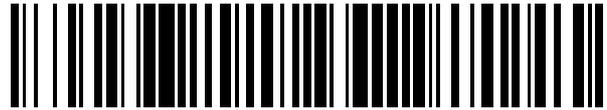


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 517**

21 Número de solicitud: 201230590

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68

(2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

20.04.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

23.10.2013

71 Solicitantes:

**GENETRACER BIOTECH S.L (50.0%)
Parque Científico Tecnológico de Cantabria,
Isabel Torres 11 A, Bajo
39011 Santander (Cantabria) ES y
UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CORTIJO BRINGAS, Carlos;
MEANA MARTÍNEZ, José Javier;
BALLESTEROS RODRÍGUEZ, Francisco Javier y
GARCÍA-ORAD CARLES, África**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **Método para predecir la seguridad de un tratamiento farmacológico**

57 Resumen:

Método para predecir la seguridad de un tratamiento farmacológico.

La presente invención se relaciona, en general, con métodos para predecir la seguridad de un tratamiento farmacológico a base de un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, basados en la determinación de al menos un alelo de uno o más de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035, o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, en una muestra biológica de un sujeto.

ES 2 426 517 A1

DESCRIPCIÓN

MÉTODO PARA PREDECIR LA SEGURIDAD DE UN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se relaciona, en general, con métodos para predecir la seguridad de un tratamiento farmacológico a base de un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, basados en la presencia de determinados polimorfismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La vareniclina es un compuesto derivado de la citisina que actúa como agonista parcial selectivo de los receptores colinérgicos nicotínicos que se une con gran afinidad y selectividad al subtipo $\alpha 4\beta 2$ de los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina.

- La vareniclina se emplea en el tratamiento de diversas enfermedades, entre las que se incluyen enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (tales como colitis ulcerosa, 15 pioderma gangrenoso y enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, distonía espasmódica, dolor crónico, dolor agudo, enfermedad celiaca, reservoritis, vasoconstricción, ansiedad, trastorno de pánico, depresión, trastorno bipolar, autismo, trastorno del sueño, desacomodación horaria (“*jet lag*”), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), disfunción 20 cognitiva, hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad, arritmia cardiaca, hipersecreción ácida gástrica, úlcera, feocromocitoma, parálisis supranuclear progresiva, adicción y dependencia química (nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiacepina, barbitúricos, opioides, cocaína), dolor de cabeza, migraña, ataque súbito, lesión cerebral traumática (TBI), trastorno 25 obsesivo-compulsivo, psicosis, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multiinfarto, decaimiento cognitivo asociado a edad, epilepsia, demencia senil de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno por déficit de atención (ADHD) y síndrome de Gilles de la Tourette.

- Uno de los usos más extendidos de la vareniclina es su empleo en el tratamiento 30 farmacológico dirigido al abandono del consumo de tabaco.

Es conocido que el tratamiento farmacológico con vareniclina puede dar lugar a diversos efectos adversos (Leung LK *et al.* 2011 BMC Clin Pharmacol 11:15; Ebbert O *et al.* 2010 Patient Prefer Adherence 4:355-362), entre los que se han descrito los siguientes: náuseas (suponen el efecto adverso más común), dolor de cabeza, vómitos, flatulencias, insomnio, sueños anormales y alteración en el sentido del gusto (disgeusia). También se han descrito trastornos neuropsíquicos asociados al tratamiento con vareniclina, tales como cambios de humor, irritabilidad, somnolencia, mala coordinación física, alucinaciones, reacciones paranoides, depresión y conductas suicidas.

