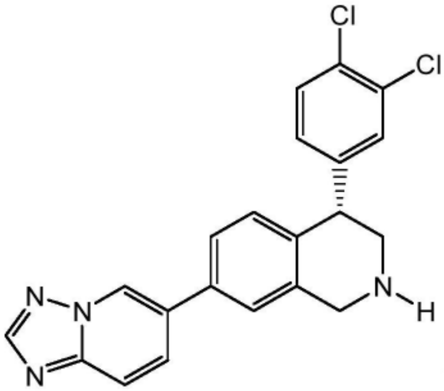


；

或其药学上可接受的盐。

57.如权利要求50所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中该化合物是去甲基代谢物(BMS-821007)。

58.如权利要求49所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中该血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂是具有式(II)的化合物：



(II)；

或其药学上可接受的盐，例如，其HCl盐。

59.如权利要求49所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中该血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂是利阿芬辛、BMS-866949、或其类似物或衍生物、或其药学上可接受的盐。

60.如权利要求49所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中该血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂选自由以下组成的组：马吲哚、奈法唑酮、西布曲明、文拉法辛、艾氯胺酮、氯胺酮、苯环利定(PCP)、曲吡那敏、美吡哌唑、阿米替林、AN-788、盐酸安舒法辛、赛他发定、达索曲林、Lu AA34893、Lu AA37096、NS-2360、泰达西汀、特索芬辛、比西发啶(DOV-220,075)、BMS 866,949、布索芬新、双氮奋兴(Ro8-4650)、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,-二苯基环丁胺、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-羧酸酯(DMNPC)、DOV-102,677、非唑拉明(Win-41,528-2)、GSK1360707F、茚达曲林(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和草药物质。

61.如权利要求60所述的试剂盒、试剂或微阵列，其中该苯基莨菪烷是WF-23、二氯烷或

RTI-55。

62.如权利要求60所述的试剂盒、试剂或微阵列,其中该草药物质包含古柯粉、银杏提取物、贯叶连翘(圣约翰草)、牛至提取物、迷迭香提取物或常春藤皂苷元。

63.如权利要求12-62中任一项所述的试剂盒、试剂或微阵列,该试剂盒、试剂或微阵列进一步包含用于治疗重度抑郁症(MDD或抑郁)的药物或用于调节受试者的血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个水平的药物。

64.如权利要求63所述的试剂盒、试剂或微阵列,其中该药物包含:

a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物;或者

b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂,例如,血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂。

65.一种伴随诊断方法,其包括:

a)对来自正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者的生物样品的一种或多种单核苷酸多态性(SNP)进行测定,该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP;和/或

b)基于所述一种或多种SNP的测定结果,例如使用计算机算法生成输出,例如,评分,以确定所述受试者对所述治疗的可能的应答性。

66.一种用于对受试者的治疗资格进行分类的方法,该方法包括:

b)对来自正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者的生物样品的一种或多种单核苷酸多态性(SNP)进行测定,该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP;和/或

b)基于所述一种或多种SNP的测定结果,例如使用计算机算法生成输出,例如,评分,以将该受试者分类为对于该治疗或继续治疗有资格或没有资格。

67.一种用于筛选受试者或受试者群体进行治疗的方法,该方法包括:

a)对来自正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者或受试者群体的一个或多个生物样品的一种或多种单核苷酸多态性(SNP)进行测定,该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP;和/或

b)基于所述一种或多种SNP的测定结果,例如使用计算机算法生成输出,例如,评分,以确定该受试者或该群体是否可能受益于该治疗或继续治疗,和/或确定该受试者或该群体是否可能经历来自该治疗或继续治疗的不良作用。

68.一种用于在治疗期间监测受试者的方法,该方法包括:

a)对来自正在接受治疗的受试者的生物样品的一种或多种单核苷酸多态性(SNP)进行测定,该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP;和/或

b)基于所述一种或多种SNP的测定结果,例如使用计算机算法生成输出,例如,评分,以确定该受试者是否应该接受继续治疗。

69.如权利要求65-68中任一项所述的方法,该方法进一步包括从正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者获得生物样品。

70.如权利要求65-69中任一项所述的方法,该方法进一步包括从正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者的生物样品中分离基因组DNA。

71.如权利要求65-70中任一项所述的方法,该方法进一步包括使该受试者经受该治疗。

72.如权利要求65-70中任一项所述的方法,该方法进一步包括继续对该受试者进行该治疗。

73.如权利要求65-70中任一项所述的方法,该方法进一步包括不建议对该受试者进行该治疗、改变对该受试者的该治疗、或使该受试者退出该治疗。

74.如权利要求65-73中任一项所述的方法,其中该一种或多种SNP选自由以下组成的组:rs12217173、表1A-1E中任一个列出的SNP、或其互补SNP。

75.如权利要求65-73中任一项所述的方法,其中该一种或多种SNP选自由以下组成的组:rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120、或其互补SNP。

76.如权利要求65-73中任一项所述的方法,其中该一种或多种SNP是rs12217173或其互补SNP。

77.如权利要求65-73中任一项所述的方法,其中该一种或多种SNP包含SEQ IDNO:1-51中列出的任一序列中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

78.如权利要求77所述的方法,其中该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:51、1、2或5中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

79.如权利要求78所述的方法,其中该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:51中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

80.如权利要求65-79中任一项所述的方法,其中通过以下对该一种或多种SNP进行测定:测序、聚合酶链反应(PCR)、毛细管电泳、质谱法、单链构象多态性(SSCP)、电化学分析、变性HPLC和凝胶电泳、限制性片段长度多态性、杂交分析、单碱基延伸(SBE)、等位基因特异性引物延伸(ASPE)、限制性酶消化、链置换扩增(SDA)、转录介导的扩增(TMA)、连接酶链反应(LCR)、基于核酸序列的扩增(NASBA)、引物延伸、滚环扩增(RCA)、自我持续序列复制(3SR)、环介导等温扩增(LAMP)、杂交、核酸测序、和/或微阵列,

任选地其中该核酸测序选自由以下组成的组:马克萨姆-吉尔伯特测序、链终止法、鸟枪法测序、桥式PCR、单分子实时测序、离子半导体(离子激流测序)、合成测序、连接测序(SOLiD测序)、链终止(桑格测序)、大规模平行标签测序(MPSS)、聚合酶克隆测序、454焦磷酸测序、Illumina(Solexa)测序、DNA纳米球测序、heliscope单分子测序、单分子实时(SMRT)测序、纳米孔DNA测序、隧道电流DNA测序、杂交测序、质谱测序、微流体桑格测序、基于显微术的技术、RNAP测序和体外病毒高通量测序。

81.如权利要求65-80中任一项所述的方法,其中该治疗是对以下的治疗:重度抑郁症(MDD或抑郁)或与血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个异常水平相关的疾病或障碍。

82.如权利要求81所述的方法,其中该疾病或障碍是中枢神经系统(CNS)疾病或障碍。

83.如权利要求82所述的方法,其中该CNS疾病或障碍选自由以下组成的组:重度抑郁症(MDD),例如,MDD的亚型、或具有一种或多种精神病特征的重度抑郁和/或具有产前或产后发作的抑郁;创伤后应激障碍(PTSD);双相障碍;强迫障碍(OCD);进食障碍;注意力缺陷多动障碍(ADHD);睡眠障碍,例如,发作性睡病;物质使用障碍;图雷特综合征(TS);精神分裂症;癫痫;偏头痛和孤独症谱系障碍。

84.如权利要求83所述的方法,该神经系统变性障碍是阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿病、或帕金森病(PD)。

85.如权利要求81所述的方法,其中该治疗是对以下的治疗:重度抑郁症(MDD或抑郁)、或MDD的亚型,例如,具有一种或多种精神病特征的重度抑郁和/或具有产前或产后发作的抑郁。

86.如权利要求65-85中任一项所述的方法,其中该治疗包括向该有需要的受试者施用药学上有效量的用于治疗重度抑郁症(MDD或抑郁)的药物或用于调节受试者的血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个水平的药物。

87.如权利要求86所述的方法,其中用于治疗重度抑郁症或调节血清素、去甲肾上腺素和/或多巴胺的一个或多个水平的该药物包含:

a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物;或者

b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂。

88.如权利要求87所述的方法,其中该血清素转运蛋白的抑制剂具有:

a)范围为约0.1nm至约1μm,例如约0.1nm至约60nm的对该血清素转运蛋白的结合亲和力IC_{50};和/或

b)范围为约0.1nm至约1μm,例如约2nm至约200nm的对该血清素转运蛋白的功能效力IC_{50}。

89.如权利要求87或88所述的方法,其中该去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂具有:

a)范围为约1nm至约1μm,例如约0.8nm至约80nm的对该去甲肾上腺素转运蛋白的结合亲和力IC_{50};和/或

b)范围为约0.1nm至约1μm,例如约4nm至约400nm的对该去甲肾上腺素转运蛋白的功能效力IC_{50}。

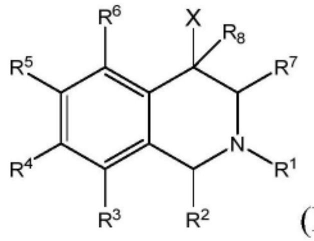
90.如权利要求87-89中任一项所述的方法,其中该多巴胺转运蛋白的抑制剂具有:

a)范围为约1nm至约1μm,例如约0.6nm至约60nm的对该多巴胺转运蛋白的结合亲和力IC_{50};和/或

b)范围为约0.1nm至约1μm,例如约3nm至约300nm的对该多巴胺转运蛋白的功能效力IC_{50}。

91.如权利要求87-90中任一项所述的方法,其中该药物包含血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(SNDRI、三重再摄取抑制剂或TRI)。

92.如权利要求91所述的方法,其中该血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂是具有式(I)的化合物:



(I)

其中：

与X附接的手性中心处于R或S构型；

X选自由以下组成的组：茚基、茚满基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烯基、二氢苯并环庚烯基和四氢苯并环庚烯基；

R^1是H或甲基；并且优选地，R1是甲基；

R^2是H；

R^3是H

R^4选自由以下组成的组：哒嗪-3-基、6-甲基哒嗪-3-基、6-二甲基氨基-吡啶-3-基、6-甲基氨基-哒嗪-3-基、6-氨基-哒嗪-3-基、6-吗啉代-4-基-哒嗪-3-基、6-三氟甲基-哒嗪-3-基、6-氰基-哒嗪-3-基、和哒嗪-4-基；

R^5是H或F；

R^6是H、F或甲氧基；

R^7是H；并且

R^8是H、OH、OCH_3、-CN、F、Cl、或CH_3；

或其氧化物；

或其药学上可接受的盐。

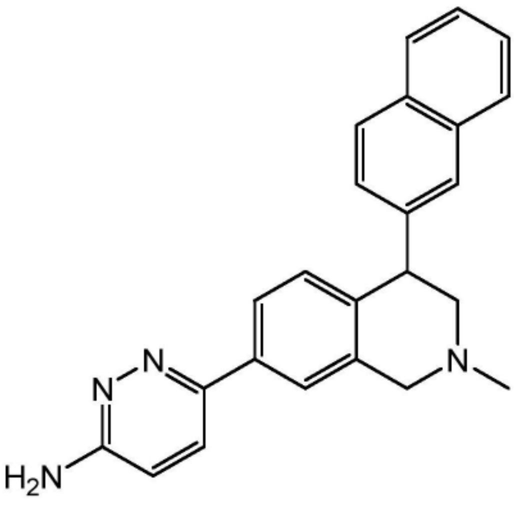
93.如权利要求92所述的方法，其中R^4是6-氨基-哒嗪-3-基；或其药学上可接受的盐。

94.如权利要求92或93所述的方法，其中X是萘-2-基；或其药学上可接受的盐。

95.如权利要求94所述的方法，其中与X附接的该手性中心处于S构型；或其药学上可接受的盐。

96.如权利要求94所述的方法，其中该化合物是(+)立体异构体；或其药学上可接受的盐。

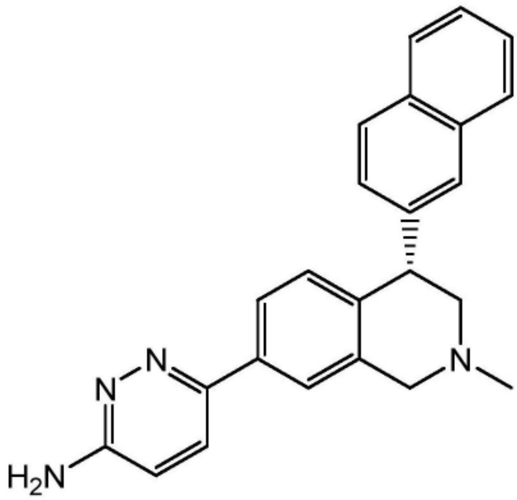
97.如权利要求92所述的方法，其中该化合物具有下式：



；

或其药学上可接受的盐。

98.如权利要求97所述的方法,其中该化合物具有下式:

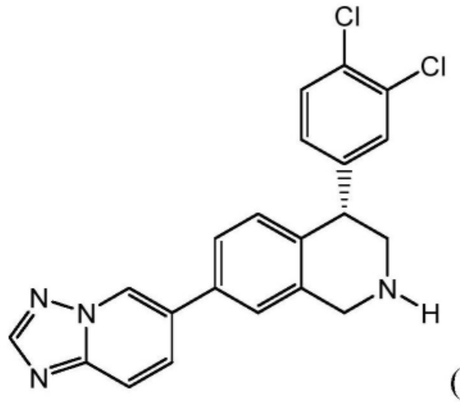


;

或其药学上可接受的盐。

99.如权利要求92所述的方法,其中该化合物是去甲基代谢物(BMS-821007)。

100.如权利要求91所述的方法,其中该血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂是具有式(II)的化合物:



(II);

或其药学上可接受的盐,例如,其HCl盐。

101.如权利要求91所述的方法,其中该血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂是利阿芬辛、BMS-866949、或其类似物或衍生物;或其药学上可接受的盐。

102.如权利要求101所述的方法,其中该血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂选自由以下组成的组:马吲哚、奈法唑酮、西布曲明、文拉法辛、艾氯胺酮、氯胺酮、苯环利定(PCP)、曲吡那敏、美吡哌唑、阿米替林、AN-788、盐酸安舒法辛、赛他发定、达索曲林、Lu AA34893、Lu AA37096、NS-2360、泰达西汀、特索芬辛、比西发啶(DOV-220,075)、BMS 866,949、布索芬新、双氮奋兴(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,-二苯基环丁胺、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-羧酸酯(DMNPC)、DOV-102,677、非唑拉明(Win-41,528-2)、GSK1360707F、茚达曲林(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和草药物质。

103.如权利要求102所述的方法,其中该苯基莨菪烷是WF-23、二氯烷或RTI-55。

104.如权利要求102所述的方法,其中该草药物质包含古柯粉、银杏提取物、贯叶连翘(圣约翰草)、牛至提取物、迷迭香提取物或常春藤皂苷元。

105.如权利要求81-104中任一项所述的方法,该方法进一步包括向受试者施用用于治疗重度抑郁症(MDD或抑郁)或与血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个异常水平相关的疾病或障碍的另一种药物。

106.如权利要求105所述的方法,其中该另一种药物是抗抑郁药;ω-3脂肪酸;维生素D;COX-2抑制剂,例如,塞来昔布;锂化合物;甲状腺激素;兴奋剂(或精神兴奋剂),例如,苯丙胺或莫达非尼;叶酸;或睾酮。

107.一种使用一种或多种单核苷酸多态性(SNP)来鉴定新的生物标志物的方法,该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。

108.如权利要求107所述的方法,其中该SNP是rs12217173或其互补SNP。

109.如权利要求107或108所述的方法,其中该新的生物标志物是DNA、RNA、多肽、siRNA或其他形式的生物标志物。

110.一种使用一种或多种单核苷酸多态性(SNP)来鉴定药物靶标的方法,该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。

111.如权利要求110所述的方法,其中该SNP是rs12217173或其互补SNP。

112.如权利要求110或111所述的方法,其中基于与该一种或多种SNP相关的生物途径鉴定该药物靶标。

113.一种用于治疗受试者的中枢神经系统(CNS)疾病或障碍的方法,该方法包括向需要治疗且具有一种或多种单核苷酸多态性(SNP)的纯合次等位基因的受试者施用有效量的:

a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物;或者

b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂,

该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。

114.如权利要求113所述的方法,其中该一种或多种SNP选自由以下组成的组:rs12217173、表1A-1E中任一个列出的SNP、或其互补SNP。

115.如权利要求114所述的方法,其中该一种或多种SNP选自由以下组成的组:rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120、或其互补SNP。

116.如权利要求115所述的方法,其中该一种或多种SNP是rs12217173或其互补SNP。

117.如权利要求113-116中任一项所述的方法,其中该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:

1-51中列出的任一序列中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

118.如权利要求117所述的方法，其中该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:51、1、2或5中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

119.如权利要求118所述的方法，其中该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:51中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

120.如权利要求113-119中任一项所述的方法，其中该CNS疾病或障碍与受试者，例如该受试者的突触中的血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个异常水平相关。

121.如权利要求113-120中任一项所述的方法，其中该CNS疾病或障碍选自由以下组成的组：重度抑郁症(MDD)，例如，MDD的亚型、或具有一种或多种精神病特征的重度抑郁和/或具有产前或产后发作的抑郁；创伤后应激障碍(PTSD)；双相障碍；强迫障碍(OCD)；进食障碍；注意力缺陷多动障碍(ADHD)；睡眠障碍，例如，发作性睡病；物质使用障碍；图雷特综合征(TS)；精神分裂症；癫痫；偏头痛和孤独症谱系障碍。

122.如权利要求121所述的方法，该神经系统变性障碍是阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿病、或帕金森病(PD)。

123.如权利要求113-122中任一项所述的方法，其中该CNS疾病或障碍是重度抑郁症(MDD或抑郁)、或MDD的亚型，例如，具有一种或多种精神病特征的重度抑郁和/或具有产前或产后发作的抑郁。

124.如权利要求113-123中任一项所述的方法，其中该血清素转运蛋白的抑制剂具有：

a)范围为约0.1nm至约1μm，例如约0.1nm至约60nm的对该血清素转运蛋白的结合亲和力IC_{50}；和/或

b)范围为约0.1nm至约1μm，例如约2nm至约200nm的对该血清素转运蛋白的功能效力IC_{50}。

125.如权利要求113-124中任一项所述的方法，其中该去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂具有：

a)范围为约1nm至约1μm，例如约0.8nm至约80nm的对该去甲肾上腺素转运蛋白的结合亲和力IC_{50}；和/或

b)范围为约0.1nm至约1μm，例如约4nm至约400nm的对该去甲肾上腺素转运蛋白的功能效力IC_{50}。

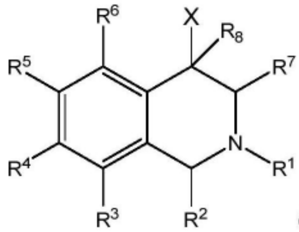
126.如权利要求113-125中任一项所述的方法，其中该多巴胺转运蛋白的抑制剂具有：

a)范围为约1nm至约1μm，例如约0.6nm至约60nm的对该多巴胺转运蛋白的结合亲和力IC_{50}；和/或

b)范围为约0.1nm至约1μm，例如约3nm至约300nm的对该多巴胺转运蛋白的功能效力IC_{50}。

127.如权利要求113-126中任一项所述的方法，其中该血清素转运蛋白、去甲肾上腺素转运蛋白和/或多巴胺转运蛋白的抑制剂包含血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(SNDRI、三重再摄取抑制剂或TRI)。

128.如权利要求127所述的方法，其中该血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂是具有式(I)的化合物：



(I)

其中：

与X附接的手性中心处于R或S构型；

X选自由以下组成的组：茚基、茚满基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烯基、二氢苯并环庚烯基和四氢苯并环庚烯基；

R^1是H或甲基；并且优选地，R1是甲基；

R^2是H；

R^3是H

R^4选自由以下组成的组：哒嗪-3-基、6-甲基哒嗪-3-基、6-二甲基氨基-吡啶-3-基、6-甲基氨基-哒嗪-3-基、6-氨基-哒嗪-3-基、6-吗啉代-4-基-哒嗪-3-基、6-三氟甲基-哒嗪-3-基、6-氰基-哒嗪-3-基、和哒嗪-4-基；

R^5是H或F；

R^6是H、F或甲氧基；

R^7是H；并且

R^8是H、OH、OCH_3、-CN、F、Cl、或CH_3；

或其氧化物；

或其药学上可接受的盐。

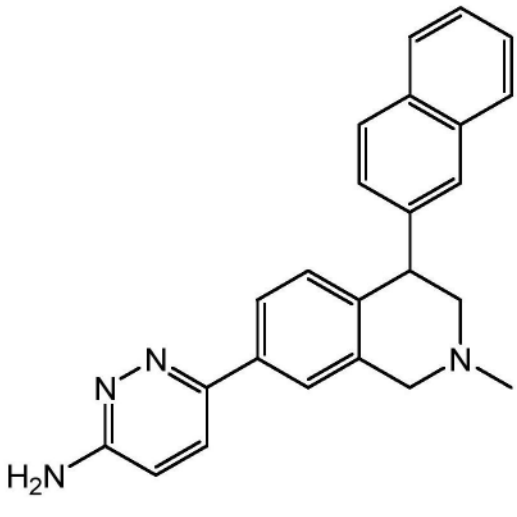
129.如权利要求128所述的方法，其中R^4是6-氨基-哒嗪-3-基；或其药学上可接受的盐。

130.如权利要求128或129所述的方法，其中X是萘-2-基；或其药学上可接受的盐。

131.如权利要求130所述的方法，其中与X附接的该手性中心处于S构型；或其药学上可接受的盐。

132.如权利要求130所述的方法，其中该化合物是(+)立体异构体；或其药学上可接受的盐。

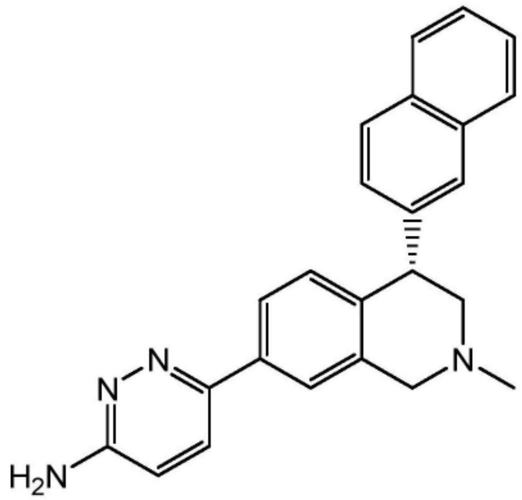
133.如权利要求128所述的方法，其中该化合物具有下式：



；

或其药学上可接受的盐。

134.如权利要求133所述的方法,其中该化合物具有下式:

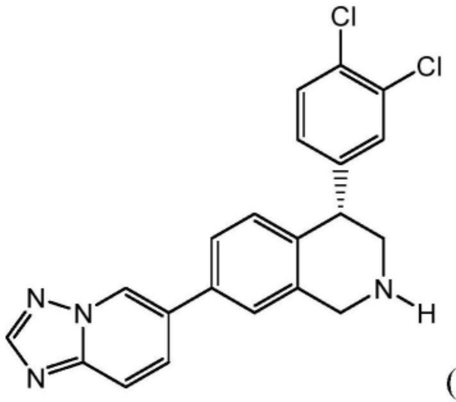


;

或其药学上可接受的盐。

135.如权利要求128所述的方法,其中该化合物是去甲基代谢物(BMS-821007)。

136.如权利要求127所述的方法,其中该血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂是具有式(II)的化合物:



(II);

或其药学上可接受的盐,例如,其HCl盐。

137.如权利要求127所述的方法,其中该血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂是利阿芬辛、BMS-866949、或其类似物或衍生物、或其药学上可接受的盐。

138.如权利要求127所述的方法,其中该血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂选自由以下组成的组:马吲哚、奈法唑酮、西布曲明、文拉法辛、艾氯胺酮、氯胺酮、苯环利定(PCP)、曲吡那敏、美吡哌唑、阿米替林、AN-788、盐酸安舒法辛、赛他发定、达索曲林、Lu AA34893、Lu AA37096、NS-2360、泰达西汀、特索芬辛、比西发啶(DOV-220,075)、BMS 866,949、布索芬新、双氮奋兴(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,-二苯基环丁胺、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-羧酸酯(DMNPC)、DOV-102,677、非唑拉明(Win-41,528-2)、GSK1360707F、茚达曲林(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和草药物质。

139.如权利要求138所述的方法,其中该苯基莨菪烷是WF-23、二氯烷或RTI-55。

140.如权利要求138所述的方法,其中该草药物质包含古柯粉、银杏提取物、贯叶连翘(圣约翰草)、牛至提取物、迷迭香提取物或常春藤皂苷元。

141.如权利要求113-140中任一项所述的方法,该方法进一步包括向受试者施用用于治疗重度抑郁症(MDD或抑郁)或与血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个异常水平相关的疾病或障碍的另一种药物。

142.如权利要求141所述的方法,其中该另一种药物是抗抑郁药;ω-3脂肪酸;维生素D;COX-2抑制剂,例如,塞来昔布;锂化合物;甲状腺激素;兴奋剂(或精神兴奋剂),例如,苯丙胺或莫达非尼;叶酸;或睾酮。

143.如权利要求113-142中任一项所述的方法,该方法包括向受试者施用有效量的:

a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物;或者

b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂,

该受试者已经用血清素转运蛋白、去甲肾上腺素转运蛋白和/或多巴胺转运蛋白的另一种抑制剂进行治疗,并且对该血清素转运蛋白、去甲肾上腺素转运蛋白和/或多巴胺转运蛋白的另一种抑制剂尚无应答或尚无良好应答。

144.如权利要求143所述的方法,其中该另一种抑制剂是去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI),例如,阿托西汀或瑞波西汀;多巴胺再摄取抑制剂,例如,安非他酮或哌醋甲酯;选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SSNRI或SNRI),例如,文拉法辛、去甲文拉法辛或度洛西汀;或选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI),例如,氟西汀、西酞普兰或依他普仑。

145.如权利要求113-144中任一项所述的方法,该方法包括以范围为约0.1mg/天至约10mg/天的剂量向受试者施用有效量的:

a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物;或者

b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂。

146.如权利要求145所述的方法,该方法包括以范围为约0.1mg/天至约10mg/天的剂量向受试者施用有效量的利阿芬辛。

147.如权利要求113-146中任一项所述的方法,该方法包括经由以下途径向受试者施用有效量的:

a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物;或者

b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂,

该途径选自由以下组成的组:口服、经鼻、吸入、胃肠外、静脉内、腹膜内、皮下、肌内、皮内、局部和直肠途径。

148.如权利要求113-147中任一项所述的方法,其中该受试者是人。

149.有效量的以下各项在制造药物中的用途:

a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物;或者

b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂,

该药物用于治疗需要治疗且具有一种或多种单核苷酸多态性(SNP)的纯合次等位基因的受试者的中枢神经系统(CNS)疾病或障碍,该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。

150.如权利要求149所述的用途,其中该受试者是人。

用于评估神经递质转运蛋白抑制剂的功效的组合物和方法

相关申请

[0001] 本申请要求于2020年3月6日提交的美国临时专利申请号62/986,603的优先权，出于所有目的将本申请的披露内容通过引用以其全文并入本文。

以ASCII文本文件提交序列表

[0001] 该专利或申请文件含有以计算机可读ASCII文本格式提交的序列表(文件名：4594-2000740_20210216_SeqList_ST25.txt，记录日期：2021年2月16日，大小：23,403字节)。序列表文件的内容通过引用以其全文并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及药物基因组学领域，其应用一种或多种基因组生物标志物以及相关的诊断方法、装置、试剂、系统和试剂盒，用于预测个体对治疗剂例如某些神经递质转运蛋白抑制剂(如利阿芬辛(liafensine))的不同应答(例如像，功效或不良作用)。

背景技术

[0003] 药物基因组学是关于影响受试者对药物治疗应答的可遗传性状的研究。对药物治疗的不同应答可能是由于影响药物代谢的潜在的遗传多态性(遗传变异有时称为突变)。测试受试者的这些遗传多态性可以有助于预防或最小化药物不良反应，并且促进合适的药物给药方案。

[0004] 在临床环境中，药物基因组学可以使医师能为每名个体受试者选择合适的药物制剂，以及这些药剂的合适的剂量。也就是说，药物基因组学可以鉴定那些具有合适的遗传构成以对给定的疗法做出应答的受试者。另外，药物基因组学可以鉴定那些在控制药物化合物代谢的基因中具有遗传变异的受试者，从而可以做出适当的治疗(或不治疗)决定，并且可以施用适当的剂量。

[0005] DB104或利阿芬辛(以前为BMS-820836和AMR-000013)是通过分别靶向血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)作为以下三种单胺中的一些或全部的再摄取的强效且选择性抑制剂：血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)。DB104已被评估为用于治疗成人重度抑郁症(MDD)的单一疗法，这些成人对当前发作中不同类别的两种抗抑郁药的足够剂量和持续时间的单独试验具有不充分应答。开发DB104以通过协同对抑郁的单独(尽管是互补的)单胺能治疗来逐步推进抗抑郁药治疗，以最大化抗抑郁药的功效和耐受性。

[0006] DB104经过重要的临床前研究、早期开发，并且随后在治疗抗性抑郁中进行了多项2期临床研究。DB104耐受性良好，且没有因不良事件而导致剂量依赖性停药的证据。然而，由于2期研究的结果不令人满意，该项目在2期研究后没有继续进行。(Bhagwagar Z.等人2015)

[0007] 需要新的和可替代的组合物和方法来确定药物灵敏度或监测患者的应答，以允许根据患者在分子水平上的应答开发针对疾病和障碍的个体化治疗。药物基因组学可用于发

现和/或开发用于中枢神经系统(CNS)疾病或障碍(例如,重度抑郁症(MDD))的治疗和预后的新的和改进的组合物和方法。本披露符合此需求及相关需求。

发明内容

[0008] 本发明内容不旨在用于限制要求保护的主题的范围。根据包括附图和所附权利要求中披露的那些方面在内的详细说明,要求保护的主题的其他特征、细节、效用和优点将是清楚的。

[0009] 在一方面,本披露描述了一种或多种基因组生物标志物,该一种或多种基因组生物标志物与患者中不同的应答(例如,功效、不良作用和其他终点)相关,这些患者接受了使用血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂(例如,利阿芬辛(以前为BMS-820836和AMR-000013))用于治疗CNS疾病或障碍(如重度抑郁症(MDD))的治疗方案。一种或多种生物标志物可用于伴随诊断测试,这可以有助于预测药物应答并将药物仅施加于将受益的人,和/或排除可能因治疗而产生消极结果和/或不良作用的人。

[0010] 在一方面,本披露提供了经分离的多核苷酸,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:单核苷酸多态性(SNP),其选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。

[0011] 在另一方面,本披露提供了经分离的多核苷酸的组,其包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:以上经分离的多核苷酸中的两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、或五个或更多个。

[0012] 在仍另一方面,本披露提供了包含以上经分离的多核苷酸或组的试剂盒,该试剂盒任选地包含使用说明书。

[0013] 在又另一方面,本披露提供了微阵列,其包含基板和直接或间接固定在该基板上的以上经分离的多核苷酸或组。

[0014] 在又另一方面,本披露提供了试剂,其用于检测一种或多种单核苷酸多态性(SNP),该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。

[0015] 还提供了包含以上试剂的试剂盒,该试剂盒任选地包含使用说明书。进一步提供了试剂盒,其包含以上经分离的多核苷酸或组中任一项和以上试剂,该试剂盒任选地包含使用说明书。进一步提供了微阵列,其包含基板和直接或间接固定在该基板上的以上试剂。进一步提供了微阵列,其包含基板和直接或间接固定在该基板上的以上经分离的多核苷酸或组以及以上试剂。

[0016] 在又另一方面,本披露提供了伴随诊断方法,其包括:a)对来自正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者的生物样品的一种或多种单核苷酸多态性(SNP)进行测定,该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP;和/或b)基于所述一种或多种SNP的测定结果,例如

使用计算机算法生成输出，例如，评分，以确定所述受试者对所述治疗的可能的应答性。

[0017] 在又另一方面，本披露提供了用于对受试者的治疗资格进行分类的方法，该方法包括：b)对来自正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者的生物样品的一种或多种单核苷酸多态性(SNP)进行测定，该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组：rs12217173；与rs12217173处于连锁不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900，或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800；及其互补SNP；和/或b)基于所述一种或多种SNP的测定结果，例如使用计算机算法生成输出，例如，评分，以将该受试者分类为对于该治疗或继续治疗有资格或没有资格。

[0018] 在又另一方面，本披露提供了用于筛选受试者或受试者群体进行治疗的方法，该方法包括：a)对来自正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者或受试者群体的一个或多个生物样品的一种或多种单核苷酸多态性(SNP)进行测定，该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组：rs12217173；与rs12217173处于连锁不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900，或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800；及其互补SNP；和/或b)基于所述一种或多种SNP的测定结果，例如使用计算机算法生成输出，例如，评分，以确定该受试者或该群体是否可能受益于该治疗或继续治疗，和/或确定该受试者或该群体是否可能经历来自该治疗或继续治疗的不良作用。

[0019] 在又另一方面，本披露提供了用于在治疗期间监测受试者的方法，该方法包括：a)对来自正在接受治疗的受试者的生物样品的一种或多种单核苷酸多态性(SNP)进行测定，该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组：rs12217173；与rs12217173处于连锁不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900，或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800；及其互补SNP；和/或b)基于所述一种或多种SNP的测定结果，例如使用计算机算法生成输出，例如，评分，以确定该受试者是否应该接受继续治疗。

[0020] 在又另一方面，本披露提供了用于治疗受试者的中枢神经系统(CNS)疾病或障碍的方法，该方法包括向需要治疗且具有一种或多种单核苷酸多态性(SNP)的纯合次等位基因的受试者施用有效量的：a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物；或b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂，该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组：rs12217173；与rs12217173处于连锁不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900，或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800；及其互补SNP。

[0021] 在又另一方面，本披露提供了有效量的以下各项用于制造用于治疗需要治疗且具有一种或多种单核苷酸多态性(SNP)的纯合次等位基因的受试者的中枢神经系统(CNS)疾病或障碍的药物的用途：a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物；或b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂，该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组：rs12217173；与rs12217173处于连锁不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900，或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800；及其互补SNP。

[0022] 在一些实施例中,本披露提供了生物标志物的组,其包含选自由以下组成的组的单核苷酸多态性(SNP):rs12217173、或来自表1(表1A-1E)的其他SNP、或其互补序列、和/或与其处于连锁不平衡的SNP。在一些实施例中,生物标志物可以包含SEQ ID NO:51中分别列出的核苷酸序列、或其互补序列、和/或与其处于连锁不平衡的序列(表1或表1A-1E)。

SEQ ID NO:51:rs12217173)

直接侧翼序列:

TTCTTTTTGTCGCGGTTTAAGCCCATTTTCTATTGTGCTAACCTCAGCAAAAAAGGACATCAGCTAGTTACCATTCTCCTCATGATTAAAACTAATTAAG

[A/G]

CATCCTTCCATCTCTGTCATTAGAAGCACATGCAAATGGGCATGTTTCCTTAATTTCTGATTCTAAATTGAGAAAAGTATAAAGAAGCAATTCTGGGCTT

[0023] 在一些实施例中,本文提供了用于评估本文披露的生物标志物的试剂,该试剂可以包含用于测定SNP的一种或多种分子。在一些实施例中,分子可以是寡核苷酸或多肽。在一些实施例中,寡核苷酸可以包含SEQ ID NO:51中列出的核苷酸序列或其互补序列。在一些实施例中,可以通过以下对SNP进行测定:PCR、测序、毛细管电泳、质谱法、单链构象多态性(SSCP)、电化学分析、变性HPLC和凝胶电泳、限制性片段长度多态性、杂交分析、单碱基延伸、和/或微阵列。

[0024] 在一些实施例中,本文提供了用于评估经分离的生物标志物的组的试剂盒,该试剂盒包含本文披露的试剂,其中这些生物标志物可以包含一个SNP rs12217173、或与其处于连锁不平衡的SNP。在一些实施例中,试剂盒可以进一步包含使用生物标志物进行伴随诊断测试的说明书。

[0025] 在一些实施例中,本文提供了使用经分离的生物标志物(包含rs12217173或与其处于连锁不平衡的SNP)的组的用于治疗的伴随诊断测试。在一些实施例中,伴随诊断测试可以包括:a)从正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者获得生物样品;b)从所述生物样品中分离基因组DNA;c)测定生物标志物或生物标志物的组;d)基于所述生物标志物或生物标志物的组的测定结果,使用计算机算法生成输出;和/或e)确定所述受试者对所述治疗的可能的应答性。在一些实施例中,可以通过以下对SNP进行测定:PCR、测序、毛细管电泳、质谱法、单链构象多态性(SSCP)、电化学分析、变性HPLC和凝胶电泳、限制性片段长度多态性、杂交分析、单碱基延伸、和/或微阵列。

[0026] 进一步提供了使用本文披露的伴随诊断测试预测受试者对疾病治疗的应答性的方法。在一些实施例中,治疗可以包括使用DB104或SERT、和/或NET、和/或DAT的其他抑制剂的治疗方案。在一些实施例中,疾病可以选自由以下组成的组:重度耐药抑郁、抑郁、双相障碍和其他精神障碍。在一些实施例中,该方法可以用于选择最可能受益于治疗的患者或最可能经历来自治疗的不良作用的患者。

[0027] 在一些实施例中,本文提供了使用本文披露的经分离的生物标志物的组鉴定新的生物标志物的方法。在一些实施例中,新的生物标志物可以是DNA、RNA、多肽、siRNA或其他形式的生物标志物。本文进一步提供了使用本文披露的经分离的生物标志物、经分离的生物标志物的组鉴定药物靶标的方法。在一些实施例中,可以基于与生物标志物相关的生物途径鉴定药物靶标,其中该生物途径可以选自与受rs12217173影响的基因组区域相关或由

其调节的基因。

附图说明

[0028]　图1描绘了示例性DB104结构、临床前结果和临床试验设计。图1A显示了DB104的结构，并且该DB104是人SERT、NET和DAT的强效、选择性抑制剂。体外结合结果：利用竞争结合实验确定BMS-820836对SERT、DAT和NET的体外结合效力(IC50值)。在测定中采用从过表达每个转运蛋白的人胚肾(HEK)细胞系制备的细胞膜。放射性配体以它们各自对每个转运蛋白的亲和力常数(Kd)浓度使用，以便能够直接比较测定之间的IC50值。BMS-820836以在表中列出的IC50值完全饱和SERT、DAT和NET结合位点。单胺再吸收抑制：基于细胞的测定用于确定BMS-820836抑制3H标记的多巴胺([^{3}H]DA)、去甲肾上腺素([^{3}H]NE)和血清素([^{3}H]5-HT)再摄取的能力。BMS-820836以表中列出的IC50强效且完全抑制将[^{3}H]DA吸收至HEK293/hDAT细胞中。

[0029]　图1B示出了CN162-006试验设计：灵活剂量研究。

[0030]　图1C示出了CN162-007研究设计：固定剂量、剂量应答研究。

[0031]　图2示出了不同rs12217173的基因型与发现集合中DB104功效住院患者的示例性相关性。DB104和标准护理(SOC)(度洛西汀/依他普仑(escitalopram))治疗的患者的MADRS总评分的平均变化在基线治疗后第1-6周显示出来。误差条显示了平均值的标准误差。对于DB104治疗组，将186名患者用于全基因组扫描，并且显示了鉴定的生物标志物rs12217173的结果。rs12217173的三种可能基因型用不同的颜色表示，基因型标签旁边的数目是携带各自基因型的患者数目。对于(SOC)治疗组，来自182名患者(在阶段B是无应答者，但是已完成阶段C并且有临床样品)的结果以深蓝色线显示。

[0032]　图3示出了rs12217173的基因型与验证集中DB104功效的示例性相关性。DB104和SOC(度洛西汀/依他普仑)治疗的患者的MADRS总评分的平均变化在基线治疗后第1-6周显示出来，并且误差条表示平均值的标准误差。对于DB104治疗组，将未用于全基因组扫描的47名患者用作验证集，并且此处示出了他们的基因型-功效相关性结果。对于(SOC)治疗组，来自182名患者(在阶段B是无应答者，但是已完成阶段C并且有临床样品)的结果以深蓝色线显示。

[0033]　图4示出了rs12217173的基因型与组合数据集中DB104和SOC功效在的示例性相关性。DB104和SOC(度洛西汀/依他普仑)治疗的患者的MADRS总评分的平均变化在基线治疗后第1-6周显示出来，并且误差条显示了平均值的标准误差。对于DB104，显示了具有用于基因分型的可用样品的所有233名患者。对于SOC，显示了在试验阶段B未能对SOC应答但在阶段C随机分组为SOC并且有可用于基因分型的样品的所有182名患者。

[0034]　图5显示DGM4(rs12217173)与ANK3基因重叠。通过基因组浏览器Chr10:61,750,000-62,500,000显示人基因组上的DGM4及其位置chr10:61,750,000-62,500,000，并且中间的垂直红线示出DGM4 SNP位置。

[0035]　图6显示了由GTEx协会调查的在54种人组织中的ANK3基因表达，并且ANK3优选地在脑的小脑和小脑半球区域表达。

[0036]　图7(表2A)显示了在第6周时相对于基线MADRS总评分的变化-排除0.25mg和0.5mg剂量水平(阶段C具有MADRS的受试者)。注释：MMRM(混合模型重复测量)包括以下具有非结

构化的协方差矩阵的固定因素：基线MADRS评分、访视、治疗、治疗和访视的相互作用、年龄、性别、种族、地区和研究；使用卡方检验测试应答(MADRS总评分降低≥50％)率与缓解(MADRS总评分≤10)率的治疗差异。

[0037] 图8(表2B)显示了在第6周时相对于基线MADRS总评分的变化-排除0.25mg和0.5mg剂量水平(具有基因型GG的受试者)。注释：MMRM(混合模型重复测量)包括以下具有非结构化的协方差矩阵的固定因素：基线MADRS评分、访视、治疗、治疗和访视的相互作用、年龄、性别、种族、地区和研究；使用卡方检验测试应答(MADRS总评分降低≥50％)率与缓解(MADRS总评分≤10)率的治疗差异。

[0038] 图9(表3A)显示了不同种族群中的基因型频率(HAP图)。

[0039] 图10(表3B)显示了不同种族群(1000个基因组)中的rs12217173基因型频率。

具体实施方式

[0040] 要求保护的主题的一个或多个实施例的详细描述与说明要求保护的主题的原理的附图一起提供于下文中。要求保护的主题是结合此类实施例来描述的，但是不限于任何特定实施例。应理解，要求保护的主题可以体现为各种形式，并且涵盖多种替代方案、修改和等效物。因此，本文所披露的特定细节并不被视为限制性的，而是被视为权利要求的基础和教授本领域技术人员在实际上任何适当的详细系统、结构或方式中采用要求保护的主题的基础。许多特定细节陈述于以下描述中以提供对本披露内容的充分理解。提供这些细节用于实例的目的，并且在没有这些特定细节中的一些或全部的情况下，可以根据权利要求实践要求保护的主题。应理解，在不背离要求保护的主题的范围的情况下，可以使用其他实施例并且可以进行结构变化。应当理解，一个或多个单独实施例中描述的各种特征和功能不会将所述特征和功能的适用范围限制于描述所述特征和功能的特定实施例。相反，所述特征和功能可以单独地或以某种组合应用于本披露内容的一个或多个其他实施例，不管此类实施例是否被描述，并且不管此类特征是否是作为所述实施例的一部分来呈现。出于清楚的目的，没有详细描述与要求保护的主题相关的技术领域中已知的技术材料，使得要求保护的主题不会不必要地含糊不清。

[0041] 本申请中所提及的所有出版物都是出于所有目的通过引用以其整体并入本文，并入程度如同每个单独出版物通过引用单独并入一般。

[0042] 所有标题旨在方便读者并且不应当用来限制该标题后续文本的意思，除非如此说明。

[0043] 贯穿本披露内容，要求保护的主题的各个方面以范围形式呈现。应当理解，以范围形式描述仅为了方便和简洁，并且不应当被视为对要求保护的主题的范围的硬性限制。因此，应当将范围的描述视为已明确披露所有可能的子范围以及该范围内的单独数值。例如，在提供值的范围的情况下，应理解，该范围上限与下限之间的每个中间值以及该所述范围中的任何其他所述值或中间值均涵盖于要求保护的主题内。这些较小范围的上限和下限可以独立地被包括在该较小范围内，并且也涵盖于要求保护的主题内，受制于在所陈述范围内任何明确排除的限值。在所陈述范围包括这些限值中的一个或两个时，不包括那些所包括限值中的任一个或两个的范围也被包括在要求保护的主题中。无论范围的宽度如何，这都适用。例如，对例如1至6的范围的描述应当被视为已经明确披露例如1至3、1至4、1至5、2

至4、2至6、3至6等子范围，以及该范围内的单独数字，例如1、2、3、4、5和6。

A.一般技术

[0044] 除非另有指示，否则本发明的实践将采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术，这些技术在本领域的技术范围内。此类技术在文献中有全面解释，该文献是如“Molecular Cloning:A Laboratory Manual[分子克隆:实验室手册]”，第二版(Sambrook等人，1989)；“Oligonucleotide Synthesis[寡核苷酸合成]”(M.J.Gait编辑，1984)；“Animal Cell Culture[动物细胞培养]”(R.I.Freshney编辑，1987)；“Methods in Enzymology[酶学方法]”(学术出版社公司(Academic Press,Inc.))；“Current Protocols in Molecular Biology[分子生物学实验指南]”(F.M.Ausubel等人编辑，1987，和定期更新)；“PCR:The Polymerase Chain Reaction[PCR:聚合酶链式反应]”(Mullis等人编辑，1994)。

B.定义

[0045] 除非另有定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。本文中所提及的所有专利、申请、公开的申请和其他出版物都通过引用以其整体并入。如果本章节中陈述的定义与在通过引用并入本文的专利、申请、公开的申请和其他出版物中陈述的定义相反或在其他方面不一致，则在本章节中陈述的定义优先于通过引用并入本文的定义。

[0046] 如本文所用，除非另有指示，否则单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“该(the)”包括复数个指示物。例如，“一种”二聚体包括一种或多种二聚体。

[0047] 如本文所用的术语“生物标志物”或“标志物”通常是指这样的分子(包括基因、蛋白质、碳水化合物结构或糖脂)，该分子在哺乳动物组织或细胞中或者在哺乳动物组织或细胞上的表达或分泌的该分子可以通过已知方法(或本文所披露的方法)来检测，并且预测或者可以用于预测(或辅助预测)哺乳动物细胞或组织对治疗方案的敏感性，并且在一些实施例中，预测(或辅助预测)个体对治疗方案的应答性。

[0048] 如本文所用，“药物基因组学生物标志物”是这样的客观的生物标志物，其与受试者的特定临床药物应答或敏感性相关(参见例如，McLeod等人，Eur.J.Cancer[欧洲癌症杂志](1999)35:1650-1652)。它可以是生物化学生物标志物、或临床体征或症状。药物基因组学标志物的存在或量与在施用药物之前预测的受试者对特定药物或药物种类的应答相关。通过评估受试者体内一种或多种药物基因组学标志物的存在或量，可以选择最适合该受试者的药物疗法或被预测具有较高成功度的药物疗法。例如，基于受试者体内特定肿瘤标志物的DNA、RNA或蛋白质的存在或量，可以选择针对受试者体内可能存在的CNS疾病或障碍的治疗加以优化的药物或疗程。类似地，特定序列突变或多态性的存在或不存在可能与药物应答相关。药物基因组学生物标志物的使用因此允许对每名受试者应用最适当的治疗而不是必须施用疗法。用于发现药物基因组学生物标志物的方法是已知的，例如，如在U.S.2014/0031242 A1或U.S.2015/0368720 A1中披露的，将其通过引用并入本文。

[0049] 如本文所用，术语“多态性基因座”是指核酸中的如下区域，在来自个体群体的大量核酸样品中在该区域观察到两个或更多个替代性核苷酸序列。例如，多态性基因座可以是两个或更多个核苷酸的核苷酸序列、插入的核苷酸或核苷酸序列、缺失的核苷酸或核苷酸序列或微卫星。长度为两个或更多个核苷酸的多态性基因座的长度可以是3、4、5、6、7、8、

9、10、11、12、13、14、15个或更多个、20个或更多个、30个或更多个、50个或更多个、75个或更多个、100个或更多个、500个或更多个或约1000个核苷酸，其中所有或一些核苷酸序列在该区域内不同。多态性基因座的长度经常是一个核苷酸，这在本文中被称为“单核苷酸多态性”或“SNP”。在一些实施例中，可以通过使用SNP来实施高密度基因分型。在一些实施例中，可以使用约1,000-5,000,000个或更多个SNP。在一些实施例中，高密度基因分型可以是基于阵列的。在一些实施例中，可以通过使用测序(如高通量测序)来实施高密度基因分型。

[0050] 在多态性基因座处存在两个、三个或四个替代性核苷酸序列的情况下，每个核苷酸序列被称为“多态性变体”或“核酸变体”。在存在两个多态性变体的情况下，例如，在来自群体的少数样品中表现的多态性变体有时被称为“次等位基因”，并且更普遍表现的多态性变体有时被称为“主要等位基因”。许多生物体具有每个染色体的拷贝(例如，人)，并且具有两个主要等位基因或两个次等位基因的那些个体关于多态性通常被称为“纯合的”，并且具有一个主要等位基因和一个次等位基因的那些个体关于多态性通常被称为“杂合的”。与关于另一个等位基因杂合或纯合的个体相比，关于一个等位基因纯合的个体有时倾向于不同表型。

[0051] 单核苷酸多态性可以落在基因的编码序列内、基因的非编码区内或基因间区(基因之间的区域)中。由于遗传密码的简并性，编码序列内的SNP不一定改变所产生的蛋白质的氨基酸序列。

[0052] 编码区中的SNP具有两种类型，即同义和非同义SNP。同义SNP不影响蛋白质序列，而非同义SNP改变蛋白质的氨基酸序列。非同义SNP具有两种类型：错义和无义。不在蛋白质编码区中的SNP仍然可能影响基因剪接、转录因子结合、信使RNA降解或非编码RNA的序列。受这种类型的SNP影响的基因表达被称为eSNP(表达SNP)，并且可以位于基因的上游或下游。

[0053] 在鉴定一种或多种药物基因组学生物标志物的遗传分析中，通常对来自在相关表型中具有不同值的个体的样品进行等位基因分型和/或基因分型。如本文所用的术语“等位基因分型”是指在来自病例和对照的合并的DNA样品中和/或在来自每名单独受试者的分离DNA样品中确定多态性变体的等位基因频率的过程。通过对来自每个组的DNA进行基因分型，计算每个组中每个基因座的等位基因频率。然后将这些等位基因频率相互比较。在一些实施例中，使用全基因组SNP阵列对DNA样品进行基因分型，这些全基因组SNP阵列是如由阿菲梅特里克斯公司(Affymetrix)(圣克拉拉，加利福尼亚州)和/或伊鲁米那公司(Illumina)(圣地亚哥，加利福尼亚州)制造的那些，如Affymetrix 500K阵列。除了Affymetrix阵列，还可以使用Illumina芯片和Sequenom MassArray。可以使用任何一种或多种合适的基因分型调用算法。在一些实施例中，基因分型调用是使用以下算法来产生的：使用马氏距离分类器(Mahalanobis Distance Classifier)的鲁棒线性模型(RLMM)算法、使用贝叶斯步长(Bayesian step)的RLMM(BRLMM)算法、Axiom™ GT1算法、使用完全匹配探针的BRLMM(BRLMM-P)算法或Birdseed算法(Rabbee等人,Bioinformatics[生物信息学](2006)22:7-12;Korn等人,Nat Genet[自然遗传学](2008)40:1253-60)。

[0054] 基因型或多态性变体可以根据“单倍型”来表示，单倍型如本文所用是指往往一起遗传的一组DNA变异或多态性。单倍型可以指在同一染色体上发现的等位基因的组合或一组SNP。例如，两个SNP可以存在于基因内，在该基因中每个SNP位置包括胞嘧啶变异和腺嘌

呤变异。群体中的某些个体可能携带一个等位基因(杂合)或两个等位基因(纯合),该等位基因具有在每个SNP位置具有胞嘧啶的基因。在对应于基因中每个SNP的两个胞嘧啶在这些个体中的一个或两个等位基因上一起移动时,可以将这些个体表征为关于基因中的两个SNP具有胞嘧啶/胞嘧啶单倍型。

[0055] 有时,在未确定是否在大部分群体中表现多态性变体的情况下,在数据库中报告该变体。因为这些所报告的多态性变体的子集在群体的统计学显著的部分中没有表现,这些变体中的一些是测序误差和/或是生物学上不相关的。因此,在个体的群体中检测到所报告的多态性变体的存在并确定该变体的频率之前,通常不了解该变体是否在统计学上显著或在生物学上相关。如果多态性变体在群体的1%或更多中,有时在群体的5%或更多、10%或更多、15%或更多或者20%或更多中,并且通常在群体的25%或更多、30%或更多、35%或更多、40%或更多、45%或更多或者50%或更多中表现,则该多态性变体在统计学上显著(并且可选地通常在生物学上相关)。然而,对于某些遗传性疾病和/或罕见病,变体可能占群体的极小百分比但仍然在生物学上相关。

[0056] 如本文中使用的术语“样品”是指从感兴趣的受试者获得或得到的组合物,该组合物含有细胞实体和/或其他分子实体,该细胞实体和/或其他分子实体例如将基于物理特征、生物化学特征、化学特征、和/或生理学特征被表征和/或鉴定。例如,短语“临床样品”或“疾病样品”及其变型是指从感兴趣的受试者获得的将被预期或被认为含有待表征的细胞实体和/或分子实体的任何样品。

[0057] 术语“组织或细胞样品”是指从受试者或患者的组织获得的相似细胞的集合。组织或细胞样品的来源可以是来自新鲜的、冷冻的和/或保藏的器官或组织样品或活检或抽取物的实体组织;血液或任何血液成分;体液,如脑脊液、羊水、腹膜液或组织液;来自受试者的妊娠或发育中的任何时间的细胞。组织样品也可以是原代或培养的细胞或细胞系。可选地,组织或细胞样品是从疾病组织/器官获得的。组织样品可以含有在自然界不与组织天然混杂的化合物,如防腐剂、抗凝血剂、缓冲剂、固定剂、营养素、抗生素等。

[0058] 本文中的生物样品可以是血浆、血清、全血或干血斑样品。如本文所用,“血浆(plasma)”或“血浆(blood plasma)”是指细胞外液(细胞外部的全部体液)的血管内液部分。血浆主要是水并且含有溶解的蛋白质、葡萄糖、凝血因子、无机离子、激素和二氧化碳(血浆是排泄产物运输的主要介质)。血浆是通过以下方式来制备的:在离心机中使含有抗凝血剂的新鲜血液的管旋转,直到血细胞落到管底部为止。然后倒出或吸出血浆。“血清”是不含纤维蛋白原或其他凝血因子的血浆(即,全血减去细胞和凝血因子二者)。

[0059] 如在本文中可互换使用的“多核苷酸”或“核酸”是指任何长度的核苷酸聚合物,并且包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、修饰的核苷酸或碱基和/或它们的类似物,或者可以通过DNA或RNA聚合酶并入聚合物中的任何取代物。多核苷酸可以包含修饰的核苷酸(如甲基化核苷酸)及其类似物。如果存在,可以在聚合物的组装之前或之后赋予对核苷酸结构的修饰。核苷酸序列可以被非核苷酸组分中断。多核苷酸可以在聚合后进一步进行修饰,如通过与标记组分缀合来修饰。其他类型的修饰包括例如“帽”;用类似物取代一个或多个天然存在的核苷酸;核苷酸间修饰,例如像具有不带电连接(例如,甲基膦酸酯、磷酸三酯、磷酸酰胺化物、氨基甲酸酯等)和具有带电连接(例如,硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)的那些;含有侧链部分的那些,该侧链部分是例如像蛋白质(例如,核酸酶、

毒素、抗体、信号肽、聚-L-赖氨酸等);具有嵌入剂(例如,吖啶、补骨脂素等)的那些;含有螯合剂(例如,金属、放射性金属、硼、氧化性金属等)的那些;含有烷化剂的那些;具有修饰的连接(例如,α异头核酸等)的那些;以及一种或多种多核苷酸的未修饰形式。另外,通常存在于糖中的任何羟基均可以例如通过膦酸酯基团、磷酸酯基团来替代,通过标准保护基团来保护,或者被激活以制备与另外的核苷酸的另外的连接,或者可以被缀合至固体支撑物。5'和3'末端OH可以被磷酸化或者用胺或1至20个碳原子的有机加帽基团部分来取代。也可以将其他羟基衍生为标准保护基团。多核苷酸还可以含有本领域中通常已知的核糖或脱氧核糖的类似形式,这些类似形式包括例如2'-O-甲基-2'-O-烯丙基、2'-氟-或2'-叠氮基-核糖、碳环糖类似物、α-异头糖、差向异构糖(如阿拉伯糖、木糖或来苏糖、吡喃糖、呋喃糖、景天庚酮糖)、无环类似物和无碱基核苷类似物(如甲基核糖核苷)。可以用替代性连接基团替代一个或多个磷酸二酯连接。这些替代性连接基团包括但不限于如下实施例:其中用P(O)S("硫代磷酸酯(thioate)")、P(S)S("二硫代磷酸酯(dithioate)")、"(O)NR2("酰胺化物(amidate)")、P(O)R、P(O)OR'、CO或CH2("甲乙缩醛(formacetal)")替代磷酸酯,其中每个R或R'独立地是H或者可选地含有醚(--O--)连接、芳基、烯基、环烷基、环烯基或芳烷基(araldyl)的取代的或未取代的烷基(1-20个C)。多核苷酸中并非所有连接都需要是相同的。上述描述适用于本文中所提及的所有多核苷酸,包括RNA和DNA。

[0060] 如本文所用,"寡核苷酸"通常是指短的、通常单链的、通常合成的多核苷酸,其长度通常但不一定小于约200个核苷酸。术语"寡核苷酸"和"多核苷酸"并非互相排斥的。上文针对多核苷酸的描述等同地并且全部地适用于寡核苷酸。

[0061] 如本文所用,"扩增"通常是指产生所需序列的多个拷贝的过程。"多个拷贝"意指至少2个拷贝。"拷贝"不一定意指与模板序列的完全序列互补性或同一性。例如,拷贝可以包括核苷酸类似物(如脱氧肌苷)、故意的序列改变(如通过包含可与模板杂交但不互补的序列的引物引入的序列改变)和/或在扩增期间出现的序列错误。

[0062] 如本文所用的术语"阵列"或"微阵列"是指可杂交阵列元件(如多核苷酸探针(例如,寡核苷酸)、珠或结合试剂(例如,抗体))在基板上的有序排列。基板可以是固体基板,如玻璃或二氧化硅载玻片、纤维光学粘合剂;或半固体基板,如硝酸纤维素膜。核苷酸序列可以是DNA、RNA或其任何排列。

[0063] 如本文所用,术语"表型"是指个体之间可以比较的性状,如病症的存在或不存在、个体之间可目测观察到的外表差异、代谢变异、生理变异、生物分子的功能变异等。表型可以是质的或量的。表型的实例是对例如药物等治疗的应答性。

[0064] "应答性"可以使用指示对患者的益处的任何终点来评估,该终点包括但不限于:(1)以一定程度对疾病进展的抑制,包括减慢和完全阻止;(2)疾病发作和/或症状数量的减少;(3)病灶大小的减小;(4)对疾病细胞浸润至相邻的周围器官和/或组织中的抑制(即,减少、减慢或完全停止);(5)对疾病扩散的抑制(即,减少、减慢或完全停止);(6)与障碍相关的一种或多种症状的一定程度的减轻;(7)治疗后无病表现期长度的增加;(8)在治疗后的给定时间点死亡率的下降;和/或(9)治疗后不良作用的缺乏。应答性还可以使用指示对患者的副作用和/或毒性的任何终点来评估。

[0065] "治疗(treating或treatment)"或"缓和(alleviation)"是指治疗性治疗,其中目标是减慢(减小,如果不是治愈)所靶向的病理性病症或障碍或者预防病症复发。如果在接

受治疗量的治疗剂之后，受试者显示特定疾病的一种或多种体征和症状的可观察到的和/或可测量的减少或不存在，则该受试者被成功“治疗”。例如，与CNS疾病或障碍相关的一种或多种症状以一定程度缓解和/或减轻的长度的增加；降低的患病率和死亡率；以及生活质量问题的改进。患者也可以感受到CNS疾病或障碍的体征或症状的减少。治疗可以实现完全应答(定义为CNS疾病或障碍的所有体征消失)，或部分应答，其中CNS疾病或障碍的体征优选地减少超过50％，更优选地减少75％。如果患者经历稳定疾病，则也认为该患者得到治疗。在一些实施例中，用治疗剂治疗有效地使患者在治疗后3个月、优选6个月、更优选一年、甚至更优选治疗后2年或更多年无疾病。用于评估疾病的成功治疗和改进的这些参数可通过本领域具有适当技术的医师熟悉的常规程序容易地测量。

[0066] 术语“预测”或“预后”在本文中用于指代患者将对药物或药物组有利地或不利地应答的可能性。在一个实施例中，预测涉及那些应答的程度。在一个实施例中，预测涉及在治疗(例如，用特定治疗剂治疗)后且在不存在疾病复发的某一时间段中，患者是否会存活或改进和/或患者会存活或改进的概率。本发明的预测方法可以在临床上用于通过选择对任何特定患者最适当的治疗方式来做出治疗决定。本发明的预测方法在预测患者是否可能对治疗方案有利地应答方面是有价值的工具，该治疗方案是如给定的治疗方案，包括例如施用给定的治疗剂或组合、手术介入、类固醇治疗等。

[0067] 如本文所用，术语“特异性结合”是指特异性结合对的结合特异性。抗体在其他潜在靶标的存在下对特定靶标的识别是这种结合的一个特征。特异性结合涉及两种不同的分子，其中一种分子通过化学或物理方式与第二种分子特异性结合。在两种分子的相互结合使得它们能够区分它们的结合配偶体与具有类似特征的其他测定成分的意义上，这两种分子是相关的。结合组分对的成员被称为配体和受体(抗配体)、特异性结合对(SBP)成员和SBP配偶体等。分子也可以是分子聚集体的SBP成员；例如，可以将针对第二抗体与其相应抗原的免疫复合物产生的抗体视为免疫复合物的SBP成员。

[0068] 如本文所用，术语“同系物”用于指代与天然存在的核酸(即，“原型”或“野生型”核酸)因对天然存在的核酸的微小修饰而不同，但维持天然存在的形式的基本核苷酸结构的核酸。此类变化包括但不限于：一个或几个核苷酸的变化，包括缺失(例如，核酸的截短形式)、插入和/或取代。同系物可以具有与天然存在的核酸相比增强的、降低的或基本上相似的特性。同系物可以与天然存在的核酸互补或匹配。同系物可以使用本领域中已知用于产生核酸的技术来产生，这些技术包括但不限于重组DNA技术、化学合成等。