10 La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA o “Food and Drug Administration”) norteamericana ha emitido varias recomendaciones para la salud pública relacionadas con el tratamiento a base de vareniclina. En el año 2008, la FDA solicitó la inclusión de una advertencia en los medicamentos a base de vareniclina relativa a la posibilidad de cambios de humor y de comportamiento en pacientes bajo tratamiento con ese fármaco. En el año
 15 2009, la FDA solicitó la inclusión de una advertencia relativa a la posibilidad de cambios de humor tales como hostilidad, agitación, depresión e ideas o acciones suicidas. En el comunicado de seguridad de la FDA de 2011 acerca de los medicamentos a base de vareniclina, se mantiene la advertencia acerca de los posibles eventos neuropsíquicos y, adicionalmente, se indica que los tratamientos para dejar de fumar basados en dichos
 20 productos conllevan un pequeño aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con enfermedad cardiovascular estable.

La aparición de efectos adversos en el sujeto bajo tratamiento farmacológico constituye una causa frecuente de abandono de dicho tratamiento. El cese del tratamiento farmacológico antes de su finalización tiene como consecuencia inmediata la pérdida parcial o completa de su efectividad ya que no se obtienen todos los beneficios que los medicamentos pueden proporcionar a los pacientes, y, además, conlleva un incremento del gasto sanitario. En los países desarrollados, la adherencia terapéutica (parte del comportamiento humano implicado en la salud y expresión de la responsabilidad de los individuos con su cuidado y
 25 mantenimiento) en pacientes que padecen enfermedades crónicas es tan solo del 50% aproximadamente, es decir, solo la mitad de los pacientes con padecimientos crónicos realizan correctamente el tratamiento indicado y necesario para el control de su enfermedad,

lo que pone en peligro la capacidad del sistema sanitario para lograr los objetivos relacionados con la salud de la población.

5 Análisis farmacogenéticos realizados en poblaciones de fumadores bajo tratamiento farmacológico con vareniclina para dejar de fumar muestran una relación entre la presencia de determinados polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo de medicamentos, receptores nicotínicos, o transportadores de vareniclina, entre otros, y el desarrollo de náuseas como consecuencia de dicho tratamiento a base de vareniclina (King DP *et al.* 2012 Neuropsychopharmacol 37:641-650; Swan GE *et al.* 2011 Pharmacogenomics J
10 doi:10.1038/tbj.2011.19; US2009176878A1).

A pesar de que la vareniclina se emplea en el tratamiento de diversas enfermedades, no se han realizado hasta la fecha estudios que permitan determinar la seguridad de los tratamientos farmacológicos a base de vareniclina, o bien que permitan identificar sujetos
15 para los cuales es adecuado un tratamiento farmacológico basado en vareniclina. Por ello, es necesario desarrollar metodologías que permitan, por un lado, determinar la probabilidad de que un sujeto presente efectos adversos en respuesta a un tratamiento farmacológico con vareniclina, u otro fármaco con similar mecanismo de acción, tal como otro fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, por ejemplo, citisina, dianiclina, etc., que
20 conlleve la retirada de dicho tratamiento o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicho tratamiento farmacológico, y, por otro lado, identificar sujetos para los cuales el tratamiento farmacológico basado en vareniclina, o en otro fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, sea seguro.

25 **COMPENDIO DE LA INVENCION**

Los autores de la presente invención han identificado unos polimorfismos de nucleótido único (SNPs) cuya presencia está relacionada con la seguridad de un tratamiento farmacológico basado en vareniclina (o en otro fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos). Los inventores han realizado un estudio para determinar el perfil
30 farmacogenómico de sujetos fumadores sometidos a tratamiento con vareniclina para dejar de fumar asociado con la seguridad de dicho tratamiento farmacológico y han evaluado los resultados obtenidos en términos de reducción de dosis o de suspensión de tratamiento

farmacológico por aparición de efectos adversos. Brevemente, se genotiparon 384 SNPs en un total de 807 sujetos, de los cuales 479 habían recibido, o estaban recibiendo, tratamiento farmacológico con vareniclina, y se estudió la asociación de los genotipos con la aparición de efectos adversos en respuesta a dicho fármaco, encontrándose que los alelos de determinados SNPs, concretamente de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, 5 rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 o rs1183035, o cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, estaban significativamente asociados. Este hallazgo abre la puerta a unos nuevos predictores genéticos útiles en la predicción de la aparición de efectos adversos en respuesta a un tratamiento farmacológico basado en 10 vareniclina o fármacos con similar mecanismo de acción (agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos) tales como, por ejemplo, citisina y dianiclina entre otros. Basándose en estos hallazgos, los inventores han desarrollado los métodos de la presente invención. La información proporcionada por dichos métodos puede ser utilizada eficientemente por el especialista en el diseño de medicina personalizada dirigida al tratamiento de patologías 15 susceptibles de ser tratadas con fármacos agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos, por ejemplo, al tratamiento de la adicción al tabaco.