[0069] 如本文所用，“互补的”或“匹配的”意指，两个核酸序列具有至少50％序列同一性。优选地，两个核酸序列具有至少60％、70％、80％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％的序列同一性。“互补的或匹配的”还意指，两个核酸序列可以在一种或多种低、中和/或高严格度条件下杂交。

[0070] 如本文所用，“基本上互补的或基本上匹配的”意指，两个核酸序列具有至少90％序列同一性。优选地，两个核酸序列具有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％的序列同一性。替代性地，“基本上互补的或基本上匹配的”意指，两个核酸序列可以在一种或多种高严格度条件下杂交。

[0071] 通常，杂合体的稳定性随离子浓度和温度而变。典型地，杂交反应是在较低严格度的条件下进行，之后进行不同但较高的严格度的洗涤。中等严格的杂交是指允许核酸分子

(如探针)结合互补核酸分子的条件。杂交的核酸分子通常具有至少60％同一性，包括例如至少70％、75％、80％、85％、90％或95％同一性中的任一个。中等严格的条件是等效于以下的条件：在50％甲酰胺、5×Denhardt溶液、5×SSPE、0.2％SDS中在42℃下杂交，之后在0.2×SSPE、0.2％SDS中在42℃下洗涤。可以例如通过以下方式来提供高严格度条件：在50％甲酰胺、5×Denhardt溶液、5×SSPE、0.2％SDS中在42℃下杂交，之后在0.1×SSPE和0.1％SDS中在65℃下洗涤。

[0072] 低严格度杂交是指等效于以下的条件：在10％甲酰胺、5×Denhardt溶液、6×SSPE、0.2％SDS中在22℃下杂交，之后在1×SSPE、0.2％SDS中在37℃下洗涤。Denhardt溶液含有1％聚蔗糖、1％聚乙烯基吡咯烷酮、和1％牛血清白蛋白(BSA)。20×SSPE(氯化钠、磷酸钠、乙二胺四乙酸(EDTA))含有3M氯化钠、0.2M磷酸钠和0.025M(EDTA)。其他合适的中等严格度和高严格度杂交缓冲液和条件是本领域技术人员熟知的。

[0073] 如本文所用，术语“输出”是指从计算机算法产生的值或评分。输出可以使用本文所披露的生物标志物作为计算机算法的输入基于测定结果来产生。“输出”可以是量的或质的，并且可以用于确定在伴随诊断测试中受试者对治疗的可能的应答性。

[0074] 伴随诊断测试或方法通常提供对安全和有效使用相应药物或生物产物至关重要的信息。测试帮助医疗保健专业人员确定特定的治疗产品对患者的益处是否将超过任何潜在的严重副作用或风险。在某些方面，本文披露的伴随诊断测试可以鉴定最可能受益于特定的治疗剂(如利阿芬辛、BMS-866949或其类似物或衍生物)的患者；鉴定因使用特定的治疗剂治疗而可能增加严重副作用风险的患者；和/或出于调整治疗而达到改进安全性或有效性的目的而监测对用特定的治疗剂治疗的应答。伴随诊断可以与一种或多种药物(或组合疗法如混合物)共同开发，以帮助基于确定对疗法的应答者和无应答者的患者组的生物学特征选择或排除使用特定的药物治疗的患者组。在一些方面，伴随诊断是基于一种或多种伴随生物标志物开发的，这些生物标志物前瞻性地帮助预测可能的应答或严重的毒性。在一些实施例中，本披露提供了伴随生物标志物，该伴随生物标志物包含本文披露的SNP中的一种或多种，例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多种。

[0075] 术语“药学上可接受的盐”意指对向患者(如哺乳动物，特定地人)施用是可接受的盐，即，对给定剂量方案具有可接受的哺乳动物安全性的具有反离子的盐。此类盐可以衍生自药学上可接受的无机碱或有机碱，以及药学上可接受的无机酸或有机酸。“药学上可接受的盐”是指化合物的药学上可接受的盐，这些盐衍生自本领域熟知的各种有机和无机反离子，并且仅举例来说，钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵盐等；以及当分子含有碱性官能性时，有机或无机酸的盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、甲酸盐、酒石酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

[0076] 应理解，本文所述的本发明的方面和实施例包括“由多个方面和实施例组成”和/或“基本上由多个方面和实施例组成”。

[0077] 本发明的其他目标、优点和特征将根据以下说明结合附图而变得清楚。

C.经分离的多核苷酸、生物标志物、相关的组合物及其用途

[0078] 在一方面，本披露提供了经分离的多核苷酸，其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成：单核苷酸多态性(SNP)，其选自由以下组成的组：rs12217173；与rs12217173处于连锁不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900，或所述SNP与

rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。

[0079] 在一些实施例中,SNP是rs12217173、表1A-1E中任一个列出的一种或多种SNP、或其互补SNP。在其他实施例中,SNP是rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120、或其互补SNP。在仍其他实施例中,SNP是rs12217173或其互补SNP。

[0080] 在另一方面,本披露提供了经分离的多核苷酸的组,其包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:以上经分离的多核苷酸中的两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、或五个或更多个。在一些实施例中,该组包含rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120或其互补SNP中的二个、三个或全部。

[0081] 该组中一种或多种经分离的多核苷酸可以包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:一个或多个合适的序列中的任一个。例如,该组中一种或多种经分离的多核苷酸可以包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1-51中列出的任一序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。在另一实例中,该组中一种或多种经分离的多核苷酸可以包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:SEQ ID NO:51、1、2或5中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。在仍另一实例中,该组中一种或多种经分离的多核苷酸可以包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:SEQ ID NO:51中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

[0082] 在仍另一方面,本披露提供了包含以上经分离的多核苷酸或组的试剂盒,该试剂盒任选地包含使用说明书。

[0083] 在又另一方面,本披露提供了微阵列,其包含基板和直接或间接固定在该基板上的以上经分离的多核苷酸或组。

[0084] 在又另一方面,本披露提供了试剂,其用于检测一种或多种单核苷酸多态性(SNP),该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。

[0085] 本试剂可以用于检测任何合适的一种或多种单核苷酸多态性或SNP。在一些实施例中,本试剂可以用于检测rs12217173、表1A-1E中任一个列出的SNP、或其互补SNP中的一个或多个。在一些实施例中,本试剂可以用于检测rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120、或其互补SNP。在一些实施例中,本试剂可以用于检测rs12217173或其互补SNP。

[0086] 一种或多种SNP可以包含任何合适的一个或多个序列。在一些实施例中,一种或多种SNP包含SEQ ID NO:1-51中列出的任一序列中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。在一些实施例中,一种或多种SNP包含SEQ ID NO:51、1、2或5中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。在一些实施例中,一种或多种SNP包含SEQ ID NO:51中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

[0087] 本试剂可以包含用于测定一种或多种SNP的一种或多种分子。本试剂可以包含一种或多种分子的任何合适的一种或多种类型。在一些实施例中,本试剂中的一种或多种分子可以包含寡核苷酸和/或多肽。本试剂中的一种或多种寡核苷酸可以包含任何合适的一个或多个序列。在一些实施例中,本试剂中的一种或多种寡核苷酸包含SEQ ID NO:1-51中列出的任一序列中列出的序列或其互补序列。在一些实施例中,本试剂中的一种或多种寡

核苷酸包含用于对一种或多种SNP进行基因分型的一种或多种引物。

[0088] 在又另一方面，本披露提供了包含以上试剂的试剂盒，该试剂盒任选地包含使用说明书。

[0089] 在又另一方面，本披露提供了包含以上经分离的多核苷酸或组和以上试剂的试剂盒，该试剂盒任选地包含使用说明书。

[0090] 本试剂盒可以包含任何合适的经分离的多核苷酸或多核苷酸的组。在一些实施例中，本试剂盒中的经分离的多核苷酸或多核苷酸的组包含选自由以下组成的组的SNP：rs12217173；与rs12217173处于连锁不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900，或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800；及其互补SNP，并且试剂能够检测一种或多种SNP。在一些实施例中，本试剂盒中的经分离的多核苷酸或多核苷酸的组包含rs12217173、表1A-1E中任一个列出的SNP、和/或其互补SNP，并且试剂能够检测一种或多种SNP。在一些实施例中，本试剂盒中的经分离的多核苷酸或多核苷酸的组包含rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120、和/或其互补SNP，并且试剂能够检测一种或多种SNP。在一些实施例中，本试剂盒中的经分离的多核苷酸或多核苷酸的组包含rs12217173或其互补SNP，并且试剂能够检测SNP。

[0091] 在本试剂盒中，试剂、经分离的多核苷酸或多核苷酸的组可以用于任何合适的目的或功能。例如，在本试剂盒中，试剂能够检测一种或多种SNP，并且经分离的多核苷酸或组用作检测测定的对照。

[0092] 在又另一方面，本披露提供了微阵列，其包含基板和直接或间接固定在该基板上的以上试剂。

[0093] 在又另一方面，本披露提供了微阵列，其包含基板和直接或间接固定在该基板上的以上经分离的多核苷酸，或经分离的多核苷酸的组以及试剂。

[0094] 在本微阵列中，试剂、经分离的多核苷酸或多核苷酸的组可以用于任何合适的目的或功能。例如，试剂能够检测一种或多种SNP，并且经分离的多核苷酸或组用作检测测定的对照。

[0095] 本试剂盒、试剂或微阵列可以用于任何合适的目的或功能。例如，本试剂盒、试剂或微阵列可以用于评估经分离的生物标志物或经分离的生物标志物的组，其中一种或多种生物标志物包含选自由以下组成的组的单核苷酸多态性(SNP)：rs12217173；与rs12217173处于连锁不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900，或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800；及其互补SNP。

[0096] 可以使用任何合适的技术或程序测定经分离的生物标志物或组。例如，可以通过以下对经分离的生物标志物或组进行测定：测序、聚合酶链反应(PCR)、毛细管电泳、质谱法、单链构象多态性(SSCP)、电化学分析、变性HPLC和凝胶电泳、限制性片段长度多态性、杂交分析、单碱基延伸(SBE)、等位基因特异性引物延伸(ASPE)、限制性酶消化、链置换扩增(SDA)、转录介导的扩增(TMA)、连接酶链反应(LCR)、基于核酸序列的扩增(NASBA)、引物延伸、滚环扩增(RCA)、自我持续序列复制(3SR)、环介导等温扩增(LAMP)、杂交、核酸测序、和/或微阵列。可以使用任何合适的核酸测序技术或程序。例如，核酸测序可以是马克萨姆-吉尔伯特测序、链终止法、鸟枪法测序、桥式PCR、单分子实时测序、离子半导体(离子激流测序)、合成测序、连接测序(SOLiD测序)、链终止(桑格测序)、大规模平行标签测序(MPSS)、聚

合酶克隆测序、454焦磷酸测序、Illumina(Solexa)测序、DNA纳米球测序、heliscope单分子测序、单分子实时(SMRT)测序、纳米孔DNA测序、隧道电流DNA测序、杂交测序、质谱测序、微流体桑格测序、基于显微术的技术、RNAP测序和体外病毒高通量测序。

[0097] 本试剂盒、试剂或微阵列可以进一步包含使用经分离的生物标志物或组进行用于治疗(例如,对CNS疾病或障碍如抑郁的治疗)的伴随诊断测试的说明书。

[0098] 可以使用任何合适的生物标志物或生物标志物的组进行用于治疗的伴随诊断测试。在一些实施例中,使用以下进行用于治疗的伴随诊断测试:rs12217173、表1A-1E中任一个列出的SNP、或其互补SNP。在一些实施例中,使用以下进行用于治疗的伴随诊断测试:rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120、或其互补SNP。在一些实施例中,使用以下进行用于治疗的伴随诊断测试:rs12217173或其互补SNP。

[0099] 可以进行伴随诊断测试用于评估任何合适的治疗。例如,治疗可以是对以下的治疗:重度抑郁症(MDD或抑郁)或与血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个异常水平相关的疾病或障碍。在一些实施例中,疾病或障碍是中枢神经系统(CNS)疾病或障碍。

[0100] 可以进行伴随诊断测试用于评估对任何合适的CNS疾病或障碍的治疗。例如,CNS疾病或障碍可以是重度抑郁症(MDD),例如,MDD的亚型、或具有一种或多种精神病特征的重度抑郁和/或具有产前或产后发作的抑郁;创伤后应激障碍(PTSD);双相障碍;强迫障碍(OCD);进食障碍;注意力缺陷多动障碍(ADHD);睡眠障碍,例如,发作性睡病;物质使用障碍;图雷特综合征(TS);精神分裂症;癫痫;偏头痛和孤独症谱系障碍。神经系统变性障碍可以是阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿病、或帕金森病(PD)。在一些实施例中,治疗是对重度抑郁症(MDD或抑郁)的治疗。

[0101] 可以进行伴随诊断测试用于评估使用任何合适的药物的治疗。例如,治疗可以包含向有需要的受试者施用药学上有效量的用于治疗重度抑郁症(MDD或抑郁)的药物或用于调节受试者的血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个水平的药物。

[0102] 治疗可以包含向有需要的受试者施用用于治疗重度抑郁症(MDD或抑郁)的任何合适药物或用于调节血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个水平的药物。例如,药物可以包含利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物。在另一实例中,药物可以包含血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂。

[0103] 可以使用血清素转运蛋白的任何合适的抑制剂。例如,血清素转运蛋白的抑制剂可以具有:a)范围为约0.1nm至约1μm,例如约0.1nm至约60nm的对该血清素转运蛋白的结合亲和力IC_{50};和/或b)其范围为约0.1nm至约1μm,例如约2nm至约200nm的对该血清素转运蛋白的功能效力IC_{50}。在一些实施例中,血清素转运蛋白的抑制剂对该血清素转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}:约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中,血清素转运蛋白的抑制剂对该血清素转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}:约0.1nm、1nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、或其任何子范围。在一些实施例中,血清素转运蛋白的抑制剂对该血清素转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}:约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中,血清素转运蛋白的抑制剂对该血清素转运蛋白具有以下

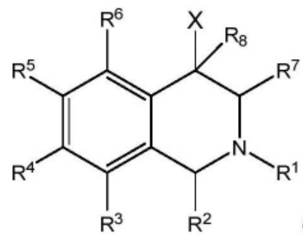
的功能效力IC_{50}:约2nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、150nm、200nm、或其任何子范围。

[0104] 可以使用去甲肾上腺素转运蛋白的任何合适的抑制剂。例如,去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂可以具有:a)范围为约1nm至约1μm,例如约0.8nm至约80nm的对该去甲肾上腺素转运蛋白的结合亲和力IC_{50};和/或b)范围为约0.1nm至约1μm,例如约4nm至约400nm的对该去甲肾上腺素转运蛋白的功能效力IC_{50}。在一些实施例中,去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂对该去甲肾上腺素转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}:约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中,去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂对该去甲肾上腺素转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}:约0.8nm、1nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、或其任何子范围。在一些实施例中,去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂对该去甲肾上腺素转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}:约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中,去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂对该去甲肾上腺素转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}:约4nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、200nm、300nm、400nm、或其任何子范围。

[0105] 可以使用多巴胺转运蛋白的任何合适的抑制剂。例如,多巴胺转运蛋白的抑制剂可以具有:a)范围为约1nm至约1μm,例如约0.6nm至约60nm的对该多巴胺转运蛋白的结合亲和力IC_{50};和/或b)范围为约0.1nm至约1μm,例如约3nm至约300nm的对该多巴胺转运蛋白的功能效力IC_{50}。在一些实施例中,多巴胺转运蛋白的抑制剂对该多巴胺转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}:约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中,多巴胺转运蛋白的抑制剂对该多巴胺转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}:约0.6nm、1nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、或其任何子范围。在一些实施例中,多巴胺转运蛋白的抑制剂对该多巴胺转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}:约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中,多巴胺转运蛋白的抑制剂对该多巴胺转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}:约3nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、200nm、300nm、或其任何子范围。

[0106] 在一些实施例中,药物可以包含去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI),例如,阿托西汀或瑞波西汀;多巴胺再摄取抑制剂,例如,安非他酮或哌醋甲酯;选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SSNRI或SNRI),例如,文拉法辛(Venlafaxine)、去甲文拉法辛或度洛西汀;或选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI),例如,氟西汀、西酞普兰或依他普仑。

[0107] 药物可以包含血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(SNDRI、三重再摄取抑制剂或TRI)。可以使用任何合适的血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂。例如,血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂可以是具有式(I)的化合物:


(I)

其中:

与X附接的手性中心处于R或S构型;

X选自由以下组成的组：茚基、茚满基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烯基、二氢苯并环庚烯基和四氢苯并环庚烯基；

R^1是H或甲基，优选地，R1是甲基；

R^2是H；

R^3是H

R^4选自由以下组成的组：哒嗪-3-基、6-甲基哒嗪-3-基、6-二甲基氨基-吡啶-3-基、6-甲基氨基-哒嗪-3-基、6-氨基-哒嗪-3-基、6-吗啉代-4-基-哒嗪-3-基、6-三氟甲基-哒嗪-3-基、6-氰基-哒嗪-3-基、和哒嗪-4-基；

R^5是H或F；

R^6是H、F或甲氧基；

R^7是H；并且

R^8是H、OH、OCH_3、-CN、F、Cl、或CH_3；

或其氧化物；

或其药学上可接受的盐。.

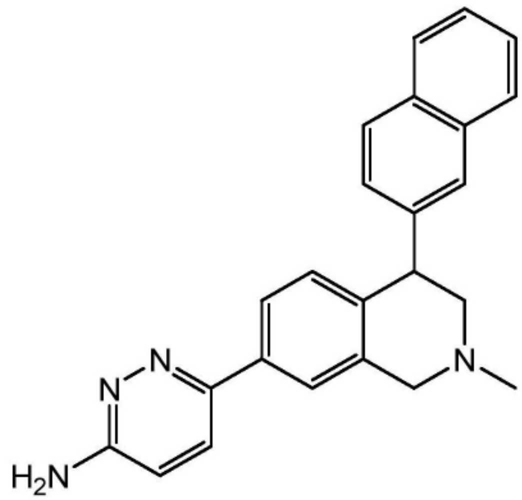
[0108] 在一些实施例中，R^4是6-氨基-哒嗪-3-基；或其药学上可接受的盐。

[0109] 在一些实施例中，X是萘-2-基；或其药学上可接受的盐。

[0110] 在一些实施例中，与X附接的手性中心处于S构型；或其药学上可接受的盐。

[0111] 在一些实施例中，化合物是(+)立体异构体；或其药学上可接受的盐。

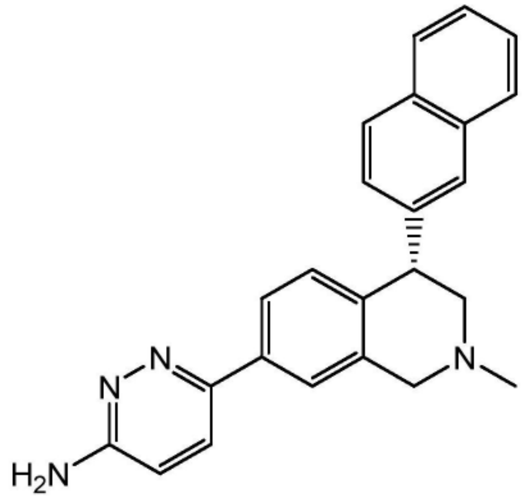
[0112] 在一些实施例中，化合物具有下式：



；

或其药学上可接受的盐。

[0113] 在一些实施例中，化合物具有下式：

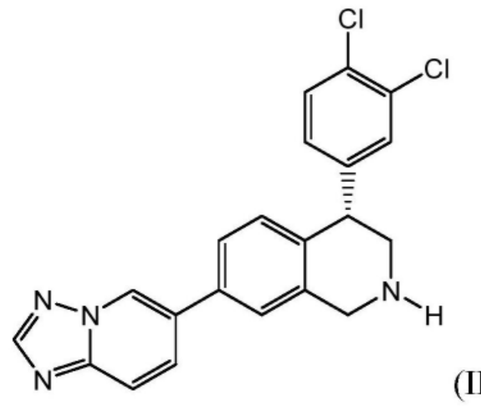


；

或其药学上可接受的盐。

[0114]　在一些实施例中，化合物是去甲基代谢物(BMS-821007)。

[0115]　在一些实施例中，血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂是具有式(II)的化合物：



(II)；

或其药学上可接受的盐，例如，其HCl盐。

[0116]　在一些实施例中，血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂是利阿芬辛、BMS-866949、或其类似物或衍生物、或其药学上可接受的盐。

[0117]　在一些实施例中，血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂为马吲哚(Mazindol)、奈法唑酮(Nefazodone)、西布曲明(sibutramine)、文拉法辛、艾氯胺酮(Esketamine)、氯胺酮(Ketamine)、苯环利定(Phencyclidine)(PCP)、曲吡那敏(Tripelennamine)、美吡哌唑(Mepiprazole)、阿米替林(Amitifadine)、AN-788、盐酸安舒法辛(Ansofaxine hydrochloride)、赛他发定(Centanafadine)、达索曲林(Dasotraline)、Lu AA34893、Lu AA37096、NS-2360、泰达西汀(Tedatioxetine)、特索芬辛(Tesofensine)、比西发啶(Bicifadine)(DOV-220,075)、BMS 866,949、布索芬新(Brasofensine)、双氯奋兴(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,-二苯基环丁胺、3,4-二氯他美曲林(Dichlorotametraline)、D-161、去甲舍曲林(Desmethylsertraline)(DMS)、N,O-二甲基-4β-(2-萘基)哌啶-3β-羧酸酯(DMNPC)、DOV-102,677、非唑拉明(Fezolamine)(Win-41,528-2)、GSK1360707F、茚达曲林(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或草药物质。可以使用任何合适的苯基莨菪烷。例如,苯基莨菪烷可以是WF-23、二氯烷(Dichloropane)或RTI-55。可以使用任何合适的草药物质。例如,草药物质可以包含古柯粉、银杏(Ginkgo biloba)提取物、贯叶连翘(Hypericum perforatum)(圣约翰草)、牛至提取物、迷迭香提取物或常春藤皂苷元。

[0118] 本试剂盒、试剂或微阵列可以进一步包含用于治疗重度抑郁症(MDD或抑郁)的药物或用于调节受试者的血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个水平的药物。本试剂盒、试剂或微阵列可以进一步包含用于治疗重度抑郁症(MDD或抑郁)的任何合适的药物或用于调节受试者的血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个水平的药物,例如,以上所述药物中的任一种。在一些实施例中,药物包含:a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物;或b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂,例如,血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂。

D.伴随诊断和其他方法

[0119] 在又另一方面,本披露提供了伴随诊断方法,其包括:a)对来自正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者的生物样品的一种或多种单核苷酸多态性(SNP)进行测定,该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP;和/或b)基于所述一种或多种SNP的测定结果,例如使用计算机算法生成输出,例如,评分,以确定所述受试者对所述治疗的可能的应答性。

[0120] 在又另一方面,本披露提供了用于对受试者的治疗资格进行分类的方法,该方法包括:a)对来自正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者的生物样品的一种或多种单核苷酸多态性(SNP)进行测定,该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP;和/或b)基于所述一种或多种SNP的测定结果,例如使用计算机算法生成输出,例如,评分,以将该受试者分类为对于该治疗或继续治疗有资格或没有资格。

[0121] 在又另一方面,本披露提供了用于筛选受试者或受试者群体进行治疗的方法,该方法包括:a)对来自正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者或受试者群体的一个或多个生物样品的一种或多种单核苷酸多态性(SNP)进行测定,该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP;和/或b)基于所述一种或多种SNP的测定结果,例如使用计算机算法生成输出,例如,评分,以确定该受试者或该群体是否可能受益于该治疗或继续治疗,和/或确定该受试者或该群体是否可能经历来自该治疗或继续治疗的不良作用。

[0122] 在又另一方面,本披露提供了用于在治疗期间监测受试者的方法,该方法包括:a)对来自正在接受治疗的受试者的生物样品的一种或多种单核苷酸多态性(SNP)进行测定,该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁

不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900，或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800；及其互补SNP；和/或b)基于所述一种或多种SNP的测定结果，例如使用计算机算法生成输出，例如，评分，以确定该受试者是否应该接受继续治疗。

[0123] 在一些实施例中，本方法可以进一步包括从正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者获得生物样品。

[0124] 在一些实施例中，本方法可以进一步包括从正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者的生物样品中分离基因组DNA。

[0125] 在一些实施例中，本方法可以进一步包括使受试者接受治疗，例如，CNS疾病或障碍如重度抑郁症(MDD)的治疗。

[0126] 在一些实施例中，本方法可以进一步包括继续对受试者进行治疗，例如，CNS疾病或障碍如重度抑郁症(MDD)的治疗。

[0127] 在一些实施例中，本方法可以进一步包括不建议对受试者进行治疗、改变对受试者的治疗、或使受试者退出治疗，例如，CNS疾病或障碍如重度抑郁症(MDD)的治疗。

[0128] 本方法可以包括对来自正在接受治疗或考虑接受治疗的受试者的生物样品的任何合适的一种或多种单核苷酸多态性(SNP)进行测定。在一些实施例中，本方法包括对来自受试者的生物样品的一种或多种SNP进行测定，该一种或多种SNP选自由以下组成的组：rs12217173、表1A-1E中任一个列出的SNP、或其互补SNP。在一些实施例中，本方法包括对来自受试者的生物样品的一种或多种SNP进行测定，该一种或多种SNP选自由以下组成的组：rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120，或其互补SNP。在一些实施例中，本方法包括对来自受试者的生物样品的rs12217173或其互补SNP进行测定。在一些实施例中，本方法包括对来自受试者的生物样品的一种或多种SNP进行测定，该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:1-51中列出的任一序列中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。在一些实施例中，本方法包括对来自受试者的生物样品的一种或多种SNP进行测定，该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:51、1、2或5中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。在一些实施例中，本方法包括对来自受试者的生物样品的一种或多种SNP进行测定，该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:51中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。

[0129] 可以使用任何合适的技术或程序测定经分离的生物标志物或组。例如，可以通过以下对经分离的生物标志物或组进行测定：测序、聚合酶链反应(PCR)、毛细管电泳、质谱法、单链构象多态性(SSCP)、电化学分析、变性HPLC和凝胶电泳、限制性片段长度多态性、杂交分析、单碱基延伸(SBE)、等位基因特异性引物延伸(ASPE)、限制性酶消化、链置换扩增(SDA)、转录介导的扩增(TMA)、连接酶链反应(LCR)、基于核酸序列的扩增(NASBA)、引物延伸、滚环扩增(RCA)、自我持续序列复制(3SR)、环介导等温扩增(LAMP)、杂交、核酸测序、和/或微阵列。可以使用任何合适的核酸测序技术或程序。例如，核酸测序可以是马克萨姆-吉尔伯特测序、链终止法、鸟枪法测序、桥式PCR、单分子实时测序、离子半导体(离子激流测序)、合成测序、连接测序(SOLiD测序)、链终止(桑格测序)、大规模平行标签测序(MPSS)、聚合酶克隆测序、454焦磷酸测序、Illumina(Solexa)测序、DNA纳米球测序、heliscope单分子测序、单分子实时(SMRT)测序、纳米孔DNA测序、隧道电流DNA测序、杂交测序、质谱测序、微

流体桑格测序、基于显微术的技术、RNAP测序和体外病毒高通量测序。

[0130] 本方法可以用于评估任何合适的治疗。例如，本方法可以用于评估对以下的治疗：重度抑郁症(MDD或抑郁)或与血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个异常水平相关的疾病或障碍。疾病或障碍可以是中枢神经系统(CNS)疾病或障碍。在一些实施例中，CNS疾病或障碍是重度抑郁症(MDD)，例如，MDD的亚型、或具有一种或多种精神病特征的重度抑郁和/或具有产前或产后发作的抑郁；创伤后应激障碍(PTSD)；双相障碍；强迫障碍(OCD)；进食障碍；注意力缺陷多动障碍(ADHD)；睡眠障碍，例如，发作性睡病；物质使用障碍；图雷特综合征(TS)；精神分裂症；癫痫；偏头痛或孤独症谱系障碍。神经系统变性障碍可以是阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿病、或帕金森病(PD)。在一些实施例中，本方法可以用于评估对以下的治疗：重度抑郁症(MDD或抑郁)、或MDD的亚型，例如，具有一种或多种精神病特征的重度抑郁和/或具有产前或产后发作的抑郁。

[0131] 本方法可以用于评估使用任何合适的药物的治疗。例如，本方法可以用于评估治疗，该治疗包括向有需要的受试者施用药学上有效量的用于治疗重度抑郁症(MDD或抑郁)的药物或用于调节受试者的血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个水平的药物。在一些实施例中，本方法可以用于评估用于重度抑郁症或用于使用利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物调节血清素、去甲肾上腺素和/或多巴胺的一个或多个水平的治疗。在一些实施例中，本方法可以用于评估用于重度抑郁症或用于使用血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂调节血清素、去甲肾上腺素和/或多巴胺的一个或多个水平的治疗。

[0132] 可以使用血清素转运蛋白的任何合适的抑制剂。例如，血清素转运蛋白的抑制剂可以具有：a)范围为约0.1nm至约1μm，例如约0.1nm至约60nm的对该血清素转运蛋白的结合亲和力IC_{50}；和/或b)其范围为约0.1nm至约1μm，例如约2nm至约200nm的对该血清素转运蛋白的功能效力IC_{50}。在一些实施例中，血清素转运蛋白的抑制剂对该血清素转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中，血清素转运蛋白的抑制剂对该血清素转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、或其任何子范围。在一些实施例中，血清素转运蛋白的抑制剂对该血清素转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中，血清素转运蛋白的抑制剂对该血清素转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}：约2nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、150nm、200nm、或其任何子范围。

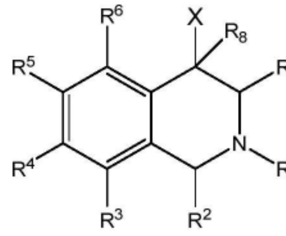
[0133] 可以使用去甲肾上腺素转运蛋白的任何合适的抑制剂。例如，去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂可以具有：a)范围为约1nm至约1μm，例如约0.8nm至约80nm的对该去甲肾上腺素转运蛋白的结合亲和力IC_{50}；和/或b)范围为约0.1nm至约1μm，例如约4nm至约400nm的对该去甲肾上腺素转运蛋白的功能效力IC_{50}。在一些实施例中，去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂对该去甲肾上腺素转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中，去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂对该去甲肾上腺素转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}：约0.8nm、1nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、或其任何子范围。在一些实施例中，去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂对该去甲

肾上腺素转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中，去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂对该去甲肾上腺素转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}：约4nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、200nm、300nm、400nm、或其任何子范围。

[0134] 可以使用多巴胺转运蛋白的任何合适的抑制剂。例如，多巴胺转运蛋白的抑制剂可以具有：a)范围为约1nm至约1μm，例如约0.6nm至约60nm的对该多巴胺转运蛋白的结合亲和力IC_{50}；和/或b)范围为约0.1nm至约1μm，例如约3nm至约300nm的对该多巴胺转运蛋白的功能效力IC_{50}。在一些实施例中，多巴胺转运蛋白的抑制剂对该多巴胺转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中，多巴胺转运蛋白的抑制剂对该多巴胺转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}：约0.6nm、1nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、或其任何子范围。在一些实施例中，多巴胺转运蛋白的抑制剂对该多巴胺转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中，多巴胺转运蛋白的抑制剂对该多巴胺转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}：约3nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、200nm、300nm、或其任何子范围。

[0135] 在一些实施例中，本方法可以用于评估用于重度抑郁症或用于使用以下调节血清素、去甲肾上腺素和/或多巴胺的一个或多个水平的治疗：去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)(例如，阿托西汀或瑞波西汀)、多巴胺再摄取抑制剂(例如，安非他酮或哌醋甲酯)、选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SSNRI或SNRI)(例如，文拉法辛、去甲文拉法辛或度洛西汀)、或选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)(例如，氟西汀、西酞普兰或依他普仑)。

[0136] 在一些实施例中，本方法可以用于评估用于重度抑郁症或用于使用血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(SNDRI、三重再摄取抑制剂或TRI)调节血清素、去甲肾上腺素和/或多巴胺的一个或多个水平的治疗。可以使用任何合适的血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂。例如，血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂可以是具有式(I)的化合物：


(I)

其中：

与X附接的手性中心处于R或S构型；

X选自由以下组成的组：茚基、茚满基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烯基、二氢苯并环庚烯基和四氢苯并环庚烯基；

R^1是H或甲基，优选地，R1是甲基；

R^2是H；

R^3是H

R^4选自由以下组成的组：哒嗪-3-基、6-甲基哒嗪-3-基、6-二甲基氨基-吡啶-3-基、6-甲基氨基-哒嗪-3-基、6-氨基-哒嗪-3-基、6-吗啉代-4-基-哒嗪-3-基、6-三氟甲基-

哒嗪-3-基、6-氰基-哒嗪-3-基、和哒嗪-4-基；

R^5是H或F；

R^6是H、F或甲氧基；

R^7是H；并且

R^8是H、OH、OCH_3、-CN、F、Cl、或CH_3；

或其氧化物；

或其药学上可接受的盐。

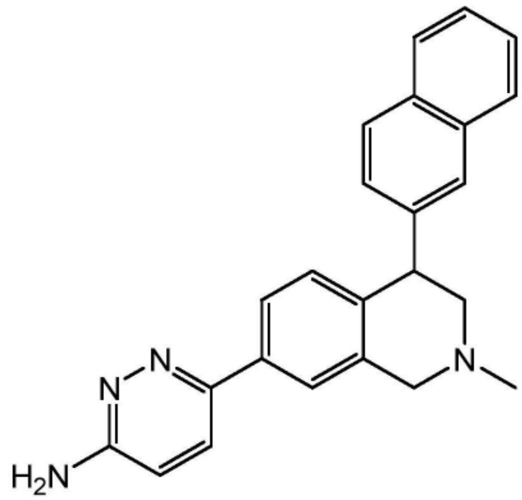
[0137] 在一些实施例中，R^4是6-氨基-哒嗪-3-基；或其药学上可接受的盐。

[0138] 在一些实施例中，X是萘-2-基；或其药学上可接受的盐。

[0139] 在一些实施例中，与X附接的手性中心处于S构型；或其药学上可接受的盐。

[0140] 在一些实施例中，化合物是(+)立体异构体；或其药学上可接受的盐。

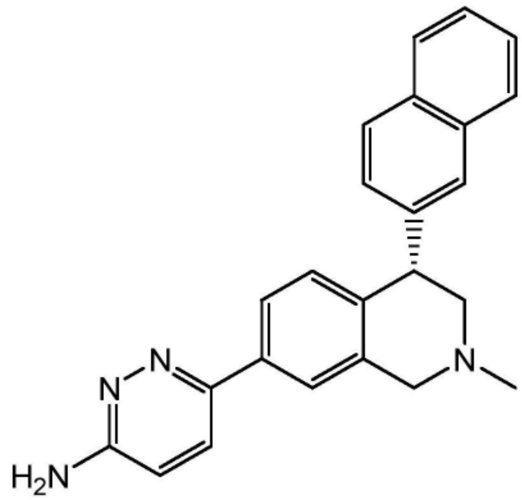
[0141] 在一些实施例中，化合物具有下式：



；

或其药学上可接受的盐。

[0142] 在一些实施例中，化合物具有下式：



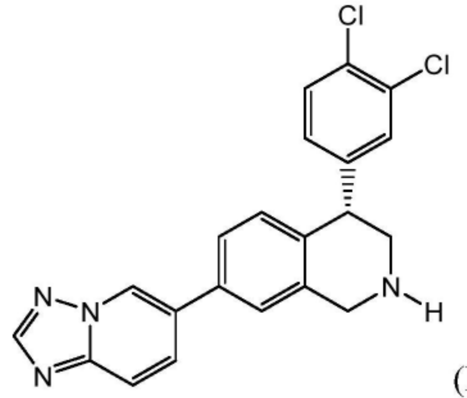
；

或其药学上可接受的盐。

[0143] 在一些实施例中，化合物是去甲基代谢物(BMS-821007)。

[0144] 在一些实施例中，血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂是具有式(II)的化

合物：



(II)；

或其药学上可接受的盐，例如，其HCl盐。

[0145] 在一些实施例中，本方法可以用于评估用于重度抑郁症或使用利阿芬辛、BMS-866949、或其类似物或衍生物调节血清素、去甲肾上腺素和/或多巴胺的一个或多个水平的治疗；或其药学上可接受的盐。

[0146] 在一些实施例中，本方法可以用于评估用于重度抑郁症或用于使用以下调节血清素、去甲肾上腺素和/或多巴胺的一个或多个水平的治疗：马吲哚、奈法唑酮、西布曲明、文拉法辛、艾氯胺酮、氯胺酮、苯环利定(PCP)、曲吡那敏、美吡哌唑、阿米替林、AN-788、盐酸安舒法辛、赛他发定、达索曲林、Lu AA34893、Lu AA37096、NS-2360、泰达西汀、特索芬辛、比西发啶(DOV-220,075)、BMS 866,949、布索芬新、双氮奋兴(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,-二苯基环丁胺、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-羧酸酯(DMNPC)、DOV-102,677、非唑拉明(Win-41,528-2)、GSK1360707F、茚达曲林(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或草药物质。可以使用任何合适的苯基莨菪烷，例如，WF-23、二氯烷或RTI-55。可以使用任何合适的草药物质，例如，古柯粉、银杏提取物、贯叶连翘(圣约翰草)、牛至提取物、迷迭香提取物或常春藤皂苷元。

[0147] 本方法可以用于评估用于重度抑郁症或用于调节血清素、去甲肾上腺素和/或多巴胺的一个或多个水平的治疗，这些方法进一步包括向受试者施用用于治疗重度抑郁症(MDD或抑郁)或与血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个异常水平相关的疾病或障碍的另一种药物。可以使用任何合适的其他药物。在一些实施例中，另一种药物可以是抗抑郁药、ω-3脂肪酸、维生素D、COX-2抑制剂(例如，塞来昔布)、锂化合物、甲状腺激素、兴奋剂(或精神兴奋剂)(例如，苯丙胺或莫达非尼)、叶酸、或睾酮。

[0148] 在又另一方面，本披露提供了使用一种或多种单核苷酸多态性(SNP)鉴定新的生物标志物的方法，该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组：rs12217173；与rs12217173处于连锁不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D’值等于或大于约0.900，或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800；及其互补SNP。本方法可以使用任何合适的一种或多种SNP，例如，本披露中披露的一种或多种SNP。例如，本方法可以使用rs12217173或其互补SNP。新的生物标志物可以是任何合适类型的物质。例如，新的生物标志物可以是DNA、RNA、多肽、siRNA或其他形式的生物标志物。

[0149] 在又另一方面，本披露提供了使用一种或多种单核苷酸多态性(SNP)鉴定药物靶标的方法，该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900，或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。本方法可以使用任何合适的一种或多种SNP，例如，本披露中披露的一种或多种SNP。例如，本方法可以使用rs12217173或其互补SNP。可以基于任何合适类型的参数鉴定药物靶标。例如，可以基于与一种或多种SNP相关的生物途径鉴定药物靶标。

E.治疗方法

[0150] 在又另一方面，本披露提供了用于治疗受试者的中枢神经系统(CNS)疾病或障碍的方法，该方法包括向需要治疗且具有一种或多种单核苷酸多态性(SNP)的纯合次等位基因的受试者施用有效量的:a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物;或b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂，该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP，其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900，或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。

[0151] 本方法可以用于需要治疗且具有任何合适的一种或多种SNP的纯合次等位基因的受试者。在一些实施例中，本方法可以用于需要治疗且具有一种或多种SNP的纯合次等位基因的受试者，该一种或多种SNP选自由以下组成的组:rs12217173、表1A-1E中任一个列出的SNP、或其互补SNP。在一些实施例中，本方法可以用于需要治疗且具有一种或多种SNP的纯合次等位基因的受试者，该一种或多种SNP选自由以下组成的组:rs12217173、rs12219340、rs4612751、rs12572120、或其互补SNP。在一些实施例中，本方法可以用于需要治疗且具有一种或多种SNP的纯合次等位基因的受试者，该一种或多种SNP是rs12217173或其互补SNP，并且该纯合次等位基因是GG。在一些实施例中，本方法可以用于需要治疗且具有一种或多种SNP的纯合次等位基因的受试者，该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:1-51中列出的任一序列中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。在一些实施例中，本方法可以用于需要治疗且具有一种或多种SNP的纯合次等位基因的受试者，该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:51、1、2或5中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列。在一些实施例中，本方法可以用于需要治疗且具有一种或多种SNP的纯合次等位基因的受试者，该一种或多种SNP包含SEQ ID NO:51中列出的序列、其互补序列、或与其处于连锁不平衡的序列，并且该纯合次等位基因是GG。

[0152] 本方法可以用于治疗任何合适的CNS疾病或障碍。例如，本方法可以用于治疗CNS疾病或障碍，该CNS疾病或障碍与受试者，例如，该受试者的突触中的血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个异常水平相关。CNS疾病或障碍可以是重度抑郁症(MDD)，例如，MDD的亚型、或具有一种或多种精神病特征的重度抑郁和/或具有产前或产后发作的抑郁;创伤后应激障碍(PTSD);双相障碍;强迫障碍(OCD);进食障碍;注意力缺陷多动障碍(ADHD);睡眠障碍，例如，发作性睡病;物质使用障碍;图雷特综合征(TS);精神分裂症;癫痫;偏头痛或孤独症谱系障碍。神经系统变性障碍可以是阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿病、或帕金森病(PD)。在一些实施例中，本方法可以用于治疗重度抑郁症(MDD或抑郁)、或

MDD的亚型，例如，具有一种或多种精神病特征的重度抑郁和/或具有产前或产后发作的抑郁。

[0153] 可以使用血清素转运蛋白的任何合适的抑制剂。例如，血清素转运蛋白的抑制剂可以具有：a)范围为约0.1nm至约1μm，例如约0.1nm至约60nm的对该血清素转运蛋白的结合亲和力IC_{50}；和/或b)其范围为约0.1nm至约1μm，例如约2nm至约200nm的对该血清素转运蛋白的功能效力IC_{50}。在一些实施例中，血清素转运蛋白的抑制剂对该血清素转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中，血清素转运蛋白的抑制剂对该血清素转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、或其任何子范围。在一些实施例中，血清素转运蛋白的抑制剂对该血清素转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中，血清素转运蛋白的抑制剂对该血清素转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}：约2nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、150nm、200nm、或其任何子范围。

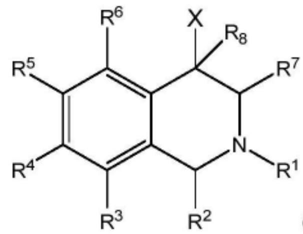
[0154] 可以使用去甲肾上腺素转运蛋白的任何合适的抑制剂。例如，去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂可以具有：a)范围为约1nm至约1μm，例如约0.8nm至约80nm的对该去甲肾上腺素转运蛋白的结合亲和力IC_{50}；和/或b)范围为约0.1nm至约1μm，例如约4nm至约400nm的对该去甲肾上腺素转运蛋白的功能效力IC_{50}。在一些实施例中，去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂对该去甲肾上腺素转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中，去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂对该去甲肾上腺素转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}：约0.8nm、1nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、或其任何子范围。在一些实施例中，去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂对该去甲肾上腺素转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中，去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂对该去甲肾上腺素转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}：约4nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、200nm、300nm、400nm、或其任何子范围。

[0155] 可以使用多巴胺转运蛋白的任何合适的抑制剂。例如，多巴胺转运蛋白的抑制剂可以具有：a)范围为约1nm至约1μm，例如约0.6nm至约60nm的对该多巴胺转运蛋白的结合亲和力IC_{50}；和/或b)范围为约0.1nm至约1μm，例如约3nm至约300nm的对该多巴胺转运蛋白的功能效力IC_{50}。在一些实施例中，多巴胺转运蛋白的抑制剂对该多巴胺转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中，多巴胺转运蛋白的抑制剂对该多巴胺转运蛋白具有以下的结合亲和力IC_{50}：约0.6nm、1nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、或其任何子范围。在一些实施例中，多巴胺转运蛋白的抑制剂对该多巴胺转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}：约0.1nm、1nm、10nm、100nm、或1μm、或其任何子范围。在一些实施例中，多巴胺转运蛋白的抑制剂对该多巴胺转运蛋白具有以下的功能效力IC_{50}：约3nm、10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、200nm、300nm、或其任何子范围。

[0156] 在一些实施例中，本方法可以使用去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)，例如，阿托西汀或瑞波西汀；多巴胺再摄取抑制剂，例如，安非他酮或哌醋甲酯；选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SSNRI或SNRI)，例如，文拉法辛、去甲文拉法辛或度洛西汀；或选择

性血清素再摄取抑制剂(SSRI)，例如，氟西汀、西酞普兰或依他普仑。

[0157]　在一些实施例中，本方法可以使用血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(SNDRI、三重再摄取抑制剂或TRI)。可以使用任何合适的血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂。例如，血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂可以是具有式(I)的化合物：



(I)

其中：

与X附接的手性中心处于R或S构型；

X选自由以下组成的组：茚基、茚满基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、苯并环庚烯基、二氢苯并环庚烯基和四氢苯并环庚烯基；

R^1是H或甲基，优选地，R1是甲基；

R^2是H；

R^3是H

R^4选自由以下组成的组：哒嗪-3-基、6-甲基哒嗪-3-基、6-二甲基氨基-吡啶-3-基、6-甲基氨基-哒嗪-3-基、6-氨基-哒嗪-3-基、6-吗啉代-4-基-哒嗪-3-基、6-三氟甲基-哒嗪-3-基、6-氰基-哒嗪-3-基、和哒嗪-4-基；

R^5是H或F；

R^6是H、F或甲氧基；

R^7是H；并且

R^8是H、OH、OCH_3、-CN、F、Cl、或CH_3；

或其氧化物；

或其药学上可接受的盐。优选地，R1是甲基。

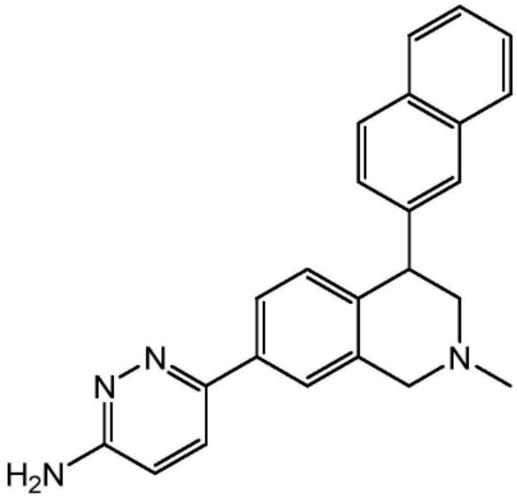
[0158]　在一些实施例中，R^4是6-氨基-哒嗪-3-基；或其药学上可接受的盐。

[0159]　在一些实施例中，X是萘-2-基；或其药学上可接受的盐。

[0160]　在一些实施例中，与X附接的手性中心处于S构型；或其药学上可接受的盐。

[0161]　在一些实施例中，化合物是(+)立体异构体；或其药学上可接受的盐。

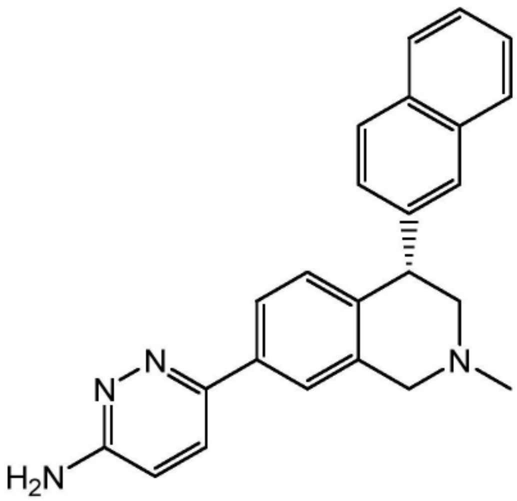
[0162]　在一些实施例中，化合物具有下式：



;

或其药学上可接受的盐。

[0163] 在一些实施例中,化合物具有下式:

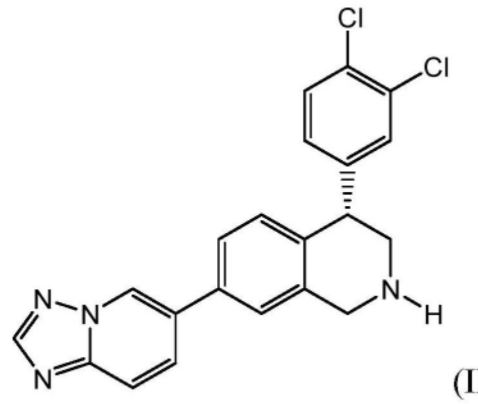


;

或其药学上可接受的盐。

[0164] 在一些实施例中,化合物是去甲基代谢物(BMS-821007)。

[0165] 在一些实施例中,血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂是具有式(II)的化合物:



(II);

或其药学上可接受的盐,例如,其HCl盐。

[0166] 在一些实施例中,本方法可以使用利阿芬辛、BMS-866949、或其类似物或衍生物、

或其药学上可接受的盐。

[0167] 在一些实施例中，本方法可以使用血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂，该血清素-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂为马吲哚、奈法唑酮、西布曲明、文拉法辛、艾氯胺酮、氯胺酮、苯环利定(PCP)、曲吡那敏、美吡哌唑、阿米替林、AN-788、盐酸安舒法辛、赛他发定、达索曲林、Lu AA34893、Lu AA37096、NS-2360、泰达西汀、特索芬辛、比西发啶(DOV-220,075)、BMS 866,949、布索芬新、双氮奋兴(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,-二苯基环丁胺、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-羧酸酯(DMNPC)、DOV-102,677、非唑拉明(Win-41,528-2)、GSK1360707F、茚达曲林(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或草药物质。可以使用任何合适的苯基莨菪烷，例如，WF-23、二氯烷或RTI-55。可以使用任何合适的草药物质，例如，古柯粉、银杏提取物、贯叶连翘(圣约翰草)、牛至提取物、迷迭香提取物或常春藤皂苷元。

[0168] 本方法可以进一步包括向受试者施用用于治疗重度抑郁症(MDD或抑郁)或与血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和/或多巴胺(DA)的一个或多个异常水平相关的疾病或障碍的另一种药物。可以使用任何合适的另一种药物，例如，抗抑郁药、ω-3脂肪酸、维生素D、COX-2抑制剂(例如，塞来昔布)、锂化合物、甲状腺激素、兴奋剂(或精神兴奋剂)(例如，苯丙胺或莫达非尼)、叶酸、或睾酮。

[0169] 本方法可以用于治疗任何合适的受试者。例如，本方法可以包括向受试者施用有效量的：a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物；或b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂，该受试者已经用血清素转运蛋白、去甲肾上腺素转运蛋白和/或多巴胺转运蛋白的另一种抑制剂进行治疗，并且对该血清素转运蛋白、去甲肾上腺素转运蛋白和/或多巴胺转运蛋白的另一种抑制剂尚无应答或尚无良好应答。另一种抑制剂可以是去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)，例如，阿托西汀或瑞波西汀；多巴胺再摄取抑制剂，例如，安非他酮或哌醋甲酯；选择性血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SSNRI或SNRI)，例如，文拉法辛、去甲文拉法辛或度洛西汀；或选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)，例如，氟西汀、西酞普兰或依他普仑。

[0170] 本方法可以包括以任何合适的一种或多种剂量施用有效量的药物物质。例如，本方法可以包括以范围为约0.1mg/天至约10mg/天的剂量，例如，约0.1mg/天、0.5mg/天、1mg/天、2mg/天、3mg/天、4mg/天、5mg/天、6mg/天、7mg/天、8mg/天、9mg/天、10mg/天、或其任何子范围向受试者施用有效量的：a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物；或b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂。在另一实例中，本方法可以包括以范围为约0.1mg/天至约10mg/天的剂量，例如，约0.1mg/天、0.5mg/天、1mg/天、2mg/天、3mg/天、4mg/天、5mg/天、6mg/天、7mg/天、8mg/天、9mg/天、10mg/天、或其任何子范围向受试者施用有效量的利阿芬辛。

[0171] 本方法可以包括经由任何合适的施用途径施用有效量的药物物质。例如，本方法可以包括经由以下途径向受试者施用有效量的：a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、 BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物;或b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂,该途径选自由以下组成的组:口服、经鼻、吸入、胃肠外、静脉内、腹膜内、皮下、肌内、皮内、局部和直肠途径。

[0172] 本方法可以用于治疗任何合适的受试者。例如,受试者可以是人。

[0173] 在又另一方面,本披露提供了有效量的以下各项用于制造用于治疗需要治疗且具有一种或多种单核苷酸多态性(SNP)的纯合次等位基因的受试者的中枢神经系统(CNS)疾病或障碍的药物的用途:a)利阿芬辛(BMS-820836或AMR-000013)、BMS-866949(CSTI-500或AMR-001181)、或其类似物或衍生物;或b)血清素转运蛋白(SERT)、去甲肾上腺素转运蛋白(NET)和/或多巴胺转运蛋白(DAT)的抑制剂,该一种或多种单核苷酸多态性选自由以下组成的组:rs12217173;与rs12217173处于连锁不平衡的SNP,其中所述SNP的连锁平衡的D'值等于或大于约0.900,或所述SNP与rs12217173之间的r^2值等于或大于约0.800;及其互补SNP。

[0174] 用途可以是用于制造用于治疗任何合适的受试者的中枢神经系统(CNS)疾病或障碍的药物。例如,受试者可以是人。

F.示例性实施例和实例

[0175] 在一些实施例中,本披露描述了基因组生物标志物,已发现这些基因组生物标志物在治疗疾病(如抑郁症和其他中枢神经系统疾病)中与接受包括DB104的治疗方案的患者中的不同应答(功效、不良作用和其他终点)相关。新发现的生物标志物可用于伴随诊断测试,这可以有助于预测药物应答并将药物仅施加于将受益的人,或排除可能通过治疗而产生消极结果和/或不良作用的人。

[0176] 在一些实施例中,本披露包括通过使用对基因生物标志物进行基因分型所产生的结果来预测治疗方案的应答者的方法,该治疗方案包括DB104或针对SERT、和/或NET、和/或DAT的其他抑制剂。

[0177] 抑郁的单胺假说假定了在5-HT、NE和DA系统中的主要功能障碍,并且指导抗抑郁药的开发已有四十多年。三环类抗抑郁药、选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)和最近的双重(血清素和去甲肾上腺素)再摄取抑制剂(SNRI)等药物类别主要通过抑制SERT和NET起作用(Lane RM.2015)。DB104是分别靶向SERT、NET和DAT的三重再摄取抑制剂(图1A)。正在开发DB104作为用于治疗成人(即,“患有具有应答不充分的MDD的成人”)MDD的单一疗法,这些成人对来自当前发作中不同类别的两种抗抑郁药的足够剂量和持续时间的单独试验具有不充分应答。这些不充分的应答是导致与MDD相关的大部分残疾和成本的常见临床表现。据估计,MDD的大约50%的成本和疾病负担与当前发作中对先前抗抑郁药治疗的应答不充分相关。由于与不充分应答相关的高发病率、高死亡率、以及医疗和经济的高成本,积极鉴定和管理不充分应答的患者是至关重要的。

[0178] DB104的2b期项目由两项功效研究(CN162006和CN162007)组成,并且这两项功效研究具有相似的设计且均包括患有MDD的患者。CN162006是灵活剂量研究,其中将对至少一种但少于四种抗抑郁药和一种前瞻性治疗(度洛西汀)具有不充分应答史的患者转变为灵活剂量的DB104(0.5-2mg/d)或继续接受度洛西汀(Bhagwagar Z.等人2015)。CN162007是固定剂量、剂量应答研究,其中将对至少一种但少于四种抗抑郁药和一种前瞻性治疗(度洛西汀/依他普仑)具有不充分应答史的患者转变为固定剂量的DB104(0.25、0.5、1、2mg/天)或

继续接受度洛西汀/依他普仑(图1B和1C)。主要终点是两项研究在第6周时相对于基线蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)总评分的变化,但是两项研究在主要终点均没有显示DB104相对于继续接受度洛西汀/依他普仑的显著改进(Bhagwagar Z.等人2015)。

[0179] 我们认为种系遗传多态性也有助于不同患者对同一药物的不同应答,即使药物未能在整个群体中显示出功效。我们提供了从以上II期临床试验(CN162-006和CN162-007)中收集的大量全血样品,这些样品对应于已经接受DB104并已充分完成试验的233名独特的患者,从而测量他们对治疗的应答。因此,将从参加这两项试验的患者的血液中提取的种系DNA样品用于鉴定DB104的药物遗传学生物标志物。对于发现阶段,选择了188个样品,并且将剩余的45个样品将留下以用于通过使用PCR验证任何潜在的SNP。针对种族和剂量/试验编号平衡发现和验证数据集。在发现阶段,使用450万个Illumina全基因组SNP阵列对来自DB104治疗组的188个样品进行了基因分型。188个样品中有两(2)个未能通过QC,被排除在全基因组分析之外,但是添加至验证集中。从来自186个样品的全基因组筛选中,我们已经鉴定出了SNP rs12217173,其p值为6.609×10^{-8},这非常接近全基因组显著性截止值5×10^{-8},尤其考虑到该研究的样品量有限。图2显示出携带12217173的GG等位基因的患者表现出比携带AA或AG基因型的患者以及接受标准护理治疗(度洛西汀/依他普仑)的患者更佳的相对于基线的MADRS变化的改进。

[0180] 为了证实rs12217173作为预测DB104功效的可能的药物遗传学生物标志物的发现,我们接下来使用由47名患者组成的验证集(包括未能通过全基因组扫描QC但通过实时PCR QC的两个另外的样品)用Taqman SNP测定测量其基因型。图3显示了验证数据集的结果,其中与携带AA或AG基因型的患者以及接受标准护理治疗(度洛西汀/依他普仑)的患者(仅经历了八分或更低的MADRS评分降低)相比,在rs12217173处携带GG的患者的MADRS评分自基线降低近16分。当我们将发现数据集与验证数据集结合在一起时,与携带AA或AG基因型的患者相比,在rs12217173处携带GG的患者仍表现出明显改进的MADRS评分变化。因此,具有GG基因型的患者被定义为对DB104治疗的应答者,而携带AA或AG基因型的患者被定义为对DB104治疗的无应答者。

[0181] 为了检查rs12217173是否仅仅是疾病的预后生物标志物而不是DB104的特定药物基因组学生物标志物,使用Taqman SNP测定对来自用度洛西汀/依他普仑治疗的对照组的182名患者的DNA样品进行基因分型。图4显示出在用SOC(度洛西汀/依他普仑)治疗时携带rs12217173的基因型的患者,以及DB104治疗组中携带AA和AG基因型的患者(无应答者)中的MADRS评分变化没有显著差异。因此,MADRS的rs12217173相关改进与DB104治疗相关,并且rs12217173似乎是用于预测DB104的抗抑郁活性的药物基因组学生物标志物,并且因此被命名为DGM4(Denovo基因组标志物4)。

[0182] CN162006是灵活剂量研究,其中DB104剂量的范围是0.5-2mg/d,并且CN162007是固定剂量、剂量应答研究,其中以0.25、0.5、1或2mg/天的DB104剂量对患者进行治疗。由于可用于全基因组研究的样品有限,在先前部分所述的分析没有以不同方式对服用不同剂量的DB104的患者进行治疗。为了改善我们的分析,我们已经进一步评估了DB104剂量在这两项研究中的作用。在CN162006中,每天的平均和中位数平均剂量是1.5mg,并且94%的患者接受1至2mg/天的剂量。在CN162007研究中,当我们检验在rs12217173处携带GG基因型的患者中的DB104功效时,1mg和2mg组表现出相似的功效,并且两者均明显优于0.25mg和0.5mg

组。因此，将1mg和2mg剂量水平的006中的患者和007中的患者合并在一起是合理的，并且如预期的那样，在任何时间点DB104治疗组与SOC治疗组之间没有显著差异(图7，表2A)。然而，与SOC治疗组的患者相比，在第5周和第6周时，DB104治疗组中在rs12217173处携带GG基因型的患者表现出MADRS总评分降低、MADRS应答率和MADRS缓解率的统计学显著性(图8，表2B)。

[0183] 不同种族群中rs12217173基因型的患病率有差异，其中17.8％的中国人、16.7％的高加索人和20.5％的日本人携带GG基因型，而仅1.7％非洲人携带GG基因型(图9，表3A)。表3B(图10)显示了rs12217173基因型的频率在来自千人基因组计划(1000Genomes project)的更广泛种族群中不同。

rs12217173的注释及其在抑郁中的潜在作用

[0184] rs12217173的注释发现rs12217173位于ANK3的内含子(图5)，并且在脑中表达最高(图6)。在检索EBI GWAS目录时，我们发现ANK3具有与许多抑郁相关的性状的先前关联；包括与双相障碍的八个关联和与精神分裂症的三个关联。

[0185] ANK3在轴突初始段作为转接蛋白起作用，并且调节电压门控钠通道(Kordeli等人1995；Poliak和Peles，2003)，并且有几条证据表明ANK3与抑郁和相关的疾病有关。在小鼠双相障碍的研究中，通过RNA干扰在海马齿状回中敲低ANK3减轻了焦虑相关的症状，并且增加轻相活性；这些影响在使用心境稳定剂锂治疗后得到逆转(Leussis等人2012)。当ANK3+/-敲除与野生型相比时，也观察到类似的作用；然而，在铬应激后，ANK3+/-小鼠转变为抑郁相关的表型。综上所述，证据表明ANK3、应激与抑郁之间存在基因-环境相互作用，这可以通过药物干预加以改变。当研究秀丽隐杆线虫(C.elegans)ANK3/unc-44失活突变体时，观察到ANK3表达是抗抑郁药米安色林在氧化应激条件下延长寿命所必需的(Rangaraju等人2016)。在人中，ANK3在年轻个体中的表达低于老年个体；然而，这一作用在可能暴露在极端情绪和压力下的自杀完成者中会减弱(Rangaraju等人2016)。

[0186] 因为DB104是三种单胺的再摄取的强效且选择性抑制剂；血清素、去甲肾上腺素和多巴胺在抑郁以外的许多其他CNS障碍中起关键作用，相同的遗传多态性(rs12217173)也可能是DB104功效在治疗其他CNS疾病中的潜在的药物遗传学生物标志物。