Los aspectos inventivos de la presente invención se mencionan en las reivindicaciones.

20 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La **Figura 1** muestra las curvas ROC correspondientes a los modelos univariados en relación con el SNP rs7930792.

25 La **Figura 2** muestra las curvas ROC correspondientes a los modelos univariados en relación con el SNP rs12423809.

La **Figura 3** muestra las curvas ROC correspondientes a los modelos univariados en relación con el SNP rs4251417.

30 La **Figura 4** muestra las curvas ROC correspondientes a los modelos univariados en relación con el SNP rs7146.

La **Figura 5** muestra las curvas ROC correspondientes a los modelos univariados en relación con el SNP rs477292.

5 La **Figura 6** muestra las curvas ROC correspondientes a los modelos univariados en relación con el SNP rs495491.

La **Figura 7** muestra las curvas ROC correspondientes a los modelos univariados en relación con el SNP rs3778151.

10 La **Figura 8** muestra las curvas ROC correspondientes a los modelos univariados en relación con el SNP rs9479757.

La **Figura 9** muestra las curvas ROC correspondientes a los modelos univariados en relación con el SNP rs763132.

15

La **Figura 10** muestra las curvas ROC correspondientes a los modelos univariados en relación con el SNP rs4474069.

20 La **Figura 11** muestra las curvas ROC correspondientes a los modelos univariados en relación con el SNP rs1183035.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 Los autores de la presente invención han identificado unos alelos de SNPs cuya presencia está relacionada con una mayor o menor probabilidad de aparición de efectos adversos en respuesta a un tratamiento farmacológico basado en vareniclina o fármacos con similar mecanismo de acción como por ejemplo citisina y dianiclina entre otros. Basándose en ese hallazgo, se han desarrollado los métodos de la presente invención los cuales se describen a continuación en detalle.

30 Para evitar dudas, los métodos de la invención se llevan a cabo con una muestra que previamente es retirada del sujeto. Los kits de la invención, descritos a continuación, pueden incluir medios para extraer la muestra del sujeto.

Definiciones

Las siguientes definiciones se presentan para ilustrar y definir el sentido y alcance de
5 distintos términos y expresiones utilizadas para describir la propia invención.

En la presente invención, se emplean indistintamente los términos “abandono” o “cese”, en
relación con el consumo de tabaco, para hacer referencia a la abstinencia, terminación o
finalización, del consumo de tabaco. El abandono del consumo de tabaco puede ser (i)
10 completo, cuando se produce una total ausencia de consumo de cualquier tipo o forma de
producto de tabaco desde el momento en el que se decide abandonar su consumo, (ii)
continuado, cuando el sujeto que abandona el consumo de tabaco tiene recaídas, continuas o
puntuales, durante los 15 días posteriores a la fecha en la que decide cesar o abandonar el
consumo de tabaco, o (iii) puntual, cuando el sujeto abandona el consumo de tabaco durante
15 un periodo de tiempo variable aunque corto, en general, de unas semanas o meses.
Ventajosamente, el cese del consumo de tabaco es un cese completo. En la práctica clínica,
la declaración verbal de cese de consumo de tabaco, cuando éste es inhalado (fumado),
puede ser validada mediante la determinación de los niveles de monóxido de carbono (CO)
en aire espirado, siendo la cooximetría la técnica más habitual para dicha determinación.
20 Niveles de 10 ó más ppm de CO en el aire espirado corresponden a sujetos fumadores.
Niveles de 6 a 10 ppm a fumadores esporádicos, y cifras por debajo de 6 ppm a no
fumadores.