A.一般技术

[0187] 除非另有指示，否则本发明的实践将采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术，这些技术在本领域的技术范围内。此类技术在文献中有全面解释，该文献是如“Molecular Cloning:A Laboratory Manual[分子克隆:实验室手册]”，第二版(Sambrook等人，1989)；“Oligonucleotide Synthesis[寡核苷酸合成]”(M.J.Gait编辑，1984)；“Animal Cell Culture[动物细胞培养]”(R.I.Freshney编辑，1987)；“Methods in Enzymology[酶学方法]”(学术出版社公司(Academic Press,Inc.))；“Current Protocols in Molecular Biology[分子生物学实验指南]”(F.M.Ausubel等人编辑，1987，和定期更新)；“PCR:The Polymerase Chain Reaction[PCR:聚合酶链式反应]”(Mullis等人编辑，1994)。

B.定义

[0188] 除非另有定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。本文中所提及的所有专利、申请、公开的申请和其他出

版物都通过引用以其整体并入。如果本节中提出的定义与通过引用并入本文的专利、申请、公开的申请和其他出版物中提出的定义相反或在其他方面不一致，则本节中提出的定义优先于通过引用并入本文的定义。

[0189] 如本文所用，除非另有指示，否则单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“该(the)”包括复数个指示物。例如，“一种”二聚体包括一种或多种二聚体。

[0190] 如本文所用的术语“生物标志物”或“标志物”通常是指这样的分子(包括基因、蛋白质、碳水化合物结构或糖脂)，该分子在哺乳动物组织或细胞中或者在哺乳动物组织或细胞上的表达或分泌的该分子可以通过已知方法(或本文所披露的方法)来检测，并且预测或者可以用于预测(或辅助预测)哺乳动物细胞或组织对治疗方案的敏感性，并且在一些实施例中，预测(或辅助预测)个体对治疗方案的应答性。

[0191] 如本文所用，“药物基因组学生物标志物”是这样的客观的生物标志物，其与受试者的特定临床药物应答或敏感性相关(参见例如，McLeod等人，Eur.J.Cancer[欧洲癌症杂志](1999)35:1650-1652)。它可以是生物化学生物标志物、或临床体征或症状。药物基因组学标志物的存在或量与在施用药物之前预测的受试者对特定药物或药物种类的应答相关。通过评估受试者体内一种或多种药物基因组学标志物的存在或量，可以选择最适合该受试者的药物疗法或被预测具有较高成功度的药物疗法。例如，基于受试者体内特定疾病标志物的DNA、RNA或蛋白质的存在或量，可以选择针对受试者体内可能存在的特定疾病的治疗加以优化的药物或疗程。类似地，特定序列突变或多态性的存在或不存在可能与药物应答相关。药物基因组学生物标志物的使用因此允许对每名受试者应用最适当的治疗而不是必须施用疗法。

[0192] 如本文所用，术语“多态性基因座”是指核酸中的如下区域，在来自个体群体的大量核酸样品中在该区域观察到两个或更多个替代性核苷酸序列。例如，多态性基因座可以是两个或更多个核苷酸的核苷酸序列、插入的核苷酸或核苷酸序列、缺失的核苷酸或核苷酸序列或微卫星。长度为两个或更多个核苷酸的多态性基因座的长度可以是3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或更多个、20个或更多个、30个或更多个、50个或更多个、75个或更多个、100个或更多个、500个或更多个或约1000个核苷酸，其中所有或一些核苷酸序列在该区域内不同。多态性基因座的长度经常是一个核苷酸，这在本文中被称为“单核苷酸多态性”或“SNP”。在一些实施例中，可以通过使用SNP来实施高密度基因分型。在一些实施例中，可以使用约1,000-5,000,000个或更多个SNP。在一些实施例中，高密度基因分型可以是基于阵列的。在一些实施例中，可以通过使用测序(如高通量测序)来实施高密度基因分型。

[0193] 在多态性基因座处存在两个、三个或四个替代性核苷酸序列的情况下，每个核苷酸序列被称为“多态性变体”或“核酸变体”。在存在两个多态性变体的情况下，例如，在来自群体的少数样品中表现的多态性变体有时被称为“次等位基因”，并且更普遍表现的多态性变体有时被称为“主要等位基因”。许多生物体具有每个染色体的拷贝(例如，人)，并且具有两个主要等位基因或两个次等位基因的那些个体关于多态性通常被称为“纯合的”，并且具有一个主要等位基因和一个次等位基因的那些个体关于多态性通常被称为“杂合的”。与关于另一个等位基因杂合或纯合的个体相比，关于一个等位基因纯合的个体有时倾向于不同表型。

[0194] 在鉴定一种或多种药物基因组学生物标志物的遗传分析中，通常对来自在相关表

型中具有不同值的个体的样品进行等位基因分型和/或基因分型。如本文所用的术语“等位基因分型”是指在来自病例和对照的合并的DNA样品中确定多态性变体的等位基因频率的过程。通过对来自每个组的DNA进行合并，计算每个组中每个基因座的等位基因频率。然后将这些等位基因频率相互比较。

[0195] 基因型或多态性变体可以根据“单倍型”来表示，单倍型如本文所用是指往往一起遗传的一组DNA变异或多态性。单倍型可以指在同一染色体上发现的等位基因的组合或一组SNP。例如，两个SNP可以存在于基因内，在该基因中每个SNP位置包括胞嘧啶变异和腺嘌呤变异。群体中的某些个体可能携带一个等位基因(杂合)或两个等位基因(纯合)，该等位基因具有在每个SNP位置具有胞嘧啶的基因。在对应于基因中每个SNP的两个胞嘧啶在这些个体中的一个或两个等位基因上一起移动时，可以将这些个体表征为关于基因中的两个SNP具有胞嘧啶/胞嘧啶单倍型。

[0196] 如本文中使用的术语“样品”是指从感兴趣的受试者获得或得到的组合物，该组合物含有细胞实体和/或其他分子实体，该细胞实体和/或其他分子实体例如将基于物理特征、生物化学特征、化学特征、和/或生理学特征被表征和/或鉴定。例如，短语“临床样品”或“疾病样品”及其变型是指从感兴趣的受试者获得的将被预期或被认为含有待表征的细胞实体和/或分子实体的任何样品。

[0197] 术语“组织或细胞样品”是指从受试者或患者的组织获得的相似细胞的集合。组织或细胞样品的来源可以是来自新鲜的、冷冻的和/或保藏的器官或组织样品或活检或抽取物的实体组织；血液或任何血液成分；体液，如脑脊液、羊水、腹膜液或组织液；来自受试者的妊娠或发育中的任何时间的细胞。组织样品也可以是原代或培养的细胞或细胞系。可选地，组织或细胞样品是从疾病组织/器官获得的。组织样品可以含有在自然界不与组织天然混杂的化合物，如防腐剂、抗凝血剂、缓冲剂、固定剂、营养素、抗生素等。

[0198] 如本文所用，“血浆(plasma)”或“血浆(blood plasma)”是指细胞外液(细胞外部的全部体液)的血管内液部分。血浆主要是水并且含有溶解的蛋白质、葡萄糖、凝血因子、无机离子、激素和二氧化碳(血浆是排泄产物运输的主要介质)。血浆是通过以下方式来制备的：在离心机中使含有抗凝血剂的新鲜血液的管旋转，直到血细胞落到管底部为止。然后倒出或吸出血浆。“血清”是不含纤维蛋白原或其他凝血因子的血浆(即，全血减去细胞和凝血因子二者)。

[0199] 如在本文中可互换使用的“多核苷酸”或“核酸”是指任何长度的核苷酸聚合物，并且包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、修饰的核苷酸或碱基和/或它们的类似物，或者可以通过DNA或RNA聚合酶并入聚合物中的任何取代物。多核苷酸可以包含修饰的核苷酸(如甲基化核苷酸)及其类似物。如果存在，可以在聚合物的组装之前或之后赋予对核苷酸结构的修饰。核苷酸序列可以被非核苷酸组分中断。多核苷酸可以在聚合后进一步进行修饰，如通过与标记组分缀合来修饰。其他类型的修饰包括例如“帽”；用类似物取代一个或多个天然存在的核苷酸；核苷酸间修饰，例如像具有不带电连接(例如，甲基膦酸酯、磷酸三酯、磷酸酰胺化物、氨基甲酸酯等)和具有带电连接(例如，硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)的那些；含有侧链部分的那些，该侧链部分是例如像蛋白质(例如，核酸酶、毒素、抗体、信号肽、聚-L-赖氨酸等)；具有嵌入剂(例如，吖啶、补骨脂素等)的那些；含有螯合剂(例如，金属、放射性金属、硼、氧化性金属等)的那些；含有烷化剂的那些；具有修饰的

连接(例如,α异头核酸等)的那些;以及一种或多种多核苷酸的未修饰形式。另外,通常存在于糖中的任何羟基均可以例如通过膦酸酯基团、磷酸酯基团来替代,通过标准保护基团来保护,或者被激活以制备与另外的核苷酸的另外的连接,或者可以被缀合至固体支撑物。5’和3’末端OH可以被磷酸化或者用胺或1至20个碳原子的有机加帽基团部分来取代。也可以将其他羟基衍生为标准保护基团。多核苷酸还可以含有本领域中通常已知的核糖或脱氧核糖的类似形式,这些类似形式包括例如2’-O-甲基-2’-O-烯丙基、2’-氟-或2’-叠氮基-核糖、碳环糖类似物、α-异头糖、差向异构糖(如阿拉伯糖、木糖或来苏糖、吡喃糖、呋喃糖、景天庚酮糖)、无环类似物和无碱基核苷类似物(如甲基核糖核苷)。可以用替代性连接基团替代一个或多个磷酸二酯连接。这些替代性连接基团包括但不限于如下实施例:其中用P(O)S(“硫代磷酸酯(thioate)”)、P(S)S(“二硫代磷酸酯(dithioate)”)、“(O)NR2(“酰胺化物(amidate)”)、P(O)R、P(O)OR’、CO或CH2(“甲乙缩醛(formacetal)”)替代磷酸酯,其中每个R或R’独立地是H或者可选地含有醚(--O--)连接、芳基、烯基、环烷基、环烯基或芳烷基(araldyl)的取代的或未取代的烷基(1-20个C)。多核苷酸中并非所有连接都需要是相同的。上述描述适用于本文中所提及的所有多核苷酸,包括RNA和DNA。

[0200] 如本文所用,“寡核苷酸”通常是指短的、通常单链的、通常合成的多核苷酸,其长度通常但不一定小于约200个核苷酸。术语“寡核苷酸”和“多核苷酸”并非互相排斥的。上文针对多核苷酸的描述等同地并且全部地适用于寡核苷酸。

[0201] 如本文所用,“扩增”通常是指产生所需序列的多个拷贝的过程。“多个拷贝”意指至少2个拷贝。“拷贝”不一定意指与模板序列的完全序列互补性或同一性。例如,拷贝可以包括核苷酸类似物(如脱氧肌苷)、故意的序列改变(如通过包含可与模板杂交但不互补的序列的引物引入的序列改变)和/或在扩增期间出现的序列错误。

[0202] 如本文所用的术语“阵列”或“微阵列”是指可杂交阵列元件(如多核苷酸探针(例如,寡核苷酸)、珠或结合试剂(例如,抗体))在基板上的有序排列。基板可以是固体基板,如玻璃或二氧化硅载玻片、纤维光学粘合剂;或半固体基板,如硝酸纤维素膜。核苷酸序列可以是DNA、RNA或其任何排列。

[0203] 如本文所用,术语“表型”是指个体之间可以比较的性状,如病症的存在或不存在、个体之间可目测观察到的外表差异、代谢变异、生理变异、生物分子的功能变异等。表型可以是质的或量的。表型的实例是对例如药物等治疗的应答性。

[0204] “应答性”可以使用指示对患者的益处的任何终点来评估,该终点包括但不限于:(1)以一定程度对疾病进展的抑制,包括减慢和完全阻止;(2)疾病发作和/或症状数量的减少;(3)病灶大小的减小;(4)对疾病细胞浸润至相邻的周围器官和/或组织中的抑制(即,减少、减慢或完全停止);(5)对疾病扩散的抑制(即,减少、减慢或完全停止);(6)与障碍相关的一种或多种症状的一定程度的减轻;(7)治疗后无病表现期长度的增加;(8)在治疗后的给定时间点死亡率的下降;和/或(9)治疗后不良作用的缺乏。应答性还可以使用指示对患者的副作用和/或毒性的任何终点来评估。

[0205] “治疗(treating或treatment)”或“缓和(alleviation)”是指治疗性治疗,其中目标是减慢(减小,如果不是治愈)所靶向的病理性病症或障碍或者预防病症复发。如果在接受治疗量的治疗剂之后,受试者显示特定疾病的一种或多种体征和症状的可观察到的和/或可测量的减少或不存在,则该受试者被成功“治疗”。

[0206] 术语“预测”或“预后”在本文中用于指代患者将对药物或药物组有利地或不利地应答的可能性。在一个实施例中，预测涉及那些应答的程度。在一个实施例中，预测涉及在治疗(例如，用特定治疗剂治疗)后且在不存在疾病复发的某一时间段中，患者是否会存活或改进和/或患者会存活或改进的概率。本发明的预测方法可以在临床上用于通过选择对任何特定患者最适当的治疗方式来做出治疗决定。本发明的预测方法在预测患者是否可能对治疗方案有利地应答方面是有价值的工具，该治疗方案是如给定的治疗方案，包括例如施用给定的治疗剂或组合、手术介入、类固醇治疗等。

[0207] 如本文所用，术语“输出”是指从计算机算法产生的值或评分。输出可以使用本文所披露的生物标志物作为计算机算法的输入基于测定结果来产生。“输出”可以是量的或质的，并且可以用于确定在伴随诊断测试中受试者对治疗的可能的应答性。

[0208] 应理解，本文所述的本发明的方面和实施例包括“由多个方面和实施例组成”和/或“基本上由多个方面和实施例组成”。

[0209] 本发明的其他目标、优点和特征将根据以下说明结合附图而变得清楚。

C.预测DB104应答性的生物标志物

[0210] 在一些实施例中，本披露描述了新颖的基因组生物标志物，其与三重再吸收抑制剂(如DB104)的活性相关。这些生物标志物可以用于鉴定最可能受益于DB104治疗或经历来自DB104治疗的不良作用的患者。

[0211] 通常，含有经分离的SNP的核酸分子包含本发明披露的一个或多个SNP位置，其中侧翼核苷酸序列位于SNP位置的任一侧。侧翼序列可以包括与SNP位点天然相关的核苷酸残基和/或异源核苷酸序列。优选地，侧翼序列在SNP位置的任一侧具有高达约500、300、100、60、50、30、25、20、15、10、8、或4个核苷酸(或这中间的任何其他长度)，或侧翼序列与全长基因或完整的蛋白质编码序列(或其任何部分，如外显子)的长度相同。

[0212] 在一方面，本发明的生物标志物是表1(表1A-1E)中提供的生物标志物，以及与它们处于连锁不平衡的其他生物标志物：

rs12217173(SEQ ID NO:51)直接侧翼序列：

TTCTTTTTGTCGCGGTTTAAGCCCATTTTCTATTGTGCTAACCTCAGCAA

AAAAGGACATCAGCTAGTTACCATTCTCCTCATGATTAAAACTAATTAAG

[A/G]

CATCCTTCCATCTCTGTCATTAGAAGCACATGCAAATGGGCATGTTTCCT

TAATTTCTGATTCTAAATTGAGAAAAGTATAAAGAAGCAATTCTGGGCTT

在一些实施例中，本发明包括单独的生物标志物和生物标志物集。在一些实施例中，本发明还包括其他生物标志物(例如，SNP)，这些其他生物标志物与生物标志物具有高相关性，并且它们也可以用于预测患者对DB104的应答。例如，那些SNP与表1(表1A-1E)中提供的SNP处于连锁不平衡。另外预测的SNP可存在于与表1(表1A-1E)中列出的SNP相关的基因有关的基因上。可以在各种公用数据库(例如，HapMap)中发现处于连锁不平衡的SNP。

[0213] 在一些实施例中，连锁不平衡(LD)是指以大于在给定的群体中每个等位基因出现的单独频率所预期的频率，在两个或更多个不同的SNP位点处的等位基因(例如，可替代的核苷酸)的共遗传。独立遗传的两个等位基因的预期共现频率是第一等位基因的频率乘以第二等位基因的频率。以预期的频率共现的等位基因被称为处于“连锁平衡”。相比之下，LD

是指在两个或更多个不同的SNP位点处一个或多个等位基因之间的任何非随机基因相关性，这通常是由于两个基因座沿染色体的物理接近性。参见例如，U.S.2008/0299125。

[0214] 在一些实施例中，当在给定的染色体上两个或更多个SNP位点与彼此紧密物理接近时可出现LD，且因此这些SNP位点的等位基因将倾向于持续多代保持不分离，其结果是在一个SNP位点处的特定的核苷酸(等位基因)将显示与位于附近的不同SNP位点处特定的核苷酸(等位基因)的非随机相关性。因此，对SNP位点之一进行基因分型将得到与对其他SNP位点(处于LD)进行基因分型几乎相同的信息。参见例如，U.S.2008/0299125。

[0215] 在一些实施例中，出于诊断的目的，如果发现特定的SNP位点可用于诊断，那么熟练的技术人员将认识到与该SNP位点处于LD的其他SNP位点也可用于诊断病症。两种或更多种SNP之间可以遇到不同程度的LD，其结果是一些SNP比其他SNP更密切相关(即，处于更强的LD)。此外，在基因组的不同区域之间，LD沿染色体延伸的物理距离不同，并且因此在基因组的不同区域之间，两个或更多个SNP位点之间LD出现所需的物理间隔度可以不同。参见例如，U.S.2008/0299125。

D.生物标志物的应用

[0216] 从本文所述的基因组生物标志物产生的信息可以用于确定对患有CNS障碍(如抑郁)的个体的合适的剂量和/或治疗方案。当该知识应用于给药或药物选择时，可以避免不良反应或治疗失败，并且因此增强施用治疗组合物(如DB104)时的治疗效率。

[0217] 本文披露的生物标志物及其相关的SNP或基因也可以用于预测患者对治疗除重度抑郁症(MDD)外的其他疾病或病症的应答。这些疾病包括但不限于，MDD的亚型(例如，具有精神病特征的重度抑郁和具有产前或产后发作的抑郁)、创伤后应激障碍(PTSD)、双相障碍、强迫障碍(OCD)、进食障碍、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、睡眠障碍(包括发作性睡病)、物质使用障碍、图雷特综合征(TS)、精神分裂症、癫痫、偏头痛、孤独症谱系障碍、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、和其他精神病和神经障碍。

[0218] 药物基因组学涉及根据受试者的基因型定制受试者的治疗，因为特定的治疗方案可能会根据受试者的基因型产生不同的作用。例如，基于预后测试的结果，临床医生或医师可以将相关信息和预防性或治疗性治疗靶向将受益于该信息或治疗的受试者，而避免直接将此类信息和治疗引入至将不会受益(例如，治疗没有治疗作用和/或受试者经历不良副作用)的受试者。使用本文所述的方法从药物基因组学生物标志物产生的信息可以用于确定对个体的合适的剂量和治疗方案。当该知识应用于给药或药物选择时，可以避免不良反应或治疗失败，并且因此增强施用治疗组合物时的治疗效率。在一些实施例中，药物基因组学生物标志物可以用于开发伴随诊断测试。

[0219] 因此，在另外的方面，本文提供了使用本文披露的生物标志物的伴随诊断测试。例如，在一个实施例中，当医师或临床医生确定是否向受试者施用药物组合物时，可以考虑使用本文所述的方法应用在生物标志物中获得的知识。在另一实施例中，当医师或临床医生确定向患者施用的治疗剂量(例如，每次治疗量或治疗频率)时，可以考虑应用此类知识。

[0220] 本发明提供了用于评估或辅助评估受试者对治疗的应答性的方法。本发明还提供了用于预测受试者对治疗的应答性或监测治疗/受试者对治疗的应答性的方法。本发明提供了用于选择进行治疗的受试者以及治疗该受试者的方法。在一些实施例中，这些方法包括评估从受试者获得的样品中的一种或多种药物基因组学生物标志物；以及预测、评估或

辅助评估受试者对基于所述一种或多种药物基因组学生物标志物的基因型的治疗的应答性。

[0221] 以下是药物基因组学实施例的实例。特定的治疗方案可以根据受试者的基因型发挥不同的作用。在候选治疗剂表现出与主要等位基因的显著相互作用及与次等位基因的相对弱的相互作用(例如,相互作用的数量级或更大的差异)的情况下,这种治疗剂典型地将不会施用于针对次等位基因基因分型为纯合的受试者,并且有时不施用于针对次等位基因基因分型为杂合的受试者。在另一实例中,在施用于针对主要等位基因为纯合的受试者时,候选治疗剂并不显著具有毒性,但是当施用于针对次等位基因为杂合或纯合的受试者时,相对具有毒性的情况下,该候选治疗剂典型地不施用于相对次等位基因基因分型为杂合或纯合的受试者。

[0222] 本文所述的方法适用于用于预防、缓解或治疗CNS疾病、代谢障碍、心血管疾病、癌症等病症的药物基因组学方法。例如,可以对来自个体的核酸样品进行本文所述的预后测试。

[0223] 在某些实施例中,基于通过本文所述的方法评估的个体对治疗方案的应答的可能性,将治疗方案特别地用于和/或施用于将最大程度受益于该治疗方案的个体。因此,提供了用于鉴定对治疗方案具有高应答可能性的受试者的方法,然后将这种治疗方案用于鉴定为具有高应答可能性的个体。因此,某些实施例涉及用于治疗受试者的方法,该方法包括:在来自受试者的核酸样品中检测是否存在与本文列出的核苷酸序列中对治疗方案的应答性相关的药物基因组学生物标志物,且在核苷酸序列中检测到存在与对治疗方案的应答性相关的药物基因组生物标志物的情况下,将治疗方案用于或施用于自其得到样品的受试者。

[0224] 治疗有时是预防性的(例如,被采用或施用以降低疾病病症出现或进展的概率),有时是治疗性的,并且有时推迟、缓解或阻止疾病病症的进展。可以采用和/或施用用于缓解或预防障碍出现的任何已知的预防性或治疗性治疗。

[0225] 药物基因组学方法也可以用于分析和预测对药物的应答。例如,如果药物基因组学分析表明个体将对用特定药物的治疗积极地作出应答的可能性,则可以将该药物施用于该个体。相反地,如果分析表明个体可能对用特定药物的治疗消极地作出应答,则可以采用可替代的疗程。可以在背景研究中预测对治疗性治疗的应答,其中将对任一以下群体中的受试者进行基因分型:对治疗方案作出有利应答的群体、对治疗方案没有显著应答的群体、以及对治疗方案作出不利应答(例如,表现出一种或多种副作用)的群体。这些群体作为实例提供,并且可以分析其他群体和亚群体。基于这些分析的结果,将受试者进行基因分型以预测他或她将是否对治疗方案作出有利应答、对治疗方案无显著应答、或对治疗方案作出不利应答。

[0226] 可以以适合于所讨论药物基因组学生物标志物的测量值和/或参考值的类型的任何方便的方式进行用于预测、评估或辅助评估的比较和/或计算。比较或计算的方法可以是人工的,或它可以是自动的(例如通过机器,该机器包括基于计算机的机器)。如将对于本领域技术人员清楚的是,可以对药物基因组学生物标志物进行复制基因分型。

[0227] 本文还提供了使用本文披露的伴随诊断测试预测受试者对治疗的应答性的方法。本文所述的测试也适用于临床药物试验。在一些实施例中,药物基因组学生物标志物可以

用于针对临床试验划分或选择受试者群体。在一些实施例中，药物基因组学生物标志物可以用于划分对治疗可能表现出毒性应答的个体和不会对治疗表现出毒性应答的个体。在其他实施例中，药物基因组学生物标志物可以用于将无应答者与应答者分离。可以将本文所述的药物基因组学生物标志物用于基于药物基因组学的设计以及管理临床试验的实施。

[0228] 因此，另一实施例是选择用于纳入治疗或药物的临床试验的个体的方法，该方法包括以下步骤：(a)从个体获得核酸样品；(b)在核酸样品中确定与对治疗或药物的积极应答相关的多态性变异的同一性，或与对治疗或药物的消极应答相关的至少一个多态性变异的同一性，以及(c)如果核酸样品含有与对治疗或药物的积极应答相关的所述多态性变异或如果核酸样品缺少与对治疗或药物的消极应答相关的所述多态性变异，则将个体包括在临床试验中。另外，本文所述的用于选择用于纳入治疗或药物的临床试验的个体的方法涵盖具有该披露中所述的任何其他局限性的方法、或之后单独指定或呈任何组合的方法。如果核酸样品含有与对治疗或药物的积极应答相关的多态性变异和如果核酸样品缺少与对治疗或药物的消极应答相关的所述双等位基因标志物，则包括步骤(c)任选地包括向个体施用药物或治疗。

E.另外的生物标志物或药物靶标

[0229] 还提供了用于鉴定本文披露的生物标志物近端的多态性变体的方法。在一些实施例中，鉴定的近端多态性变体有时是公开披露的多态性变体，其中例如，有时是在公开的可用数据库中公开的。在其他实施例中，鉴定的多态性变体不是公开披露的，并且是使用已知的方法发现的，该方法包括但不限于对一组核酸样品中鉴定出的药物基因组学生物标志物周围的区域进行测序。因此，使用该方法鉴定生物标志物近端的多个多态性变体。

[0230] 通常在生物标志物周围的区域鉴定近端多态性变体。在某些实施例中，该周围区域是在生物标志物侧翼约50kb(例如，第一多态性变体5’的约50kb和第一多态性变体3’的约50kb)，并且该区域有时是由较短的侧翼序列组成，如生物标志物5’和3’的约40kb、约30kb、约25kb、约20kb、约15kb、约10kb、约7kb、约5kb、或约2kb的侧翼序列。在其他实施例中，该区域是由较长的侧翼序列组成，如生物标志物(参考)5’和3’的约75kb、约150kb、约300kb、约600kb、约1,200kb、约2,000kb、约4,000kb、约、或约10,000kb的侧翼序列。

[0231] 在某些实施例中，对多态性变体进行反复鉴定。例如，使用以上所述的方法鉴定第一近端多态性变体，并且然后鉴定(例如，公开披露或发现)第一近端多态性变体近端的另一个多态性变体，并且确定该第一近端多态性变体近端的一个或多个其他多态性变体是否存在关联。

[0232] 本文所述的方法可用于鉴定或发现另外的多态性变体，这些多态性变体可以用于进一步表征与病症、疾病或障碍相关的基因、区域或基因座。例如，来自另外的多态性变体的等位基因分型或基因分型数据可以用于鉴定功能性突变或连锁不平衡的区域。在某些实施例中，对在包含生物标志物的区域中鉴定或发现的多态性变体进行基因分型，并且可以确定那些多态性变体是否与生物标志物处于连锁不平衡。也可以使用这些基因分型的方法评估与生物标志物处于连锁不平衡的区域大小。因此，本文提供了用于确定多态性变体是否与生物标志物处于连锁不平衡的方法，并且此类信息可以用于本文所述的预后/诊断方法中。

[0233] 另外，可以鉴定与生物标志物接近的基因，并且分析其功能。具有与相关表型直接

或间接相关的功能的基因或在相同细胞途径中的其他基因可以作为用于进一步分析相关表型的靶标，并且可以鉴定新的生物标志物。

[0234] 本文进一步提供了使用本文披露的生物标志物开发新颖的治疗剂和/或鉴定新颖的药物靶标的方法。在一些实施例中，生物标志物及其相关的SNP或基因可以获得对基本生物途径或研究表型(例如功效、不良作用或其他终点)的基本机制的深入了解。

F.试剂和试剂盒

[0235] 本发明涵盖制备根据本发明使用的试剂盒、芯片、装置或测定。这种测定、芯片、装置或试剂盒可以包含多种引物或探针以检测表1中列出的SNP的基因特征。此类方法可以包括仪器和说明书，受试者在没有健康护理提供者的帮助下可以使用这些仪器和说明书以获得样品，例如口腔细胞或血液的样品。

[0236] 本发明还考虑开发将从基因组生物标志物测量产生的测试结果转变为评分的计算机算法，这将用于确定个体是否应接受本发明的治疗，如DB104治疗。

[0237] 可以开发基于以上所述的生物标志物的诊断试剂盒，并且它们可以用于预测个体对相应药物的应答。此类测试试剂盒可以包括装置和说明书，受试者在没有健康护理提供者的帮助下可以使用这些装置和说明书以获得样品，例如口腔细胞或血液的样品。

[0238] 为了用于以上所述或建议的应用，本发明还提供了试剂盒或制品。此类试剂盒可以包含特别用于对本文所述的生物标志物进行基因分型的至少一种试剂，并且可以进一步包括用于实施本文所述的方法的说明书。

[0239] 在一些实施例中，本发明提供了包含引物和引物对、以及探针的组合物和试剂盒，这些引物和引物对允许本发明的多核苷酸或其任何特异性部分的特异性扩增，并且探针选择性地或特异性地与本发明的核酸分子或其任何部分杂交。探针可以用可检测的标志物(例如像放射性同位素、荧光化合物、生物性发光化合物、化学发光化合物、金属螯合剂或酶)标记。此类探针和引物可以用于检测样品中多核苷酸的存在，并且作为检测表达由多核苷酸编码的蛋白质的细胞的手段。如熟练技术人员将理解，许多不同的引物和探针可以根据本文提供的序列进行制备，并且有效用于扩增、克隆和/或确定基因组DNA的存在和/或水平。

[0240] 在一些实施例中，试剂盒可以包含用于检测多肽存在的试剂。此类试剂可以是抗体或与多肽特异性结合的其他结合分子。在一些实施例中，此类抗体或结合分子可以由于多态性的结果而能够区分多肽的结构变异，并且因此可以用于基因分型。抗体或结合分子可以用可检测的标志物(例如像放射性同位素、荧光化合物、生物性发光化合物、化学发光化合物、金属螯合剂或酶)标记。在试剂盒中可以包括用于进行结合测定(例如ELISA)的其他试剂。

[0241] 在一些实施例中，试剂盒包含用于对至少一个、至少两个、至少三个、至少五个、至少十个、或更多个生物标志物进行基因分型的试剂。在一些实施例中，试剂盒可以进一步包含用于捕获用于检测扩增的核酸的探针的表面或基板(例如微阵列)。

[0242] 试剂盒可以进一步包含载体装置，该载体装置被分隔开以严格限制容纳一个或多个容器装置(如小瓶、管等)，每个容器装置包含将在方法中使用的一个单独元件。例如，一个容器装置可以包含作为可检测标记或可以为可检测标记的探针。这种探针可以是对生物标志物具有特异性的多核苷酸。在试剂盒利用核酸杂交以检测靶标核酸的情况下，试剂盒

还可以具有含有用于扩增靶标核酸序列的一个或多个核苷酸的容器和/或包含与报告分子(如酶标签、荧光标签或放射性同位素标签)结合的报告子-工具(如生物素结合蛋白,如抗生物素蛋白或链霉亲和素)的容器。

[0243] 本发明的试剂盒典型地将包含以上所述的容器和包含出于商业和用户观点理想的材料(包括缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、注射器和带有使用说明书的包装插页)的一个或多个其他容器。标签可以存在于容器上以表明组合物用于特定的疗法或非治疗应用,并且也可以表明用于体内或体外使用的说明,例如以上所述的说明。

[0244] 试剂盒可以进一步包含用于制备组织或细胞样品以及制备来自该样品的核酸(如基因组DNA)的一套说明书和材料。

[0245] 本发明提供了适于在实施本发明的方法中使用的各种组合物,这些组合物可以用于试剂盒。例如,本发明提供了可以用于此类方法的表面,如阵列。在一些实施例中,本发明的阵列包含可用于检测本发明的药物基因组学生物标志物的单独核酸分子或核酸分子的集合。例如,本发明的阵列可以包含可与包含靶标核酸的样品杂交的一系列离散放置的单独核酸寡核苷酸或一套核酸寡核苷酸组合,因而这种杂交表示本发明的药物基因组学生物标志物的基因型。

[0246] 用于将核酸附接至固体基板(如载玻片)的几种技术是本领域熟知的。一种方法是将含有能够附接至固体基板的部分(如胺基团、胺基团的衍生物或具有正电荷的另一个基团)的经修饰的碱或类似物掺入合成的核酸分子。然后,将合成的产物与用醛或另一种反应基团涂覆的固体基板(如载玻片)接触,该另一种反应基团将与在扩增的产物上的反应基团形成共价连接,并且与该载玻片共价附接。本领域已知其他方法,如使用氨基丙基二氧化硅表面化学等的方法,如在万维网cmt.corning.com和cmgm.stanford.edu/pbrown1披露的。

[0247] 使用本领域已知的方法将基团附接至寡核苷酸,这些基团可随后转变为反应性基团。对寡核苷酸的核苷酸的任何附接将成为寡核苷酸的一部分,然后将该寡核苷酸附接至微阵列的固体表面。视需要和/或由所用技术准许,在附接至固体基板之前或之后,可以进一步修饰扩增的核酸,例如通过切割成片段或通过与可检测的标签附接。

SNP序列ID:

rs12219340 SEQ ID NO:1 chr10:62092193

AAAATAGGACACAATTTCTTTTTAGAAGCTCACCTCATATCAAGTACATATTCTAATGCAAAGTATGAATTTCACAAAGGGCTGAGTATGTAGGTGTTGG

C>T

GCCACTGTTCTGATGTTAGCACCCAGCACTTATTTTTCTAACTTTTAGAAAAATGTTTACTAATTTCTGCCAGTTGCACCCCTTTGTAGTCACCTCCCAG

rs4612751 SEQ ID NO:2 chr10:62092917

TTTAATCTTTTTATTTTGATAAAGAACTATAAAATGGGACATATGGATATACATCTAAAGTCTCCAAATTTCCATAGTGTGTTTTTTGAGCATCTTTTTA

T>G

TATTATTATACTTTAAGTTCTGAGATACATGTGCAGAATGTGCAGGTTGTTACATAGGTATACACGTGTCATGGTGGTTTGCTGCACCCATCAACCCGTC

rs10994306 SEQ ID NO:3 chr10:62097576

GTAGGTGCTAAGGCATACCACAAATGAATAAAGCAAGATATTCCCTGACTTCACAGTTTTATAAACATAGGTTAACAAGTAATTCTTATTACTCACACAT

C>T

CTGGTGAGTGCTATAGTAGAAAAATATATTATTGGAGTACCATATTAGGAAAAAGCATTTTGTATATGACTGGCCAGTGAAGAAGCATTGAATTTATCCC

rs7083556 SEQ ID NO:4 chr10:62121387

TTGAAAATATTTCATCAATGTATTATTCCACTTGTATTTCATATAGTTCAGTCACTTTATTCAGTAAGAAAGGAACTGGCAGGAGTTTGTAGTCAGGGAT

A>T

TCATTCATTGTAGTGGAACAAGGTATGGGGGAAGTGGAAGAGATGTAGTCCAAGAAATATTCTGAGGATTATTATTTACAATATATTCCTAGTTATAGTT

rs12572120 SEQ ID NO:5 chr10:62088304

TTAAATAAAAGGATTATATCTCTATGGTGGAATGTACTGCAGGCATTAAATCAATGTTTATGTACCTCTACACAAATAAACTAGAAAATCTAGAAGAAAT

G>T

GATAAATTCCTGGACACATACACCCTCCCAAGACTAAACCAGGAAGAAGTCCAATCCCTGAATGGACCAATAACAAGTTCTGAAATTGAGGCAGTAATTA

rs10821741 SEQ ID NO:6 chr10:62115503

ACCATGAAGTGCTCGCTCACCTCCACGGTCATAGTGCAATATTCCTTTGTTTGTCGATTATAAGGTGCACTTCAAACCTTCCCCAACATCTCCCTCCAGG

C>G

TCCTTTTCTTAATGTGCCTACAATTAGTCAGTCGTATTTTGCCACCTCACAACTTTAAACAAAGTTCTACATTTCAGACACAAGTGGAAAAATGAGGCCA

rs35050621 SEQ ID NO:7 chr10:62098778

TGTCTCCAAATAAATAGGAGCCGTATTTGGGTCTGGAAGCCATGAAGTCTTGGGGAGAGCTTCACAGATGTTTGGTGGGTTTCCAAAGACAATTAGCATA

->A

TACTCCAAGAGTGGAGTGAAATAGAATGTGTGCTTGTTTCTTTTCTTTGTTAGTACCAAAATAGATTTGTGTTTATTTGATAGAAAAAAAAAATTCTAGC

*缺失/插入变异

rs10821738 SEQ ID NO:8 chr10:62109449

AGAGACTCAAAATAACTCAAATTCTTTGGCTACGAATAACTCTATTTATCTGCAAAAAGCCACATGAACCCTAATTCTTTCTAAGCACAAAGAAACAGAG

G>A

AGAGGATATATAAATAGTAGCAATCATTGGAACAAAAGTTGAAATGAGGGTAGAAATAGAGACTCCCACCCTCTGTTCTCCCTTCTAATAGGCACAAATA

rs10821739 SEQ ID NO:9 chr10:62109643

ACAAATATTCATGGAAGAATAAGAAACTTCAGAGCAACATGGGTCTCTGGACAAGTCATAATTTTTAGAAGTGAGTGGAGACTTAGAGGGAACAGTAAGA

C>T

AAGAAAATAGCAGGGAAAGACCATAAAGTAACGGACTTGTCTAGTTAATAAGCATTTTCCTGGAAATGAATGGAATAGGATACAATGGTGAGAATACACA

rs10821740 SEQ ID NO:10 chr10:62113686

CAATTCTCTTAGGATTCCCCAGGGAGATCCCAGCCTGTTAATTTTCCCCAGTAGTTGTCAGCAGGCAGGGCCAGCAGAGCTACGTGCATTGTTATCAGCT

C>T

AGCCTGTGACCAGGCACGAAATGGCTGTGCTTGGCTTGCGCATCTCCATATCCACGTGCAGTCCATGATGTCATGGAGGCCGTGTTGCCTCCTGCACAGC

rs12775352 SEQ ID NO:11 chr10:62085590

AAGACCTAAAGCAGAAACATCATTTGACCCAGCAATCCCATTACTGGGTATATACCCAAAGGAGTATAAATCATCCTTTTATAAAGACACATGCACACAT

A>C

CGTTCTTTGCAGCACCAGTCACAATAACAAAGACATGGAATCAACCTAAATGCCCATCAATGATAGACCGAATAAAGAAAATGTGGTACATATACACCAT

rs10994312 SEQ ID NO:12 chr10:62122704

AACCAGGTGGATTCACAGAGAAAAACTCTGTCTGAGGAATTTGGGAAAGGCTTTACCCGGGGACATTAGAGCTGGTCCTGGAGAGTAGATAGGGTGGGCT

A>C

TCCTGGACATAGATGACTTGTTCTCTGTTCATCCATTGGATATTCCCAAGCCGTTTTCTTTTGCTACCCTTTCCAGCAGAAATGCCAACTACTTACTTTT

rs10994313 SEQ ID NO:13 chr10:62122781

CTGGAGAGTAGATAGGGTGGGCTATCCTGGACATAGATGACTTGTTCTCTGTTCATCCATTGGATATTCCCAAGCCGTTTTCTTTTGCTACCCTTTCCAG

C>G

AGAAATGCCAACTACTTACTTTTCCAGTCTCCCTTGCAGCTGGGGTTGCGGCGGGCGGGCGGGGGAGGGGGGCGGGGGGCGCAATACAACATGCAGTTCT

rs12781371 SEQ ID NO:14 chr10:62085918

AAGTGGGAGCTAAATAAAGAGAACACATAGGCACAGAGAGGGGAACAACAGACACTGGGGCCTTTTGGAGGGTGGAGGGTGGGAGGAGAGAGAGGATCTG

G>C

AAAAACCACCAATGGGTACTAGGTTTAATACCTGGGTGATGAAATAATCTGTATAACAAACCCCCATGACACAAGTTTACATATATAACACACCTGCACG

rs7902423 SEQ ID NO:15 chr10:62123689

GCATATAATGTCCTTTCTAAATCCCTTTTCTTATAGAAAAACATCGTAAGTTTTTATAAAAAGATAGGATTAATTTATTTTTAAGCTAACAACAAAGGTG

T>C

TACCAGCCCACTGTAGTTAAAAAAGAGGAAGGAGAAGTGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAACTTTAAGAGAAAACAGGCCGGGCTCAGTGGCTCAA

rs7917429 SEQ ID NO:16 chr10:62123720

TATAGAAAAACATCGTAAGTTTTTATAAAAAGATAGGATTAATTTATTTTTAAGCTAACAACAAAGGTGTTACCAGCCCACTGTAGTTAAAAAAGAGGAA

G>A

GAGAAGTGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAACTTTAAGAGAAAACAGGCCGGGCTCAGTGGCTCAAGCCTGTAATCCCAGCACTTTCGGAGGCTGAG

rs7917540 SEQ ID NO:17 chr10:62123774

CTAACAACAAAGGTGTTACCAGCCCACTGTAGTTAAAAAAGAGGAAGGAGAAGTGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAACTTTAAGAGAAAACAGGCC

G>A

GGCTCAGTGGCTCAAGCCTGTAATCCCAGCACTTTCGGAGGCTGAGGCGGGCAGATCACTGAAGGTCAGGAGTTCCTGACCAGCCTGGCCAACATGGTGA

rs10994319 SEQ ID NO:18 chr10:62130265

ATTTTTTAAAAATCGCTATGAATAGCATTGAAAAATTAATTTAAAAAGAAAAAATATATAAAAATCACTATTCAAATATTGCTCTCAAAGTAGAAGAATG

C>T

ATTAAAACATGACACTGTTTTGAAGGCCCTATCATGAATCCAACAAATACTTACAGCGCAGTAAATGGGAGAACACAATTATAACATCACAGTTCTTATC

rs1824405 SEQ ID NO:19 chr10:62130662

TCAGCATTTGTGAGCTAGCTCTGAAAACTCAAGCTAAACATCAACCTGAGATAACATTTCTTACTTTGCAAACATACTGTTAATAGTTGAAAGTAATAGG

G>A

GAAATCGGGAGGAAAGGAGGGGGCATAACCTAAATAAGTGGAAACCAATCCCTGTGCATTCCATTCTCAATACAAGGTATCACCACATATTGGTTACAGA

rs1010556 SEQ ID NO:20 chr10:62133503

TCACAGATGGAAGGCAAGGTCACGGAAGGCAAGCAAGGCTGAGATGGTTTTAGAGACAGGTGGCATGGAGGATCTCTCCCTTGCTTTACAATTTGCCCCA

C>T

CACACTCCATGAATTCTAATATGCTCTTGGAGTGAGGGATATAGCCGTCCTTGTTCTAGCACTGAAAGTGGAATCCTGGGAAACCTTTCAGTCCTGGGCA

rs10994326 SEQ ID NO:21 chr10:62158385

ATACCCATGAAAATTTGTCCTCTGGATTTGAACATGATCACTGACATTTCAGTGATGGAAAAACGTATGTTGCTATGTACATTTTCTATACCATGTCCAC

A>G

CAGATAACGTTTCTTTAATTCACTCATTTAACAAATATTTATTGGGTACCTTCTTTAATGAAGCAGCATAATCCAAACATTATTTAAGACACCCAAACTC

rs10821747 SEQ ID NO:22 chr10:62152721

TGGTTGCAGTGAGCTGAGATCACACCACTGCACTCCAGTCTGGGTGACAGAGCAAGGCTCTGTCCCTTGGCTCCCCACTCCCTCCCCCAAAAAAGAAAAA

A>G

AAAGCTAAGGACAAAAATTCTTAAGTGACTTCCCTTTCTCAAGAAAAAAAGAAAAAATCTGTTCTTGTTTTATAAAAGTCCCAGGTACAAGAATTCCTAA

rs12764333 SEQ ID NO:23 chr10:62175060

GTCTGGCCTGGAGCTACTGAAAATCCTGCCTACAAGGACTTGTGGAAGGAGCATCATGCCTCCGTTATTCCCAGAGGCCGAGGGAGGAAAATGAGCAGAC

C>T

AGCCTGTGTTTTTGGAAGGAAACTCCTAAAAACTACAATCATTCAGAGGCAGCCTGGATCATCTGCAAAACGTAAAAAGAACCTTTAAATTCCTCTTAAA

rs1459729 SEQ ID NO:24 chr10:62122754

CTTTACCCGGGGACATTAGAGCTGGTCCTGGAGAGTAGATAGGGTGGGCTATCCTGGACATAGATGACTTGTTCTCTGTTCATCCATTGGATATTCCCAA

G>A

CCGTTTTCTTTTGCTACCCTTTCCAGCAGAAATGCCAACTACTTACTTTTCCAGTCTCCCTTGCAGCTGGGGTTGCGGCGGGCGGGCGGGGGAGGGGGGC

rs10994331 SEQ ID NO:25 chr10:62171445

CCTCTGTGCCCCTCTCACCAACCCTGTAGAAGTAGGAATAGAAATGAATTAAGCAGCACCACAGTGGACTAGAGAAGGGCCCAGACTCCAGGACCAGACT

G>T

CCTGGATATGAATCCCAGCATGGTCACTTACTAGGAAAATAACCTTAGATAAGTGACCCCATCTGCCTGTGCCTCAGTTTCCACATTTCTAAAGTGTAGA

rs10994332 SEQ ID NO:26 chr10:62171600

GACCCCATCTGCCTGTGCCTCAGTTTCCACATTTCTAAAGTGTAGAAATGAGGATATAGAAGAAAGTACTCATGAGATTTTGAAATGAAAGAGTATTTAT

A>G

AAGTGCTTAATCCAGTAAGTACTATATAAAAATAAGGAGTCAAATTTAAAAAAATTAGAAGACAGCCAGGGCAATTAATCCCAGCTGCATACTGCCTAGT

rs7100501 SEQ ID NO:27 chr10:62170830

CCTCTCCCATCCAATCTTTATCCCTCTCCTTCCTTTTTCTTCTCCTGGCTTTTGACCCAGCTACCAAGGATCCACTGGGGGAACTCCAAGGAACTGGTGG

A>G

TAATGGAGCCCCAAGCTGGAAGGCGCTTGGTTTCCAAATAACTGCAGCCTCTACACCAAGCCACATTGGACTGTGACGTGAACCAGAAACAAACTTTTAT

rs3851251 SEQ ID NO:28 chr10:62130429

AATGGGAGAACACAATTATAACATCACAGTTCTTATCACAAAGATTGCCATAGTCTAGATCTGAGAAGGCTTTTAATTAGTATTTCTAACATTTATCATG

C>T

CCAGTGAATGACAGCTTAGACAAAAATCAGTGGCTTCAACACTTCTCAAAATTATTCAGTAATTATTCTCCAGGTTTCTAATTCATCAGCTTGGTAGATT

rs7072841 SEQ ID NO:29 chr10:62131838

GTGAGGCATAAGGTAATGGGAAATACTACAATGGAAAACACAGACGATAGAATATTAGAGGGAAAAAGCTTTCACATCTTTATAATTCTACACTTTACCG

C>T

TGTTTATAAATGTTGCAGTATATCCACAAATCAGTTAAATTCATATATTTCAAAGCCAACCAAGAGATAAAACTAAAAGTTAAAGAGGAAGAAAAAAATT

rs1459728 SEQ ID NO:30 chr10:62132129

TTACCAATTGTGGCAACAACTGTGGATGTACTACATCAATATATTATGATCTAGACAATCCACACATGAAATAGTGTCAATTCTAGTTATCTCATGATGG

C>T

TAAGAGAGGATTTAAGGGGTATCACGATTCTCTGTCTTATGAAGACCAGCTAAAGAAACAGGGAGCGTTTAACTTGAAGAGAAGCAGCAGCACCAACATA

rs1380455 SEQ ID NO:31 chr10:62132820

ATAAAAATAGAGGCATGATCAGTAGATTTTTTAAAACCAGTATTTATTGTAAAGCAATTTGAAATCATGTTTGTCATCTCCATCATATGAATTTGAGTA

A>C

AAAGTGATCCTCTTGCACATGCAATATTTTAGTTACATAACTTTGTAGCATCCCCCATCATTTTCTAATAAAACAATGGTGGGCTTTCTCTGACTGGGAC

rs1380454 SEQ ID NO:32 chr10:62133051

AAGTAGTAATGTTCTTTATGTCTATTTATGTCCAATATCTCATCGGGTAGAAGGTGGCCAGGCCAGGGGCCTCTTGTGTGGGGAGAAGATTTAAATGTCC

G>A

TCCCTTGGCTAAGGCAGTATAGGCAGGGGAAAGTCAAAGTTGGAAATAATCAAAATAAGAATGCAAATGAATAAGAAACAAGATCCTGGGAGTTGAAGAG

rs10821744 SEQ ID NO:33 chr10:62127894

TTTCATTGTATACTCCACGTGTTGCAATAATGAAATACAAGTAGCCCTGTATCCTAGAATTGTGTATCTCACTGCATTGTTCAGTTTATTACAACCTTGC

C>T

TCTGAAATTTATTTATCAAGAAGAGCACATTAACTAAAAGAAGGGAAGAGAAAATCTCTAGGGGCAATACATGATGCTATACACTAGTGCATGTACACAC

rs4147263 SEQ ID NO:34 chr10:62137665

TTTCTAAGCCTTGATTTCCTCATCAGCAAAATGCGAATAATGTCACCTTACTCAGAGGGTTCATTTAACTGTTATGTGAGACAACAATGTTTGACACCTA

C>T

CAATTATTTTTATCGTAAATTGAACCTAACTTTTGCTAGCAGGTTTCCTATCAATCCAAACTGAGGTTTGCTAGCAAAGTCTAAAAGCATCTGTTTTTGT

rs1459727 SEQ ID NO:35 chr10:62138491

GTACATCCATATGCAAAAGAATGAAGAATGAAACTAGACTTTCCCTTCTTACCCTACATAAAAATCAGCTGAAAAGGAATCAGAGACCCAAATATAAGAC

C>A

CCAAATGATAAAACTACTAGAAGAAAACACAGGAAATACTGTAGGACATTGGTTTGAGAAAATATTTTA
TGACTAAGTTCTCAAAAGCACAGGCAAAAGA

rs1459726 SEQ ID NO:36 chr10:62138564

AAGGAATCAGAGACCCAAATATAAGACCCCAAATGATAAAACTACTAGAAGAAAACACAGGAAATACTG
TAGGACATTGGTTTGAGAAAATATTTTATGA

C>A

TAAGTTCTCAAAAGCACAGGCAAAAGAAGCAAAAAGAAACAAACTTGATTATATCAAACTAAAAAGCCT
CTGCACAGAAAAAAAAAAATAAAAAACAATCA

rs10821723 SEQ ID NO:37 chr10:62082737

ACAGATTTCTGACCTGTAACTGGAAGAAGTTCTTCATTTACTGAGACAGGCAAGACTATGGGAAGAGCA
GGTTGGGCATGAAGATCGTGAGCTTGGTTTG

G>A

AGCTTGTTATCATTGAGATGCCCATTTGACATCTATCTTTGGATATCCCCACAAGCAGACCTTGAGACA
CACATTTGAGTGCAAGTAATCTACCCGGGAG

rs10821713 SEQ ID NO:38 chr10:62055781

TTGTTTTGGTTGAAGTAGGTCAAGGATACCAGTCTTCAGGGTACTCTAGAAGGGTCTCAGGGACACCCA
GGGGTTCTTGATTGACCTCATGATACAAAGG

C>T

CTAACACCTCCGAAGAGAACATTTAAGCAAAAGGCAAGACTGAGCAGGAAGCAAAGTCTAAATAAATAT
AGTGCTACTATTTTTGCAAAGTACAGATCAG

rs10821757 SEQ ID NO:39 chr10:62176620

GACAGCATAGAACATTTTTATCACCACTCAGACTTTTACTGGGCAGTGATGTTCTGTATCTTCATTCCA
CTGGTGGTTCCAGGGGGTCTCATTTGTTACA

A>G

TCCATGAAACCGTACACTTAAAGCTGAGTGTTTTAAGATATATAAATTACACCATAATAGAATTGACTA
CAAAAATGGTTTTTGAGAGAAAATTGTACCA

rs10821758 SEQ ID NO:40 chr10:62176632

CATTTTTATCACCACTCAGACTTTTACTGGGCAGTGATGTTCTGTATCTTCATTCCACTGGTGGTTCCA
GGGGGTCTCATTTGTTACAATCCATGAAACC

G>A

TACACTTAAAGCTGAGTGTTTTAAGATATATAAATTACACCATAATAGAATTGACTACAAAAATGGTTT
TTGAGAGAAAATTGTACCAAGAATAAACTGT

rs950826 SEQ ID NO:41 chr10:62183837

TATATATTATTTCCTTGGGCATTCCAGATTTTGTCAAGGAATTTTACATTTTGAGAAGTTGTGCTTGAC
TGTCAGCACTTTGCTATGCTATGATAAAATC

A>G

GAGGACAACAAAAGTTTGATTTAAGGGCTTGGTTAAAAGTGTTGAATTTAAGTTACCCCTATCTGTGAG
TCACTATACTTAGGGTGACCACACATCCTGG

rs10994341 SEQ ID NO:42 chr10:62184907

ACACTATGTTCATAGGGTGCTTGTGGAAATTCAAGTAAGGTGAAATACATTTCAGGGTAGAGAGTGACAAAAAGGGAAGCTGGAGAGCTGGGTGGGGCAC

G>A

TGATGGAGTCTTTGTATATTCAGGTAGGAAGGCTGCATTGTTCCCGTGGGCAAGTGAGGGAGCTGCTGAAGGGTTTTACTGCGTAAGTGACAGAGTCAGA

rs3999537 SEQ ID NO:43 chr10:62188935

AGGACCCAGGGACCCCATCTCAGGTATTTTATGACAGGCAAAAACCCAAGGGAATTCCAGAGCCTGCTGATATGAAAGTCACATGGTTTTGAAGTTATGA

T>C

GCTGAATCTCTGTAATCCATCAGATCCAACTATTTGACAATTGTTGAGTCACTTATAAATAACACATCTTGAGGTGCTTTGTTATCTTCTCTCAAGCAGC

rs3999538 SEQ ID NO:44 chr10:62189165

TAGGAGAAAGTAAGAAAGAAAGGAAGTAAAAGGGACTTATATAAGGAGATGTGGAATAGGAAAGAAAGGCAAGGAGAAAAAGGGGGAAAAGAGGGTACAC

A>G

TATTCCAAGTAAAATAGGTACTCTTACCCCAAATAGAATGGATAGAATTTTCTCTAAAAAGCCTTTACAGATTAGTAAAGATTAAGAGTTTATTTTTGTA

rs10994339 SEQ ID NO:45 chr10:62182048

CTACCATTAATTATCCTTGGCTAAGACTTAGAGCCACAGATTACTAGTTACTAAAAAGCCACAAGGAACAAAAATTCATTCATTCTTCCATTAACTTATT

C>A

ATCTATACAGCTGCCAACAAATACCTGCTGAGCATCTTCTATGTACAAAATTATTCTGCTTCACATGTTATTAGCAATGTAAATTTTAACTGACAAAGAC

rs10821762 SEQ ID NO:46 chr10:62182509

TAGCCTATTTCTTTTTTCCCTCCTAAGCTGTAATGGCATTTGCACAGCTGTTACAAGGGAAGTTTTAAAAATGCAAATAAGAATTAGGTAGACTGCACAA

G>A

CTAATAAAGAGAGCTTTGCCAAATATTAAAAAACGTTCTCAGTCAAAATAATCATACTAATGAAATAGAAAGCTCATGTGGGAGTGATTTTCAGTAGTTT

rs10994342 SEQ ID NO:47 chr10:62187607

ATACTGATGCCATCCAATCTTCATGCACAGAGAGTCAAAGCAATTTTCCCAAGGTCACCAGGTTAGTTGGTGGCTTTGATGTAGAGCTAGACTAGAACCC

A>C

GATTTTCTGACAATGCACTGAACAGATGAGATTACTCAAGTATCTGAGAAGGACACATTTGAGTAAGCAGTTAAACAATGCACAGTTACTAGGGAGCATC

rs10821765 SEQ ID NO:48 chr10:62197950

TATGTATGATGGTCATACCTAATTTTCTACTCTCCAATTCCTAAATTAGCTAGTGGTTTTAGGAACACACCTAGCTTAAACATAACTTTCAATACACCAG

G>T

TTGCTCTTGCCCAAAGTTTTATATATATATAAATATGTATGTATGTACATATAAATACATATATATATATGTATGTATGTATGTATTGAAGAGTGAGGCT

rs12217983 SEQ ID NO:49 chr10:62064858

AAATCTGATCTGCCTGTGGCAGGCACAGTGGGTGGGGGAGATAGTCAGAAAGGGAAGAATTGCCATGAGTTGATGCTCTGGAGAAGGTGAGGCTGGCTTA

A>T

AAAGTCTTCACTATCCCCATGCCCGGCTTCACCCAATTCAGATCAAACTCTTCCATAAACTTCCAGGACACACCCCAAGCTCAGCTAACTTCCCTGAAGC

rs12780890 SEQ ID NO:50 chr10:62085906

GTTCTCACTTACAAGTGGGAGCTAAATAAAGAGAACACATAGGCACAGAGAGGGGAACAACAGACACTGGGGCCTTTTGGAGGGTGGAGGGTGGGAGGAG

A>G

GAGAGGATCTGGAAAAACCACCAATGGGTACTAGGTTTAATACCTGGGTGATGAAATAATCTGTATAACAAACCCCCATGACACAAGTTTACATATATAA

参考文献

Lane RM.Antidepressant drug development:Focus on triple monoamine reuptake inhibition.J Psychopharmacol.2015;29(5):526-544.doi:10.1177/0269881114553252

Bhagwagar Z,Torbeyns A,Hennicken D,et al.Assessment of the Efficacy and Safety of BMS-820836in 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:与rs12217173连接的变体:EUR,欧洲人

变体	位置	距离(bp)	连锁平衡的D'值	一对基因座之间的相关性。R2	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:与rs12217173连接的变体:AFR,非洲人

变体	位置	距离(bp)	连锁平衡的D'值	一对基因座之间的相关性。R2	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:与rs12217173连接的变体:AMR,混合美洲人

变体	位置	距离(bp)	连锁平衡的D'值	一对基因座之间的相关性。R2	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:与rs12217173连接的变体:EAS,东亚人

变体	位置	距离(bp)	连锁平衡的D'值	一对基因座之间的相关性。R2	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:与rs12217173连接的变体:EAS,南亚人

变体	位置	距离(bp)	连锁平衡的D'值	一对基因座之间的相关	SEQID NO:

				性。R2	
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> 美国索元生物医药有限责任公司(DENOVO BIOPHARMA LLC)

Whitaker, John W.