La expresión “adicción al tabaco” o “dependencia del tabaco”, tal como aquí se utiliza, hace
25 referencia al abuso del consumo de tabaco, provocando que el consumidor de tabaco sufra
una dependencia física y psicológica que genera un síndrome de abstinencia. El tabaco tiene
poder adictivo debido principalmente a la nicotina, la cual también tiene efectos
antidepresivos y de alivio sintomático de la ansiedad. El término “tabaquismo” se utiliza, en
ocasiones, como sinónimo de “adicción al tabaco”; no obstante, el término “tabaquismo”
30 también se emplea en relación con una intoxicación crónica que se produce por el abuso del
tabaco y agrupa los efectos del consumo reiterado del tabaco y de la adicción desarrollada.
La adicción al tabaco constituye un factor de riesgo de enfermedades respiratorias y

cardiovasculares, y es especialmente perjudicial durante el embarazo. El tabaquismo está relacionado con la aparición de un alto número de enfermedades, entre ellas varios tipos de cáncer, siendo el más frecuente el de pulmón. Además, el tabaco no sólo perjudica a los fumadores activos, sino también a los que respiran el mismo aire (fumadores pasivos).

5

El término “agonista” se refiere a un compuesto capaz de generar una respuesta en una célula tras unirse a un receptor celular. El compuesto agonista se une a un receptor y tiene un efecto intrínseco y, por tanto, aumenta la actividad basal de un receptor cuando entra en contacto con el receptor. Por otro lado, el término “antagonista” se refiere a un compuesto que al unirse a un receptor celular bloquea la activación de dicho receptor celular por parte del agonista. El compuesto antagonista compite con el compuesto agonista por unirse a un receptor, bloqueando de ese modo la acción del agonista en el receptor. Sin embargo, un antagonista (también conocido como antagonista “neutro”) no tiene ningún efecto sobre la actividad constitutiva del receptor. Los antagonistas median sus efectos mediante la unión al sitio activo o a los sitios alostéricos en los receptores, o pueden interaccionar en sitios de unión únicos que normalmente no están implicados en la regulación biológica de la actividad del receptor. La actividad antagonista puede ser reversible o irreversible dependiendo de la longevidad del complejo antagonista-receptor, que, a su vez, depende de la naturaleza de la unión antagonista-receptor. Asimismo, los agonistas pueden ser parciales o completos. Un “agonista parcial” se define como un compuesto que tiene afinidad por un receptor, pero a diferencia de un agonista completo, provocará sólo un pequeño grado de la respuesta farmacológica peculiar para la naturaleza del receptor implicado, incluso si una alta proporción de receptores están ocupados por el compuesto.

25 El término “alelo”, tal como aquí se utiliza, se refiere a una, dos o más formas de un gen, locus o polimorfismo genético. A veces, los diferentes alelos pueden dar lugar a diferentes fenotipos; sin embargo, otras veces, los diferentes alelos tendrán el mismo resultado en la expresión de un gen. La mayoría de los organismos multicelulares tienen dos juegos de cromosomas, es decir, que son diploides. Estos cromosomas se denominan cromosomas homólogos. Los organismos diploides tienen una copia de cada gen (y un alelo) en cada cromosoma. Si ambos alelos son iguales, son homocigotos. Si los alelos son diferentes, son heterocigotos.

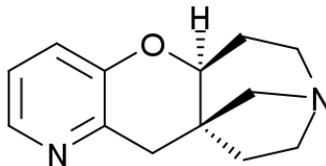
30

principal, que es aquella que al aspirar una calada pasa por el interior del cigarrillo hasta alcanzar los pulmones del fumador activo; y (ii) la segunda, o corriente secundaria, que es la que se desprende al ambiente desde el extremo incandescente del cigarrillo y que puede ser inhalada por un sujeto que respira en ese entorno contaminado, siendo dicho sujeto el
5 fumador pasivo. Al inhalar el humo del tabaco, el fumador promedio consume entre 1 y 2 mg de nicotina por cigarrillo. Cuando el tabaco se fuma, la nicotina llega rápidamente a sus niveles máximos en el torrente sanguíneo y penetra en el cerebro.

Aunque fumar cigarrillos es la forma más habitual y popular de consumo de tabaco, en la
10 presente invención también se contemplan otras formas de consumo de tabaco sin humo, tales como, por ejemplo, el consumo de tabaco en polvo o rapé y el consumo de tabaco para mascar, que suponen formas de consumo de tabaco mediante masticado, chupado, esnifado, etc. Estos productos de tabaco sin humo también contienen nicotina. En el caso de no inhalar el humo, por ejemplo, al fumar pipas o cigarros, o al consumir tabaco sin humo, la nicotina
15 se absorbe a través de las membranas de las mucosas y alcanza los niveles máximos en la sangre y en el cerebro más lentamente.

Otra forma de consumo de tabaco, cuya predicción de éxito o fracaso de cese de consumo en sujetos sometidos a tratamiento con vareniclina también cae dentro de los objetivos de los
20 métodos proporcionados por la presente invención, viene dada por los cigarrillos electrónicos. Los “cigarrillos electrónicos” (“e-Cig”) son aparatos que vaporizan la sustancia contenida en los cartuchos, provocando la expulsión de vapor que imita al humo en el cigarrillo tradicional y consiguiendo en el usuario un efecto similar. La boquilla del aparato contiene un cartucho recambiable o recargable lleno de líquido. Las principales sustancias de
25 dicho líquido son propilenglicol y/o glicerina vegetal, nicotina en diferentes dosis de modo opcional (entre 0 y 36 mg/ml en general), sabores y aromas opcionales.

El término “dianiclina” se refiere al compuesto (5aS,8S,10aR)-5a,6,9,10-tetrahidro,7H,11H-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]azepina y tiene como fórmula:



La dianiclina se encuadra dentro del grupo de los fármacos agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos y es un compuesto que tiene afinidad por el subtipo $\alpha 4\beta 2$ de los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina.

5

La expresión “dosis terapéutica habitual” de un fármaco, en el contexto de la presente invención, se refiere a la dosis terapéutica de un fármaco, en este caso, un fármaco agonista de un receptor colinérgico nicotínico, administrada habitualmente. La dosis terapéutica de un fármaco es la dosis (o cantidad de fármaco que se administra para lograr eficazmente un efecto determinado) comprendida entre la dosis mínima (dosis pequeña y punto en el que el fármaco empieza a producir un efecto farmacológico evidente) y la dosis máxima (la mayor cantidad de fármaco que puede ser tolerada por un sujeto sin provocar efectos tóxicos).

En el caso de una terapia basada en vareniclina, la dosis terapéutica habitual para dejar de fumar es la siguiente:

15

- semana 1: 0,5 miligramos (mg) una vez al día durante los días 1 a 3 de tratamiento y 0,5 mg dos veces al día durante los días 4 a 7 de tratamiento;
- semana 2: 1 mg dos veces al día durante los días 8 a 14 de tratamiento;
- semanas 3 a 12: 1 mg dos veces al día a partir del día 15 de tratamiento y hasta el final del tratamiento.

20

Asimismo, la dosis terapéutica habitual de vareniclina para reducir o abandonar el consumo de alcohol por parte de personas que consumen alcohol regularmente, por ejemplo, una media de al menos 15 bebidas alcohólicas (12 g etanol/bebida) por semana u hombres que consumen una media de al menos 20 bebidas alcohólicas (12 g etanol/bebida) por semana, o para tratar el alcoholismo o la dependencia del alcohol, es igual o similar a la dosis terapéutica habitual de vareniclina mencionada previamente en relación con su empleo para

25

dejar de fumar [http://clinicalstudies.info.nih.gov/cgi/detail.cgi?A_2008-AA-0137.html;
<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Varenicline+to+Reduce+Alcohol+Consumption>].