Dhali, Zafrin

Sun, Hong

Lu, Haiping

Li, Xiaojun

Wu, Wilson

Luo, Wen

<120> 用于评估神经递质转运蛋白抑制剂
的功效的组合物和方法

<130> 4594-2000740

<150> US 62/986,603

<151> 2020-03-06

<160> 51

<170> PatentIn3.5版

<210> 1

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<221> 等位基因

<222> (101)..(101)

<223> y是c或t

<400> 1

aaaataggac acaatttctt tttagaagct cacctcatat caagtacata ttctaatgca 60
aagtatgaat ttcacaaagg gctgagtatg taggtgttgg ygccactgtt ctgatgttag 120
cacccagcac ttatttttct aactttttaga aaaatgttta ctaatttctg ccagttgcac 180
ccctttgtag tcacctccca g 201

<210> 2

<211> 201

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<221> 等位基因

<222> (101)..(101)

<223> k是t或g

<400> 2

tttaatcttt ttattttgat aaagaactat aaaatgggac atatggatat acatctaaag 60
tctccaaatt tccatagtgt gttttttgag catcttttta ktattattat actttaagtt 120
ctgagataca tgtgcagaat gtgcaggttg ttacataggt atacacgtgt catggtggtt 180
tgctgcaccc atcaacccgt c 201

<210> 3
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是c或t
<400> 3

gtaggtgcta aggcatacca caaatgaata aagcaagata ttccctgact tcacagtttt 60
ataaacatag gttaacaagt aattcttatt actcacacat yctggtgagt gctatagtag 120
aaaaatatat tattggagta ccatattagg aaaaagcatt ttgtatatga ctggccagtg 180
aagaagcatt gaatttatcc c 201

<210> 4
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> w是a或t
<400> 4

ttgaaaatat ttcatcaatg tattattcca cttgtatttc atatagttca gtcactttat 60
tcagtaagaa aggaactggc aggagtttgt agtcagggat wtcattcatt gtagtggaac 120
aaggtatggg ggaagtggaa gagatgtagt ccaagaaata ttctgaggat tattatttac 180
aatatattcc tagttatagt t 201

<210> 5
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> k是g或t
<400> 5

ttaaataaaa ggattatatc tctatggtgg aatgtactgc aggcattaaa tcaatgttta 60
tgtacctcta cacaaataaa ctagaaaatc tagaagaaat kgataaattc ctggacacat 120
acaccctccc aagactaaac caggaagaag tccaatccct gaatggacca ataacaagtt 180
ctgaaattga ggcagtaatt a 201
<210> 6
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> s是c或g
<400> 6
accatgaagt gctcgctcac ctccacggtc atagtgcaat attcctttgt ttgtcgatta 60
taaggtgcac ttcaaacctt ccccaacatc tccctccagg stccttttct taatgtgcct 120
acaattagtc agtcgtattt tgccacctca caactttaaa caaagttcta catttcagac 180
acaagtggaa aaatgaggcc a 201
<210> 7
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (101)..(101)
<223> 等位基因:n是a或不存在
<400> 7
tgtctccaaa taaataggag ccgtatttgg gtctggaagc catgaagtct tggggagagc 60
ttcacagatg tttggtgggt 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(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是g或a
<400> 8

agagactcaa aataactcaa attctttggc tacgaataac tctatttatc tgcaaaaagc 60
cacatgaacc ctaattcttt ctaagcacaa agaaacagag ragaggatat ataaatagta 120
gcaatcattg gaacaaaagt tgaaatgagg gtagaaatag agactcccac cctctgttct 180
cccttctaat aggcacaaat a 201

<210> 9
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是c或t
<400> 9

acaaatattc atggaagaat aagaaacttc agagcaacat gggtctctgg acaagtcata 60
atttttagaa gtgagtggag acttagaggg aacagtaaga yaagaaaata gcagggaaag 120
accataaagt aacggacttg tctagttaat aagcattttc ctggaaatga atggaatagg 180
atacaatggt gagaatacac a 201

<210> 10
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是t或c
<400> 10

caattctctt aggattcccc agggagatcc cagcctgtta attttcccca gtagttgtca 60
gcaggcaggg ccagcagagc tacgtgcatt gttatcagct yagcctgtga ccaggcacga 120
aatggctgtg cttggcttgc gcatctccat atccacgtgc agtccatgat gtcatggagg 180
ccgtgttgcc tcctgcacag c 201

<210> 11
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> m是a或c
<400> 11

aagacctaaa gcagaaacat catttgaccc agcaatccca ttactgggta tatacccaaa 60
ggagtataaa tcatcctttt ataaagacac atgcacacat mcgttctttg cagcaccagt 120
cacaataaca aagacatgga atcaacctaa atgcccatca atgatagacc gaataaagaa 180
aatgtggtac atatacacca t 201
<210> 12
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> m是a或c
<400> 12
aaccaggtgg attcacagag aaaaactctg tctgaggaat ttgggaaagg ctttacccgg 60
ggacattaga gctggtcctg gagagtagat agggtgggct mtcctggaca tagatgactt 120
gttctctgtt catccattgg atattcccaa gccgttttct tttgctaccc tttccagcag 180
aaatgccaac tacttacttt t 201
<210> 13
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> s是g或c
<400> 13
ctggagagta gatagggtgg gctatcctgg acatagatga cttgttctct gttcatccat 60
tggatattcc caagccgttt tcttttgcta ccctttccag sagaaatgcc aactacttac 120
ttttccagtc tcccttgcag ctggggttgc ggcgggcggg cgggggaggg gggcgggggg 180
cgcaatacaa catgcagttc t 201
<210> 14
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> s是g或c
<400> 14

aagtgggagc taaataaaga gaacacatag gcacagagag gggaacaaca gacactgggg 60
ccttttggag ggtggagggt gggaggagag sgaggatctg saaaaaccac caatgggtac 120
taggtttaat acctgggtga tgaaataatc tgtataacaa acccccatga cacaagttta 180
catatataac acacctgcac g 201
<210> 15
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是t或c
<400> 15
gcatataatg tcctttctaa atccctttc ttatagaaaa acatcgtaag tttttataaa 60
aagataggat taatttattt ttaagctaac aacaaaggtg ytaccagccc actgtagtta 120
aaaaagagga aggagaagtg ttttttttt ttttttttt ttttaacttt aagagaaaac 180
aggccgggct cagtggctca a 201
<210> 16
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是g或a
<400> 16
tatagaaaaa catcgtaagt ttttataaaa agataggatt aatttatttt taagctaaca 60
acaaaggtgt taccagccca ctgtagttaa aaaagaggaa rgagaagtgt ttttttttt 120
ttttttttt tttaacttta agagaaaaca ggccgggctc agtggctcaa gcctgtaatc 180
ccagcacttt cggaggctga g 201
<210> 17
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是g或a
<400> 17

ctaacaacaa aggtgttacc agcccactgt agttaaaaaa gaggaaggag aagtgttttt 60
tttttttttt ttttttttta actttaagag aaaacaggcc rggctcagtg gctcaagcct 120
gtaatcccag cactttcgga ggctgaggcg ggcagatcac tgaaggtcag gagttcctga 180
ccagcctggc caacatggtg a 201
<210> 18
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是t或c
<400> 18
attttttaaa aatcgctatg aatagcattg aaaaattaat ttaaaaagaa aaaatatata 60
aaaatcacta ttcaaatatt gctctcaaag tagaagaatg yattaaaaca tgacactgtt 120
ttgaaggccc tatcatgaat ccaacaaata cttacagcgc agtaaatggg agaacacaat 180
tataacatca cagttcttat c 201
<210> 19
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是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(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是c或t
<400> 20

tcacagatgg aaggcaaggt cacggaaggc aagcaaggct gagatggttt tagagacagg 60
tggcatggag gatctctccc ttgctttaca atttgcccca ycacactcca tgaattctaa 120
tatgctcttg gagtgaggga tatagccgtc cttgttctag cactgaaagt ggaatcctgg 180
gaaacctttc agtcctgggc a 201
<210> 21
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是a或g
<400> 21
atacccatga 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(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是a或g
<400> 22
tggttgcagt gagctgagat cacaccactg cactccagtc tgggtgacag agcaaggctc 60
tgtcccttgg ctccccactc cctcccccaa aaaagaaaaa raaagctaag gacaaaaatt 120
cttaagtgac ttccctttct caagaaaaaa agaaaaaatc tgttcttgtt ttataaaagt 180
cccaggtaca agaattccta a 201
<210> 23
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是t或c
<400> 23

gtctggcctg gagctactga aaatcctgcc tacaaggact tgtggaagga gcatcatgcc 60
tccgttattc ccagaggccg agggaggaaa atgagcagac yagcctgtgt ttttggaagg 120
aaactcctaa aaactacaat cattcagagg cagcctggat catctgcaaa acgtaaaaag 180
aacctttaaa ttcctcttaa a 201
<210> 24
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是g或a
<400> 24
ctttacccgg ggacattaga gctggtcctg gagagtagat agggtgggct atcctggaca 60
tagatgactt gttctctgtt catccattgg atattcccaa rccgttttct tttgctaccc 120
tttccagcag aaatgccaac tacttacttt tccagtctcc cttgcagctg gggttgcggc 180
gggcgggcgg gggaggggg c 201
<210> 25
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> k是g或t
<400> 25
cctctgtgcc cctctcacca accctgtaga agtaggaata gaaatgaatt aagcagcacc 60
acagtggact agagaagggc ccagactcca ggaccagact kcctggatat gaatcccagc 120
atggtcactt actaggaaaa taaccttaga taagtgaccc catctgcctg tgcctcagtt 180
tccacatttc taaagtgtag a 201
<210> 26
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是a或g
<400> 26

gaccccatct gcctgtgcct cagtttccac atttctaaag tgtagaaatg aggatataga 60
agaaagtact catgagattt tgaaatgaaa gagtatttat raagtgctta atccagtaag 120
tactatataa aaataaggag tcaaatttaa aaaaattaga agacagccag ggcaattaat 180
cccagctgca tactgcctag t 201
<210> 27
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是a或g
<400> 27
cctctcccat ccaatcttta tccctctcct tcctttttct tctcctggct tttgacccag 60
ctaccaagga tccactgggg gaactccaag gaactggtgg rtaatggagc cccaagctgg 120
aaggcgcttg gtttccaaat aactgcagcc tctacaccaa gccacattgg actgtgacgt 180
gaaccagaaa caaactttta t 201
<210> 28
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是t或c
<400> 28
aatgggagaa cacaattata acatcacagt tcttatcaca aagattgcca tagtctagat 60
ctgagaaggc ttttaattag tatttctaac atttatcatg yccagtgaat gacagcttag 120
acaaaaatca gtggcttcaa cacttctcaa aattattcag taattattct ccaggtttct 180
aattcatcag cttggtagat t 201
<210> 29
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是c或t
<400> 29

gtgaggcata aggtaatggg aaatactaca atggaaaaca cagacgatag aatattagag 60
ggaaaaagct ttcacatctt tataattcta cactttaccg ytgtttataa atgttgcagt 120
atatccacaa atcagttaaa ttcatatatt tcaaagccaa ccaagagata aaactaaaag 180
ttaaagagga agaaaaaaat t 201
<210> 30
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是c或t
<400> 30
ttaccaattg tggcaacaac tgtggatgta ctacatcaat atattatgat ctagacaatc 60
cacacatgaa atagtgtcaa ttctagttat ctcatgatgg ytaagagagg atttaagggg 120
tatcacgatt ctctgtctta tgaagaccag ctaaagaaac agggagcgtt taacttgaag 180
agaagcagca gcaccaacat a 201
<210> 31
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> m是a或c
<400> 31
ataaaaatag aggcatgatc agtagatttt tttaaaacca gtatttattg taaagcaatt 60
tgaaatcatg tttgtcatct ccatcatatg aatttgagta maaagtgatc ctcttgcaca 120
tgcaatattt tagttacata actttgtagc atccccccatc attttctaat aaaacaatgg 180
tgggctttct ctgactggga c 201
<210> 32
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是g或a
<400> 32

aagtagtaat gttctttatg tctatttatg tccaatatct catcgggtag aaggtggcca 60
ggccaggggc ctcttgtgtg gggagaagat ttaaatgtcc rtcccttggc taaggcagta 120
taggcagggg aaagtcaaag ttggaaataa tcaaaataag aatgcaaatg aataagaaac 180
aagatcctgg gagttgaaga g 201
<210> 33
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是c或t
<400> 33
tttcattgta tactccacgt gttgcaataa tgaaatacaa 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(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是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(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> m是a或c
<400> 35

gtacatccat atgcaaaaga atgaagaatg aaactagact ttcccttctt accctacata 60
aaaatcagct gaaaaggaat cagagaccca aatataagac mccaaatgat aaaactacta 120
gaagaaaaca caggaaatac tgtaggacat tggtttgaga aaatatttta tgactaagtt 180
ctcaaaagca caggcaaaag a 201

<210> 36
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> m是a或c
<400> 36

aaggaatcag agacccaaat ataagacccc aaatgataaa actactagaa gaaaacacag 60
gaaatactgt aggacattgg tttgagaaaa tattttatga mtaagttctc aaaagcacag 120
gcaaaagaag caaaaagaaa caaacttgat tatatcaaac taaaaagcct ctgcacagaa 180
aaaaaaaata aaaaacaatc a 201

<210> 37
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是g或a
<400> 37

acagatttct gacctgtaac tggaagaagt tcttcattta ctgagacagg caagactatg 60
ggaagagcag gttgggcatg aagatcgtga gcttggtttg ragcttgtta tcattgagat 120
gcccatttga catctatctt tggatatccc cacaagcaga ccttgagaca cacatttgag 180
tgcaagtaat ctacccggga g 201

<210> 38
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是c或t
<400> 38

ttgttttggt tgaagtaggt caaggatacc agtcttcagg gtactctaga agggtctcag 60
ggacacccag gggttcttga ttgacctcat gatacaaagg yctaacacct ccgaagagaa 120
catttaagca aaaggcaaga ctgagcagga agcaaagtct aaataaatat agtgctacta 180
tttttgcaaa gtacagatca g 201
<210> 39
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是a或g
<400> 39
gacagcatag aacattttta tcaccactca gacttttact gggcagtgat gttctgtatc 60
ttcattccac tggtggttcc agggggtctc atttgttaca rtccatgaaa ccgtacactt 120
aaagctgagt gttttaagat atataaatta caccataata gaattgacta caaaaatggt 180
ttttgagaga aaattgtacc a 201
<210> 40
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是g或a
<400> 40
catttttatc 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(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是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(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是g或a
<400> 42
acactatgtt catagggtgc ttgtggaaat tcaagtaagg tgaaatacat ttcagggtag 60
agagtgacaa aaagggaagc 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(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> y是c或t
<400> 43
aggacccagg gaccccatct caggtatttt atgacaggca aaaacccaag ggaattccag 60
agcctgctga tatgaaagtc acatggtttt gaagttatga ygctgaatct ctgtaatcca 120
tcagatccaa ctatttgaca attgttgagt cacttataaa taacacatct tgaggtgctt 180
tgttatcttc tctcaagcag c 201
<210> 44
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是a或g
<400> 44

taggagaaag taagaaagaa aggaagtaaa agggacttat ataaggagat gtggaatagg 60
aaagaaaggc aaggagaaaa agggggaaaa gagggtacac rtattccaag taaaataggt 120
actcttaccc caaatagaat ggatagaatt ttctctaaaa agcctttaca gattagtaaa 180
gattaagagt ttatttttgt a 201

<210> 45
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> m是a或c
<400> 45

ctaccattaa ttatccttgg ctaagactta gagccacaga ttactagtta ctaaaaagcc 60
acaaggaaca aaaattcatt cattcttcca ttaacttatt matctataca gctgccaaca 120
aatacctgct gagcatcttc tatgtacaaa attattctgc ttcacatgtt attagcaatg 180
taaattttaa ctgacaaaga c 201

<210> 46
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是g或a
<400> 46

tagcctattt ctttttcccc tcctaagctg taatggcatt tgcacagctg ttacaaggga 60
agttttaaaa atgcaaataa gaattaggta gactgcacaa rctaataaag agagctttgc 120
caaatattaa aaaacgttct cagtcaaaat aatcatacta atgaaataga aagctcatgt 180
gggagtgatt ttcagtagtt t 201

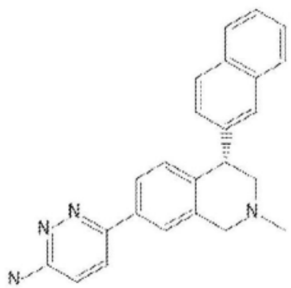
<210> 47
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> m是a或c
<400> 47

atactgatgc catccaatct tcatgcacag agagtcaaag caattttccc aaggtcacca 60
ggttagttgg tggctttgat gtagagctag actagaaccc mgattttctg acaatgcact 120
gaacagatga gattactcaa gtatctgaga aggacacatt tgagtaagca gttaaacaat 180
gcacagttac tagggagcat c 201
<210> 48
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> k是g或t
<400> 48
tatgtatgat ggtcatacct aattttctac tctccaattc ctaaattagc tagtggtttt 60
aggaacacac ctagcttaaa cataactttc aatacaccag kttgctcttg cccaaagttt 120
tatatatata taaatatgta tgtatgtaca tataaataca tatatatata tgtatgtatg 180
tatgtattga agagtgaggc t 201
<210> 49
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> w是a或t
<400> 49
aaatctgatc tgcctgtggc aggcacagtg ggtgggggag atagtcagaa agggaagaat 60
tgccatgagt tgatgctctg gagaaggtga ggctggctta waaagtcttc actatcccca 120
tgcccggctt cacccaattc agatcaaact cttccataaa cttccaggac acaccccaag 180
ctcagctaac ttccctgaag c 201
<210> 50
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是a或g
<400> 50

gttctcactt acaagtggga gctaaataaa gagaacacat aggcacagag aggggaacaa 60
cagacactgg ggccttttgg agggtggagg gtgggaggag rgagaggatc tggaaaaacc 120
accaatgggt actaggttta atacctgggt gatgaaataa tctgtataac aaaccccccat 180
gacacaagtt tacatatata a 201
<210> 51
<211> 201
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 等位基因
<222> (101)..(101)
<223> r是a或g
<400> 51
ttctttttgt cgcggtttaa gcccattttc tattgtgcta acctcagcaa aaaaggacat 60
cagctagtta ccattctcct catgattaaa actaattaag rcatccttcc atctctgtca 120
ttagaagcac atgcaaatgg gcatgtttcc ttaatttctg attctaaatt gagaaaagta 180
taaagaagca attctgggct t 201

DB104的结构，并且该DB104是人SERT、NET和DAT的强效、选择性抑制剂。

DB104 或利阿芬辛
(以前为 BMS-820836 和 AMR-000013)



手性

研究类型	测试系统	值得注意的发现
体外结合 BMS-820836		
	SERT 结合	IC50 = 1.08 ± 0.09 nM
	DAT 结合	IC50 = 5.67 ± 0.36 nM
	NET 结合	IC50 = 7.99 ± 0.43 nM

研究类型	测试系统	值得注意的发现
单胺再摄取抑制 BMS-820836		
	血清素再摄取	IC50 = 18.5 ± 5.5 nM
	多巴胺再摄取	IC50 = 31.5 ± 2.5 nM
	去甲肾上腺素再摄取	IC50 = 37.5 ± 2.5 nM

图1A

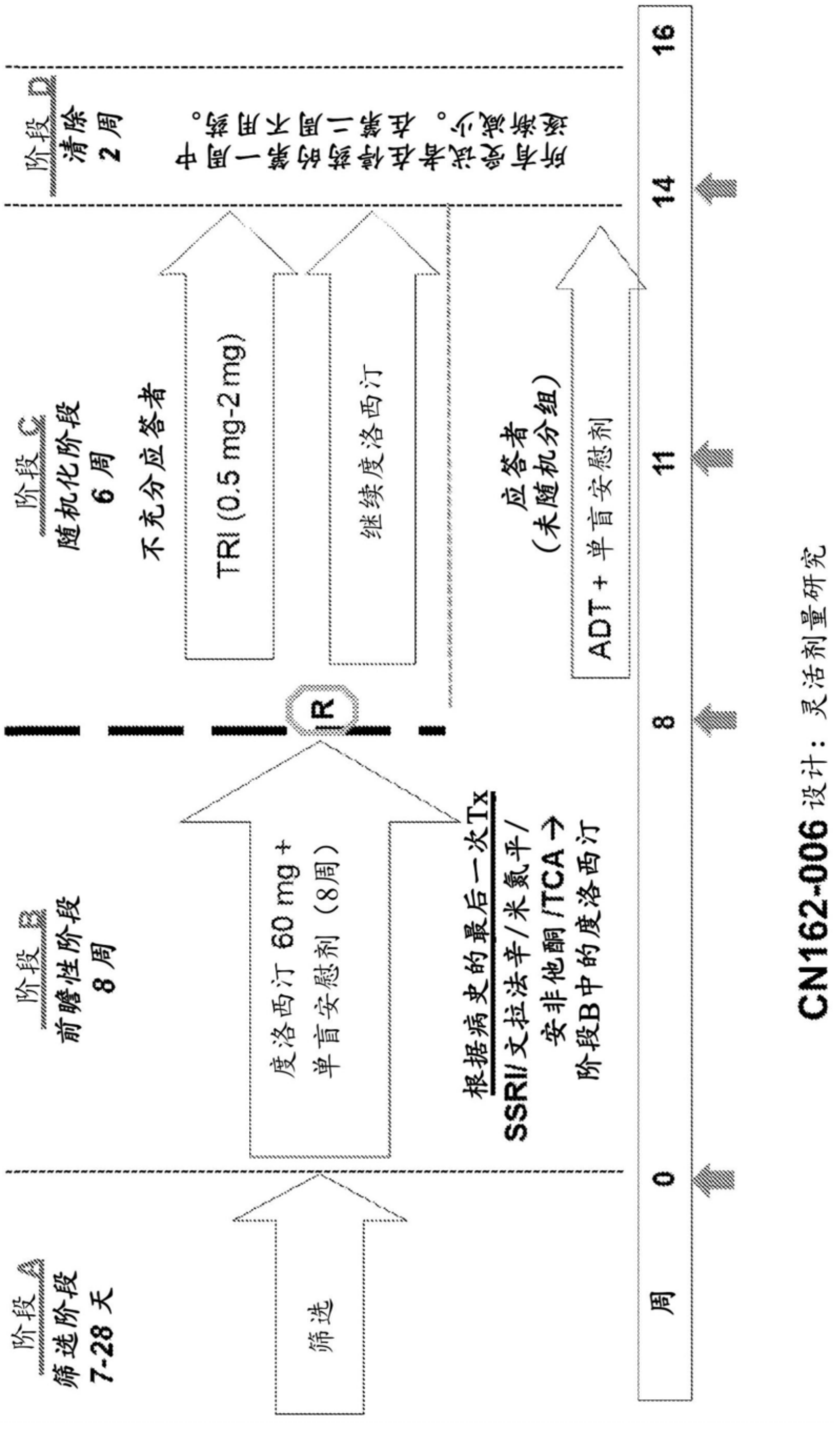

阶段A
筛选阶段
7-28天
筛选
阶段B
前瞻性阶段
8周
度洛西汀 60 mg +
单盲安慰剂（8周）
根据病史的最后一次Tx
SSRI/文拉法辛/米氮平/
安非他酮/TCA →
阶段B中的度洛西汀
R
阶段C
随机化阶段
6周
不充分应答者
TRI (0.5 mg-2 mg)
继续度洛西汀
应答者
（未随机分组）
ADT + 单盲安慰剂
阶段D
清除
2周
周
0
8
11
14
16
CN162-006 设计：灵活剂量研究

图1B

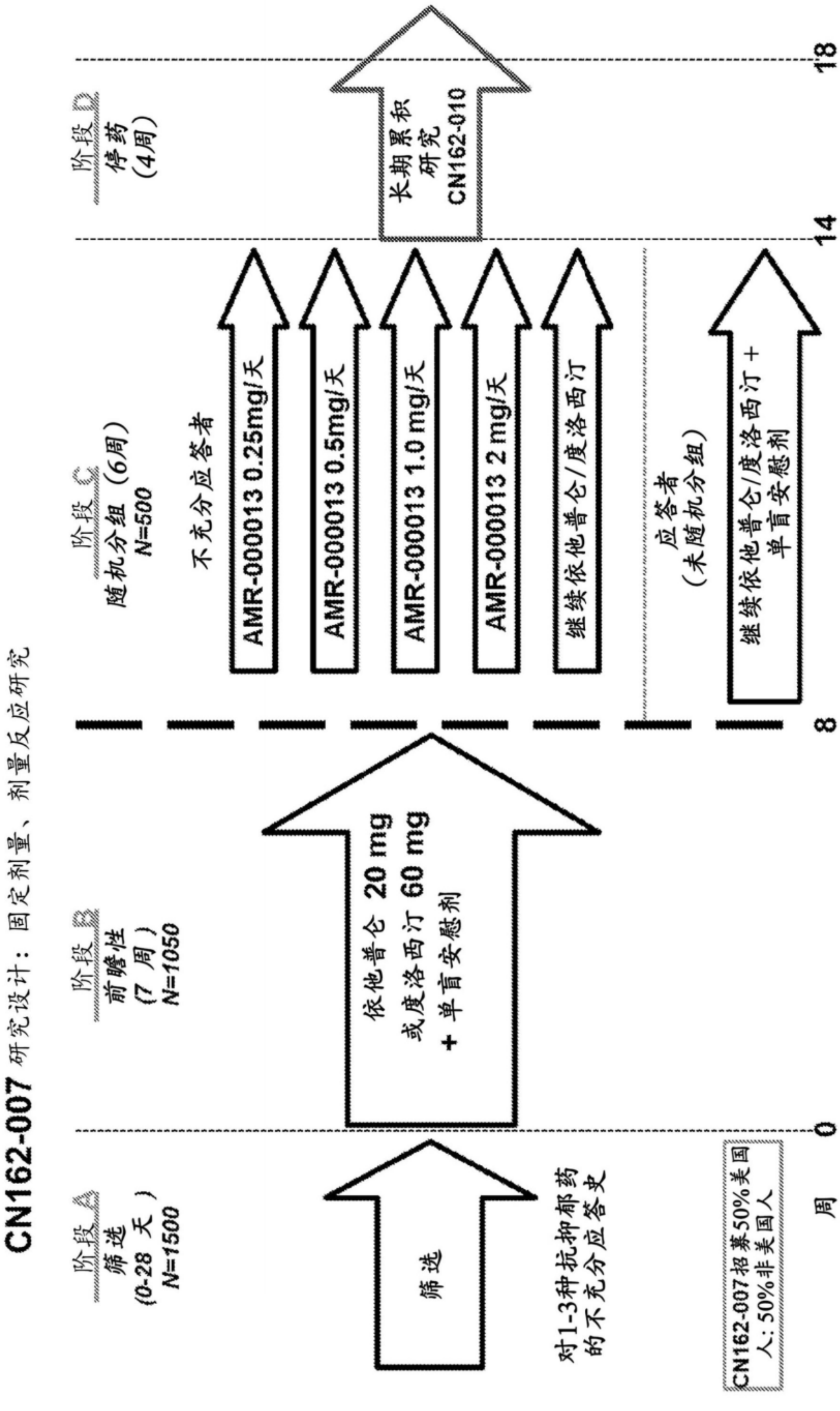

CN162-007 研究设计：固定剂量、剂量反应研究
阶段A
筛选
(0-28 天)
N=1500
阶段B
前瞻性
(7 周)
N=1050
阶段C
随机分组（6周）
N=500
阶段D
停药
(4周)
筛选
对1-3种抗抑郁药的不充分应答史
依他普仑 20 mg
或度洛西汀 60 mg
+ 单盲安慰剂
不充分应答者
AMR-000013 0.25mg/天
AMR-000013 0.5mg/天
AMR-000013 1.0 mg/天
AMR-000013 2 mg/天
继续依他普仑/度洛西汀
应答者
(未随机分组)
继续依他普仑/度洛西汀 +
单盲安慰剂
长期累积研究
CN162-010
CN162-007招募50%美国人；50%非美国人
周
0
8
14
18

图1C

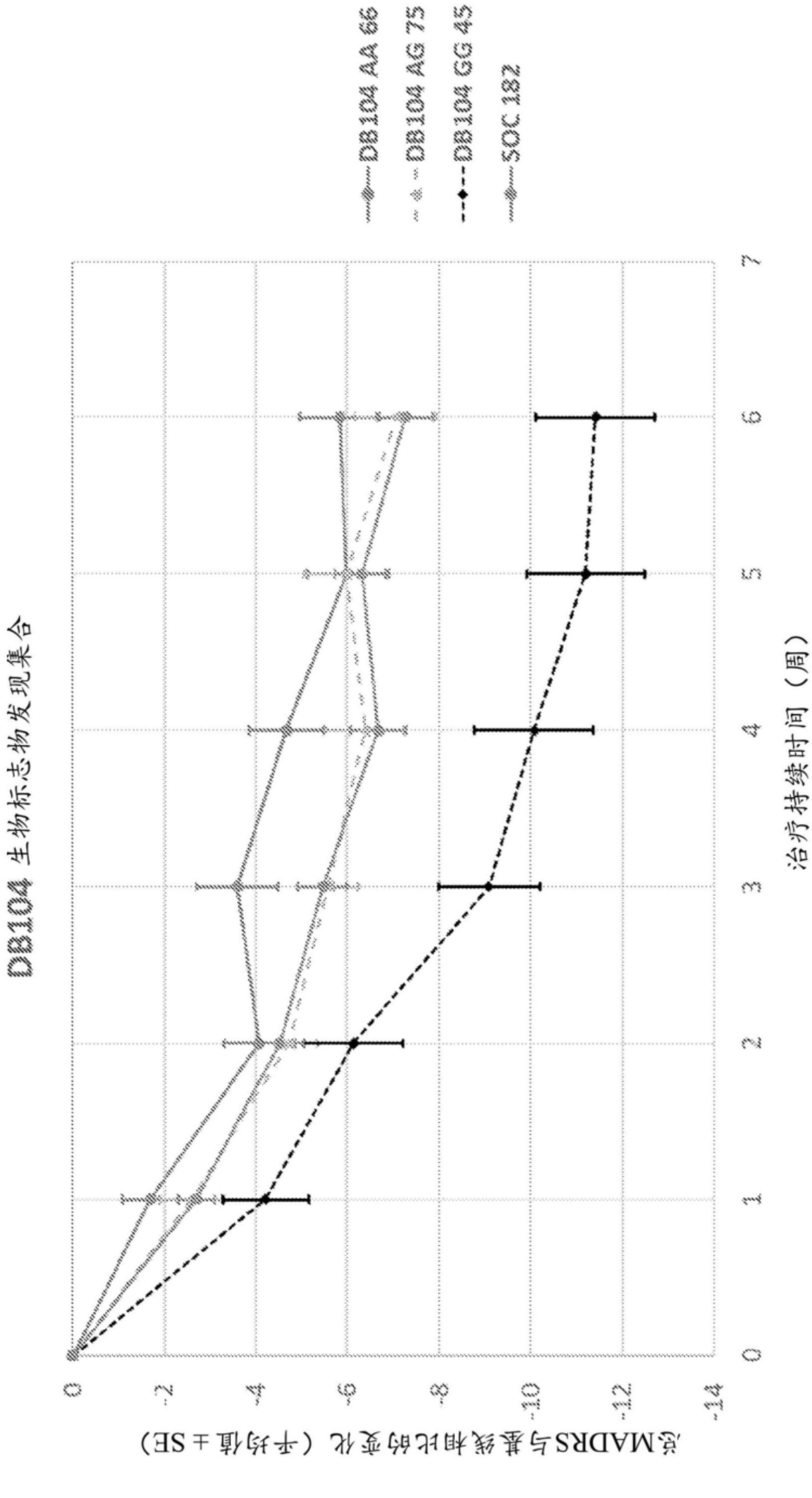

DB104 生物标志物发现集合
DB104 AA 66
DB104 AG 75
DB104 GG 45
SOC 182
总MADRS与基线相比的变化（平均值±SE）
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
治疗持续时间（周）
0
1
2
3
4
5
6
7

图2

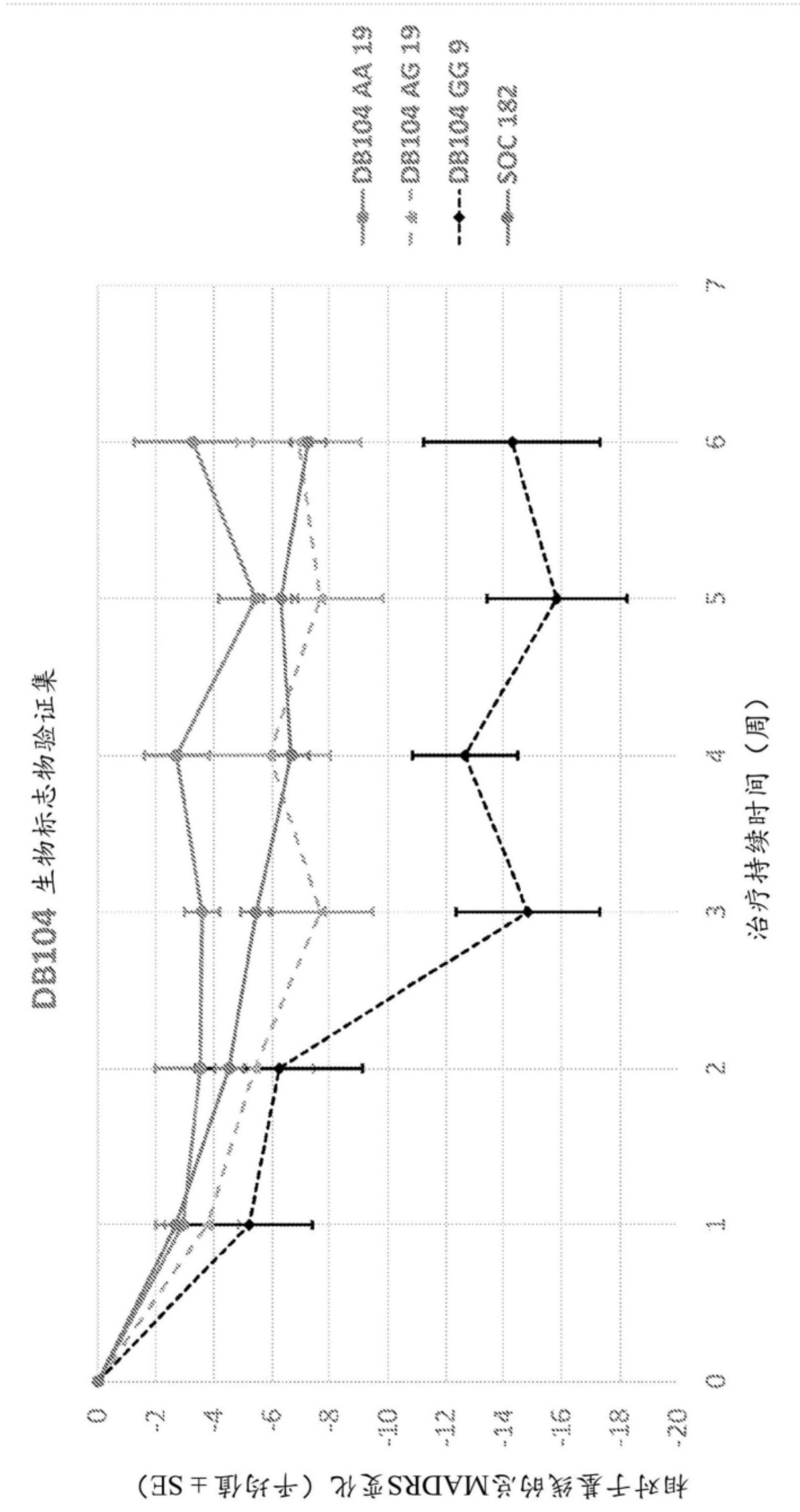

DB104 生物标志物验证集
DB104 AA 19
DB104 AG 19
DB104 GG 9
SOC 182
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-18
-20
0
1
2
3
4
5
6
7
治疗持续时间（周）
相对于基线的总MADRS变化（平均值±SE）