En el caso de una terapia basada en citisina, la dosis terapéutica habitual para dejar de fumar
5 es la siguiente [<http://www.tabex.net/>]:

- primeros 3 días: 1,5 mg, seis veces al día (cada 2 horas), acompañado de una
reducción paralela en el número de cigarrillos fumados [si el resultado al cabo de
los 3 primeros días de tratamiento fuera insatisfactorio, el tratamiento se suspende;
si fuera satisfactorio, el tratamiento habitual sigue el protocolo que se indica a
10 continuación];
- del día 4 al día 12: 1,5 mg, cinco veces al día (cada 2,5 horas);
- del día 13 al día 16: 1,5 mg, cuatro veces al día (cada 3 horas);
- del día 17 al día 20: 1,5 mg, tres veces al día (cada 5 horas); y
- del día 21 al día 25: 1,5 mg, una o dos veces al día.

15 En el caso de una terapia basada en dianiclina, la dosis terapéutica habitual para dejar de fumar puede ser de 40 mg, dos veces al día [<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00356967>;
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001099-20].

20 El término “efectos adversos”, tal como aquí se utiliza, se refiere, en general, a las consecuencias adversas del uso de un medicamento o de una terapia, e incluye los síntomas indeseables previstos que pueden presentar los sujetos ante la prescripción de un determinado medicamento o terapia; los efectos adversos pueden producirse con las mismas
25 dosis a las que se produce el efecto terapéutico, o a dosis inadecuadas o incorrectas. En este sentido, el término “efecto adverso” es equivalente a una reacción adversa a medicamentos (RAM), definida como “cualquier reacción (o respuesta a un medicamento) nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas” (WHO Chronicle, 1973,
30 27:476-480). En general, las RAM pueden clasificarse en reacciones predecibles, que representan el 80% aproximadamente de los efectos adversos, son dependientes de dosis y están relacionadas con acciones farmacológicas del medicamento (sobredosis, efecto

colateral, efecto secundario e interacción con otros fármacos), y en reacciones impredecibles, que son independientes de la dosis, no están relacionadas con las acciones farmacológicas del medicamento y están ligadas a factores dependientes del paciente, ya que suelen ocurrir en sujetos con sensibilidad inmunológica o susceptibles por diferencias genéticas. Los efectos adversos derivados de un tratamiento farmacológico pueden ser “muy frecuentes”, cuando pueden afectar a, al menos, 1 sujeto de cada 10; “frecuentes”, cuando pueden afectar a, al menos, 1 sujeto de cada 100; “poco frecuentes”, cuando pueden afectar a, al menos, 1 sujeto de cada 1.000); y “raros”, cuando pueden afectar a menos de 1 sujeto de cada 1.000.

10 Durante el desarrollo previo a la comercialización de vareniclina, más de 4.500 sujetos estuvieron expuestos a vareniclina, y, de ellos, más de 450 recibieron tratamiento durante al menos 24 semanas, y, aproximadamente 100 de dichos sujetos recibieron tratamiento durante 1 año. La mayoría de los participantes de los estudios fueron tratados durante 12 semanas o menos. En los estudios de fase II y III controlados con placebo, la tasa de abandono del tratamiento a causa de efectos adversos en los pacientes tratados con 1 mg de vareniclina dos veces al día fue del 12% (sujetos tratados con vareniclina) y del 10% (sujetos tratados con placebo) en los estudios de 3 meses de tratamiento. En este grupo, las tasas de abandono a causa de los efectos adversos más comunes entre los pacientes tratados con vareniclina fueron las siguientes: náuseas (3%) [0,5% en pacientes tratados con placebo]; cefalea (0,6%) [0,9% en pacientes tratados con placebo]; insomnio (1,2%) [1,1% en pacientes tratados con placebo]; y alteraciones del sueño (0,3%) [0,2% en pacientes tratados con placebo]. Los eventos adversos se categorizaron de acuerdo con el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [“Medical Dictionary for Regulatory Activities”], MedDRA, versión 7.1.