图3

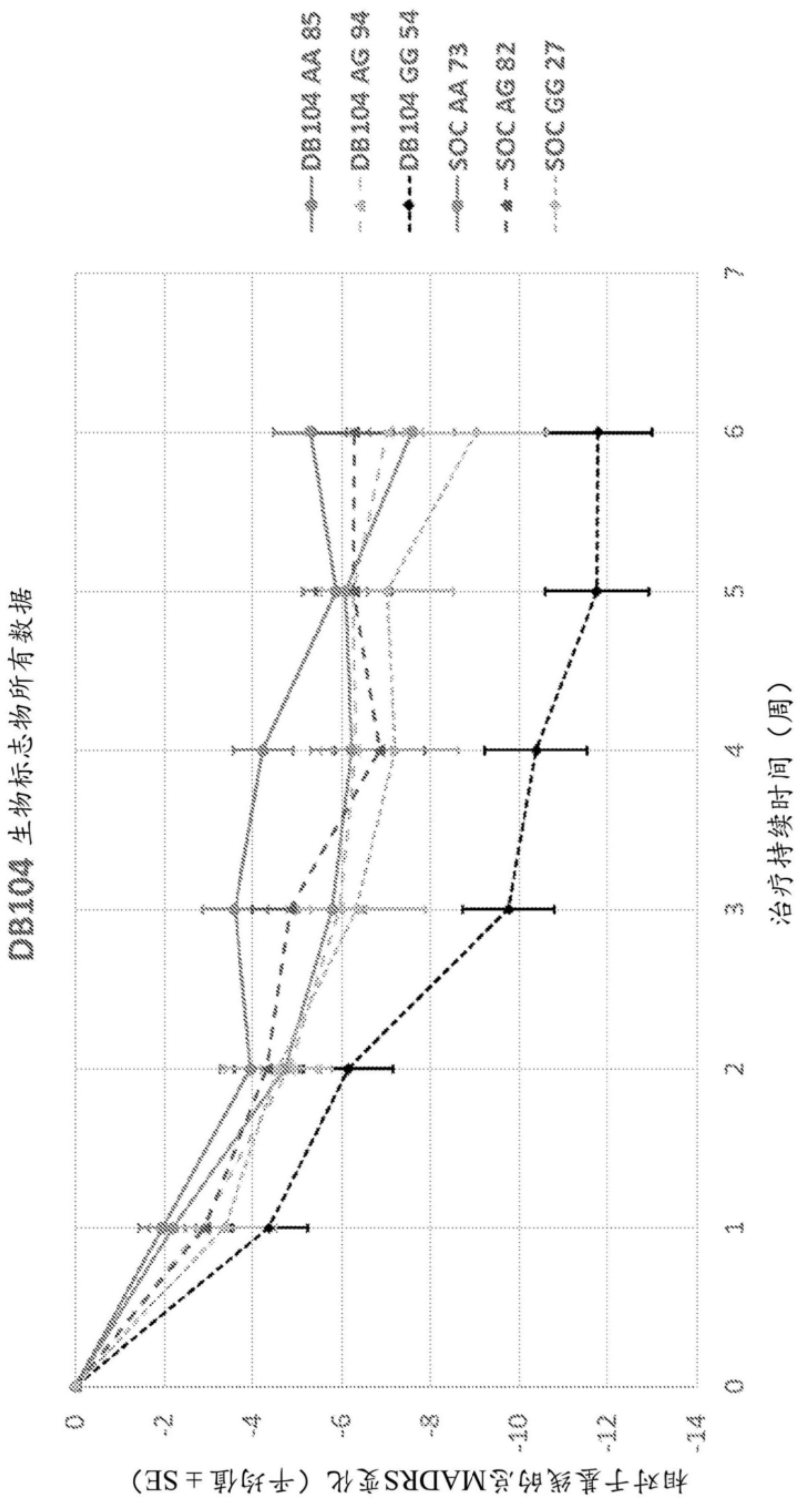

DB104 生物标志物所有数据
DB104 AA 85
DB104 AG 94
DB104 GG 54
SOC AA 73
SOC AG 82
SOC GG 27
相对于基线的总MADRS变化（平均值±SE）
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
治疗持续时间（周）
0
1
2
3
4
5
6
7

图4

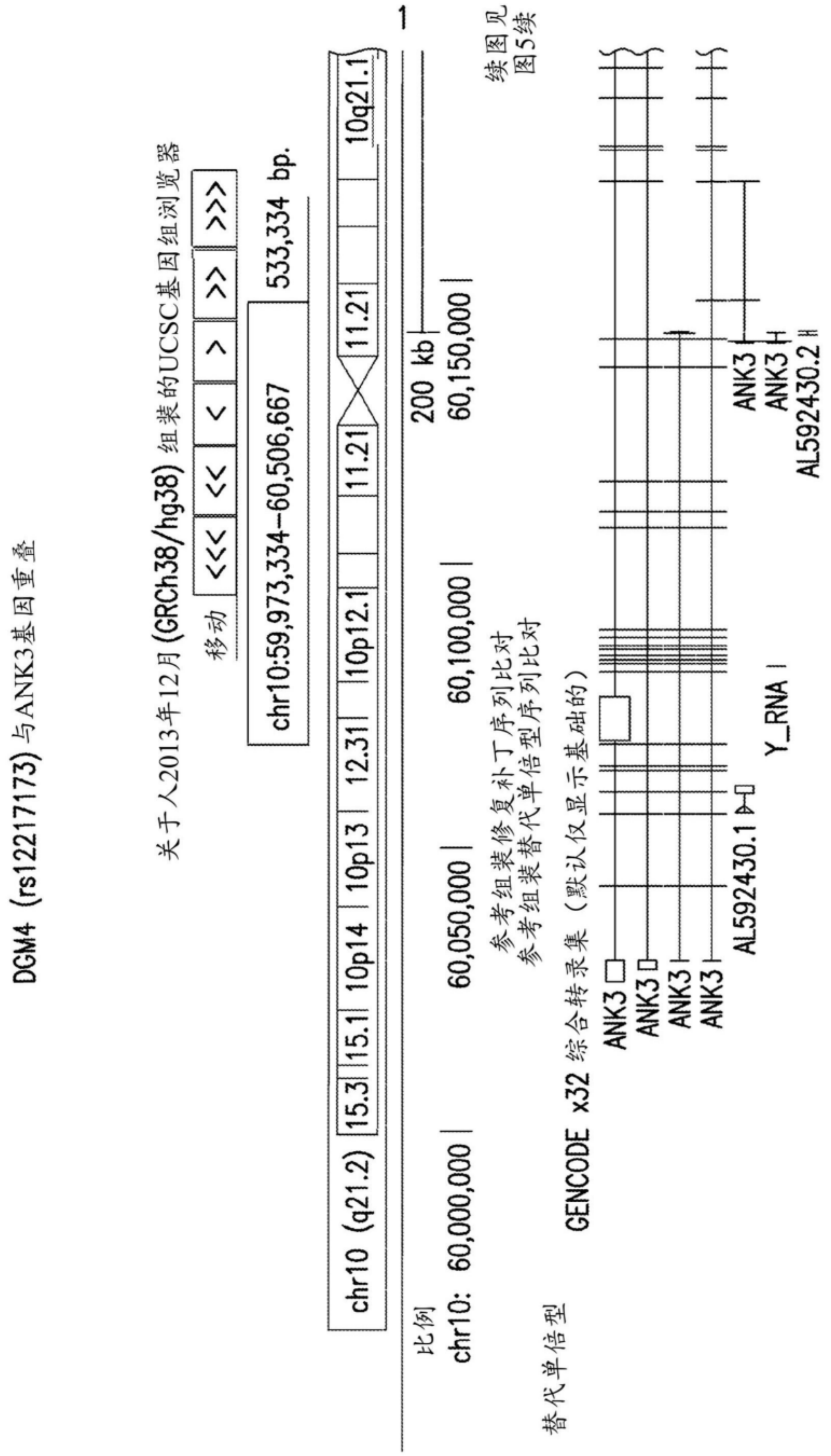

DGM4 (rs12217173) 与ANK3基因重叠
关于人2013年12月(GRCh38/hg38) 组装的UCSC基因组浏览器
移动
<<<
<<
<
>
>>
>>>
chr10:59,973,334-60,506,667
533,334 bp.
chr10 (q21.2)
15.3
15.1
10p14
10p13
12.31
10p12.1
11.21
11.21
10q21.1
比例
200 kb
chr10:
60,000,000
60,050,000
60,100,000
60,150,000
参考组装修复补丁序列比对
参考组装替代单倍型序列比对
续图见图5续
替代单倍型
GENCODE x32 综合转录集（默认仅显示基础的）
ANK3
ANK3
ANK3
ANK3
AL592430.1
Y_RNA
ANK3
ANK3
AL592430.2
1

图5

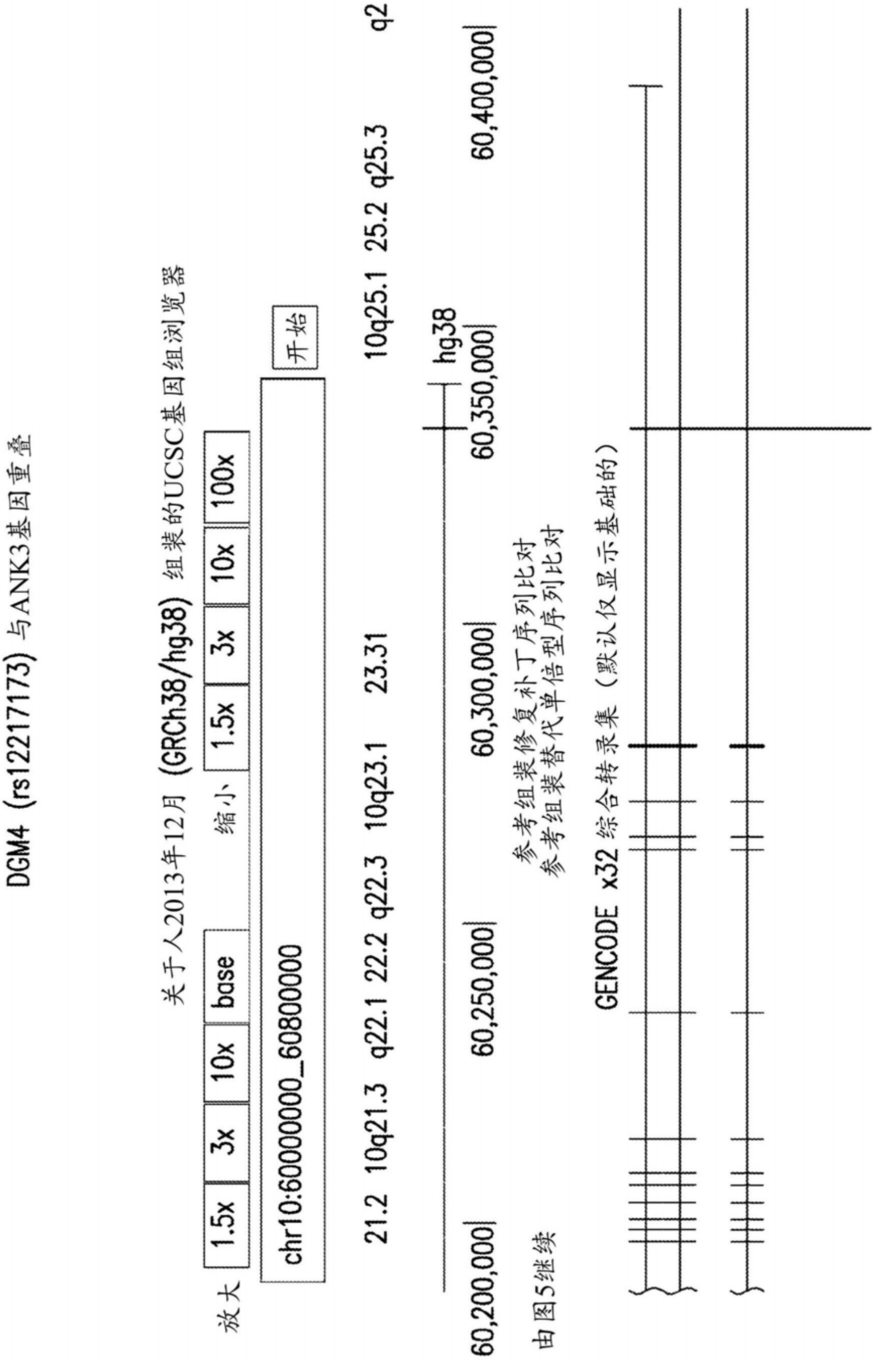

DGM4 (rs12217173) 与ANK3基因重叠
关于人2013年12月 (GRCh38/hg38) 组装的UCSC基因组浏览器
放大
1.5x
3x
10x
base
缩小
1.5x
3x
10x
100x
chr10:60000000_60800000
开始
21.2 10q21.3 q22.1 22.2 q22.3 10q23.1 23.31 10q25.1 25.2 q25.3 q2
hg38
60,200,000
60,250,000
60,300,000
60,350,000
60,400,000
参考组装修复补丁序列比对
参考组装替代单倍型序列比对
GENCODE x32 综合转录集（默认仅显示基础的）
由图5继续

图5续

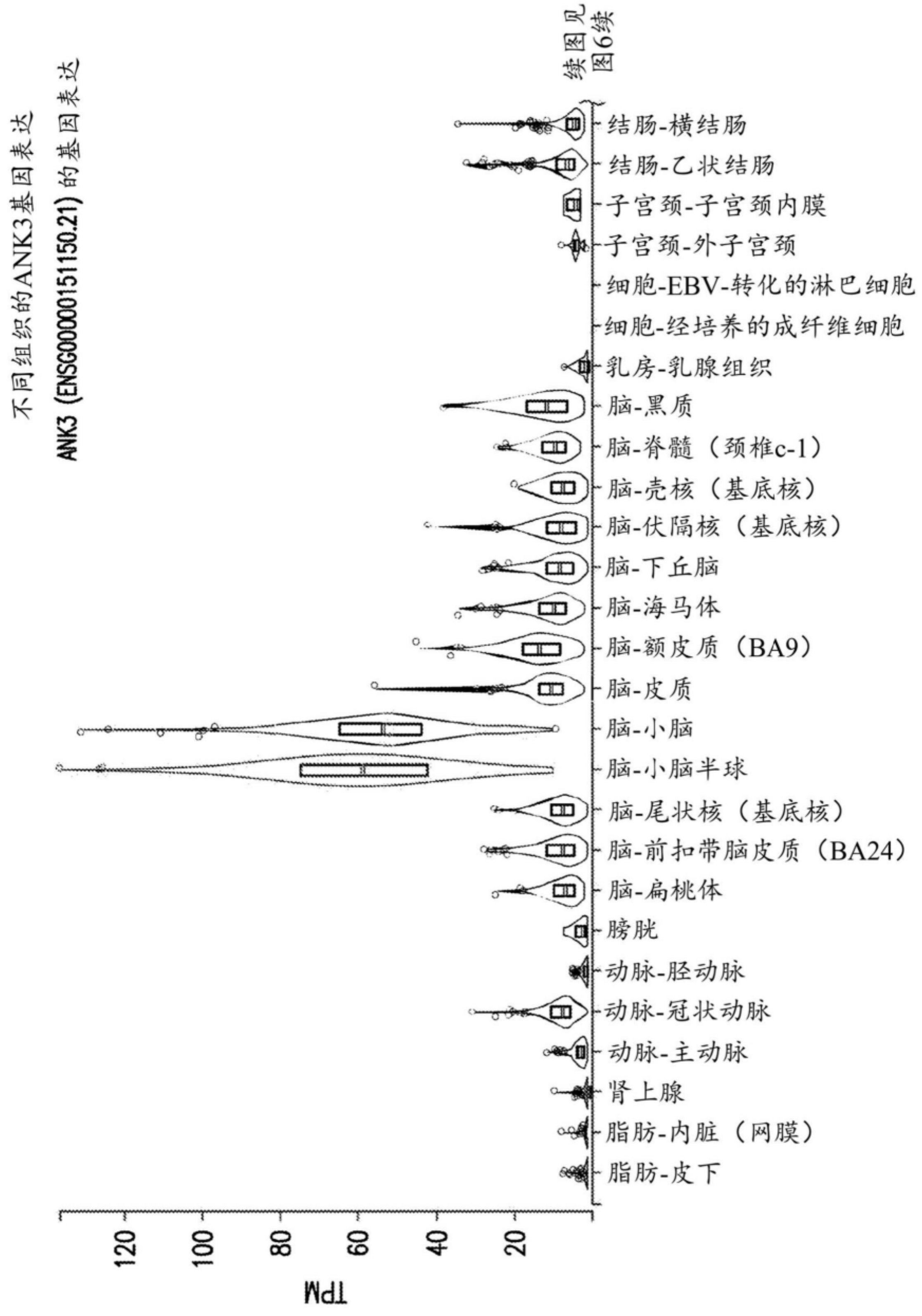

不同组织的ANK3基因表达
ANK3 (ENSG00000151150.21) 的基因表达
续图见图6续
结肠-横结肠
结肠-乙状结肠
子宫颈-子宫颈内膜
子宫颈-外子宫颈
细胞-EBV-转化的淋巴细胞
细胞-经培养的成纤维细胞
乳房-乳腺组织
脑-黑质
脑-脊髓（颈椎c-1）
脑-壳核（基底核）
脑-伏隔核（基底核）
脑-下丘脑
脑-海马体
脑-额皮质（BA9）
脑-皮质
脑-小脑
脑-小脑半球
脑-尾状核（基底核）
脑-前扣带脑皮质（BA24）
脑-扁桃体
膀胱
动脉-胫动脉
动脉-冠状动脉
动脉-主动脉
肾上腺
脂肪-内脏（网膜）
脂肪-皮下
120
100
80
60
40
20
TPM

图6

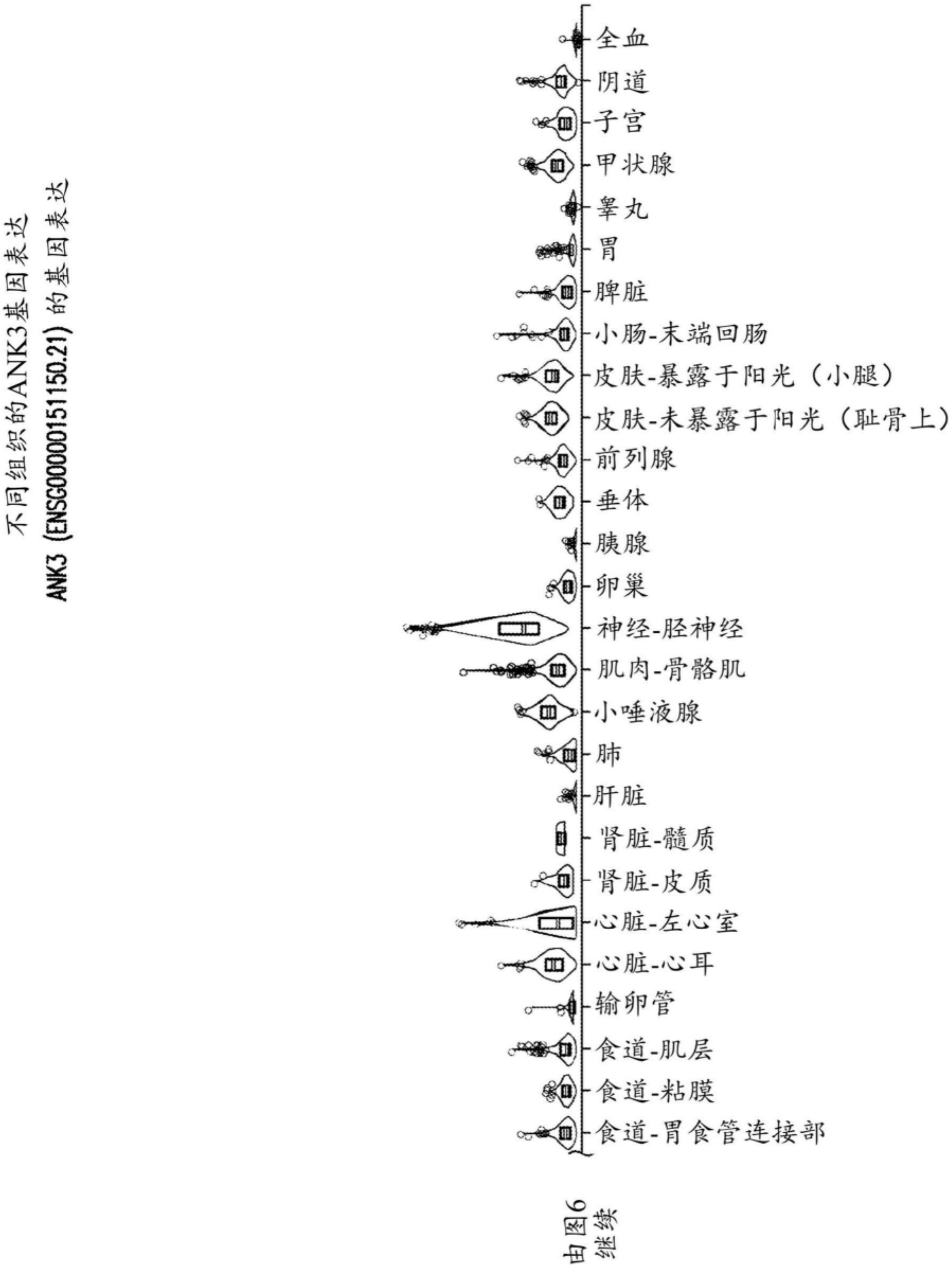

不同组织的ANK3基因表达
ANK3 (ENSG00000151150.21) 的基因表达
全血
阴道
子宫
甲状腺
睾丸
胃
脾脏
小肠-末端回肠
皮肤-暴露于阳光（小腿）
皮肤-未暴露于阳光（耻骨上）
前列腺
垂体
胰腺
卵巢
神经-胫神经
肌肉-骨骼肌
小唾液腺
肺
肝脏
肾脏-髓质
肾脏-皮质
心脏-左心室
心脏-心耳
输卵管
食道-肌层
食道-粘膜
食道-胃食管连接部
由图6
继续

图6续

*表2A

在第6周时相对于基线的MADRS总评分变化 - 排除
0.25 mg和0.5 mg剂量水平 阶段C具有MADRS的受试者

		DB104	SOC	治疗差异LS平均值（SE）或速率比	P值
	基线处受试者数量	176	182		
第 1 周	LS 平均值 - 多变量MMRM	-2.9 (0.79)	-2.9 (0.77)	-0.07 (0.57)	0.8995
	MADRS 应答率	9 (5.2)	4 (2.2)	2.30	0.1457
	MADRS 缓解率	6 (3.4)	4 (2.2)	1.53	0.4977
第 2 周	LS 平均值 - 多变量MMRM	-5.1 (0.83)	-4.7 (0.81)	-0.36 (0.67)	0.5895
	MADRS 应答率	20 (12.3)	14 (8.4)	1.46	0.2456
	MADRS 缓解率	15 (9.2)	9 (5.4)	1.71	0.1823
第 3 周	LS 平均值 - 多变量MMRM	-6.3 (0.85)	-5.6 (0.84)	-0.72 (0.73)	0.3228
	MADRS 应答率	39 (23.1)	22 (13.2)	1.75	0.0185
	MADRS 缓解率	17 (10.1)	12 (7.2)	1.40	0.3483
第 4 周	LS 平均值 - 多变量MMRM	-7.0 (0.89)	-6.7 (0.88)	-0.31 (0.82)	0.7092
	MADRS 应答率	40 (24.8)	33 (20.0)	1.24	0.2941
	MADRS 缓解率	28 (17.4)	20 (12.1)	1.43	0.1794

图7

第 5 周	LS 平均值 -多变量MMRM	-8.1 (0.91)	-6.7 (0.90)	-1.38 (0.86)	0.1091
	MADRS 应答率	50 (31.4)	36 (22.5)	1.40	0.0718
	MADRS 缓解率	41 (25.8)	27 (16.9)	1.53	0.0520
第 6 周	LS 平均值 -多变量MMRM	-8.2 (0.92)	-7.1 (0.91)	-1.11 (0.88)	0.2064
	MADRS 应答率	52 (31.9)	40 (24.8)	1.28	0.1590
	MADRS 缓解率	40 (24.5)	29 (18.0)	1.36	0.1513

注意：MMRM（混合模型重复测量）包括以下具有非结构化的协方差矩阵的固定因素：基线MADRS评分、访视、治疗、治疗和访视的相互作用、年龄、性别、种族、地区和研究；使用卡方检验测试应答（MADRS总评分降低≥50%）率和缓解（MADRS总评分≤10）率中的治疗差异。

图7(续)

* 表2B

在第6周时相对于基线的MADRS总评分变化 - 排除
0.25 mg和0.5 mg剂量水平 具有基因型GG的受试者

		DB104	**SOC**	治疗差异LS平均值（SE）或速率比	**P** 值
	基线处受试者数量	47	27		
第 1 周	LS 平均值 - 多变量MMRM	-4.0 (2.09)	-2.7 (1.99)	-1.24 (1.46)	0.3998
	MADRS 应答率	4 (8.5)	0		0.1191
	MADRS 缓解率	3 (6.4)	0		0.1802
第 2 周	LS 平均值 - 多变量MMRM	-5.6 (2.09)	-3.9 (1.99)	-1.72 (1.47)	0.2489
	MADRS 应答率	8 (17.8)	1 (4.0)	4.44	0.0989
	MADRS 缓解率	6 (13.3)	0		0.0562
第 3 周	LS 平均值 - 多变量MMRM	-9.3 (2.19)	-5.4 (2.16)	-3.94 (1.81)	0.0333
	MADRS 应答率	19 (43.2)	6 (25.0)	1.73	0.1373
	MADRS 缓解率	10 (22.7)	2 (8.3)	2.73	0.1368
第 4 周	LS 平均值 - 多变量MMRM	-10.2 (2.23)	-6.9 (2.22)	-3.30 (1.92)	0.0909
	MADRS 应答率	18 (42.9)	4 (15.4)	2.79	0.0186
	MADRS 缓解率	14 (33.3)	4 (15.4)	2.17	0.1030

图8

第 5 周	LS 平均值 - 多变量MMRM	-11.8 (2.24)	-6.6 (2.24)	-5.24 (1.95)	0.0090
	MADRS 应答率	22 (51.2)	6 (25.0)	2.05	0.0374
	MADRS 缓解率	22 (51.2)	4 (16.7)	3.07	0.0055
第 6 周	LS 平均值 - 多变量MMRM	-12.4 (2.27)	-7.7 (2.30)	-4.74 (2.06)	0.0246
	MADRS 应答率	26 (59.1)	8 (32.0)	1.85	0.0305
	MADRS 缓解率	19 (43.2)	5 (20.0)	2.16	0.0520

注意：MMRM（混合模型重复测量）包括以下具有非结构化的协方差矩阵的固定因素：基线MADRS评分、访视、治疗、治疗和访视的相互作用、年龄、性别、种族、地区和研究；使用卡方检验测试应答（MADRS总评分降低≥50%）率和缓解（MADRS总评分≤10）率中的治疗差异。

图8(续)

*表3A. 不同种族群（HAP Map）中的rs12217173基因型频率

群体	ssID	提交者	等位基因：频率（计数）		基因型：频率（计数）		
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)

图9

* 表3B. 不同种族群（1000个基因组）中的rs12217173基因型频率

群体	等位基因：频率（计数）		基因型：频率（计数）		
1000GENOMES: 阶段3：所有	**A: 0.641 (3210)**	**G: 0.359 (1798)**	**A|A: 0.421 (1055)**	**A|G: 0.439 (1100)**	**G|G: 0.139 (349)**
1000GENOMES: 阶段 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: 阶段 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: 阶段 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: 阶段 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: 阶段 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: 阶段 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: 阶段 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: 阶段 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: 阶段 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: 阶段 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: 阶段 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: 阶段 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: 阶段 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: 阶段 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)**

图10

<table>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:CDX</td><td>A: 0.575 (107)</td><td>G: 0.425 (79)</td><td>A|A: 0.312 (29)</td><td>A|G: 0.527 (49)</td><td>G|G: 0.161 (15)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:CHB</td><td>A: 0.534 (110)</td><td>G: 0.466 (96)</td><td>A|A: 0.282 (29)</td><td>A|G: 0.505 (52)</td><td>G|G: 0.214 (22)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:CHS</td><td>A: 0.533 (112)</td><td>G: 0.467 (98)</td><td>A|A: 0.276 (29)</td><td>A|G: 0.514 (54)</td><td>G|G: 0.210 (22)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:JPT</td><td>A: 0.582 (121)</td><td>G: 0.418 (87)</td><td>A|A: 0.356 (37)</td><td>A|G: 0.452 (47)</td><td>G|G: 0.192 (20)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:KHV</td><td>A: 0.626 (124)</td><td>G: 0.374 (74)</td><td>A|A: 0.364 (36)</td><td>A|G: 0.525 (52)</td><td>G|G: 0.111 (11)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:EUR</td><td>A: 0.556 (559)</td><td>G: 0.444 (447)</td><td>A|A: 0.292 (147)</td><td>A|G: 0.527 (265)</td><td>G|G: 0.181 (91)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:CEU</td><td>A: 0.556 (110)</td><td>G: 0.444 (88)</td><td>A|A: 0.283 (28)</td><td>A|G: 0.545 (54)</td><td>G|G: 0.172 (17)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:FIN</td><td>A: 0.606 (120)</td><td>G: 0.394 (78)</td><td>A|A: 0.343 (34)</td><td>A|G: 0.525 (52)</td><td>G|G: 0.131 (13)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:GBR</td><td>A: 0.522 (95)</td><td>G: 0.478 (87)</td><td>A|A: 0.209 (19)</td><td>A|G: 0.626 (57)</td><td>G|G: 0.165 (15)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:IBS</td><td>A: 0.579 (124)</td><td>G: 0.421 (90)</td><td>A|A: 0.336 (36)</td><td>A|G: 0.486 (52)</td><td>G|G: 0.178 (19)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:TSI</td><td>A: 0.514 (110)</td><td>G: 0486 (104)</td><td>A|A: 0.280 (30)</td><td>A|G: 0.467 (50)</td><td>G|G: 0.252 (27)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:SAS</td><td>A: 0.524 (512)</td><td>G: 0.476 (466)</td><td>A|A: 0.280 (137)</td><td>A|G: 0.487 (238)</td><td>G|G: 0.233 (114)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:BEB</td><td>A: 0.576 (99)</td><td>G: 0.424 (73)</td><td>A|A: 0.360 (31)</td><td>A|G: 0.430 (37)</td><td>G|G: 0.209 (18)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:GIH</td><td>A: 0.553 (114)</td><td>G: 0.447 (92)</td><td>A|A: 0.311 (32)</td><td>A|G: 0.485 (50)</td><td>G|G: 0.204 (21)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:ITU</td><td>A: 0.495 (101)</td><td>G: 0.505 (103)</td><td>A|A: 0.245 (25)</td><td>A|G: 0.500 (51)</td><td>G|G: 0.255 (26)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:PJL</td><td>A: 0.505 (97)</td><td>G: 0.495 (95)</td><td>A|A: 0.240 (23)</td><td>A|G: 0.531 (51)</td><td>G|G: 0.229 (22)</td></tr>
<tr><td>1000GENOMES: 阶段 3:STU</td><td>A: 0.495 (101)</td><td>G: 0.505 (103)</td><td>A|A: 0.255 (26)</td><td>A|G: 0.480 (49)</td><td>G|G: 0.265 (27)</td></tr>
</table>

图10(续)