25

La ficha técnica del medicamento Champix®, que contiene vareniclina como principio activo, publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios incluye una lista de los efectos adversos emergentes del tratamiento informados por los pacientes tratados con vareniclina durante los estudios clínicos; entre dichos efectos adversos se indican:

30

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS Y DEL SISTEMA LINFÁTICO: Poco frecuentes: anemia, linfadenopatía. Raros: leucocitosis, trombocitopenia, esplenomegalia.

5 TRASTORNOS CARDÍACOS: Poco frecuentes: angina de pecho, arritmia, bradicardia, extrasístoles ventriculares, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia. Raros: fibrilación auricular, aleteo cardíaco, arteriopatía coronaria, cardiopatía pulmonar, síndrome coronario agudo.

TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO: Poco frecuentes: acúfenos, vértigo. Raros: sordera, enfermedad de Meniere.

10 TRASTORNOS ENDOCRINOS: Poco frecuentes: trastornos tiroideos.

TRASTORNOS OCULARES: Poco frecuentes: conjuntivitis, sequedad ocular, irritación ocular, visión borrosa, alteraciones visuales, dolor ocular. Raros: ambliopía nocturna adquirida, ceguera transitoria, catarata subcapsular, trastornos vasculares oculares, fotofobia, moscas volantes.

15 TRASTORNOS GASTROINTESTINALES: Frecuentes: diarrea, gingivitis. Poco frecuentes: disfagia, enterocolitis, eructos, gastritis, hemorragia gastrointestinal, úlceras orales, esofagitis. Raros: úlcera gástrica, obstrucción intestinal, pancreatitis aguda.

20 TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN: Frecuentes: dolor de pecho, síndrome pseudogripal, edema, sed. Poco frecuentes: malestar de pecho, escalofríos, pirexia.

TRASTORNOS HEPATOBILIARES: Poco frecuentes: trastornos de la vesícula biliar.

25 TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNE: Poco frecuentes: hipersensibilidad. Raros: hipersensibilidad al fármaco.

INVESTIGACIONES: Frecuentes: anomalías en el hepatograma, aumento de peso. Poco frecuentes: anomalías electrocardiográficas, aumento de las enzimas musculares, anomalías en los análisis de orina.

30 TRASTORNOS METABÓLICOS Y NUTRICIONALES: Poco frecuentes: diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipopotasemia. Raros: hiperpotasemia, hipoglucemia.

TRASTORNOS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO Y DEL TEJIDO CONECTIVO: Frecuentes: artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, dolor del músculo esquelético, mialgia. Poco frecuentes: artritis, osteoporosis. Raros: miositis.

5 TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO: Frecuentes: alteraciones de la atención, mareo, alteraciones sensoriales. Poco frecuentes: amnesia, migraña, parosmia, hiperactividad motora, síndrome de piernas inquietas, temblor. Raros: alteraciones del equilibrio, accidente cerebrovascular, convulsión, disartria, parálisis facial, deterioro mental, esclerosis múltiple, nistagmo, deterioro de las habilidades psicomotoras, ataque isquémico transitorio, defecto del campo visual.

10 TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS: Frecuentes: ansiedad, depresión, trastornos emocionales, irritabilidad, inquietud. Poco frecuentes: agresión, agitación, desorientación, disociación, reducción de la libido, cambios de humor, anomalías del pensamiento. Raros: bradifrenia, euforia, alucinaciones, trastornos psicóticos, ideación suicida.

15 TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS: Frecuentes: poliuria. Poco frecuentes: nefrolitiasis, nocturia, anomalías urinarias, síndrome uretral. Raros: insuficiencia renal aguda, retención urinaria.

TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y MAMARIOS: Frecuentes: Trastornos menstruales. Poco frecuentes: disfunción eréctil. Raros: disfunción sexual.

20 TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS: Frecuentes: epistaxis, trastornos respiratorios. Poco frecuentes: asma. Raros: Pleuresía, embolia pulmonar.

25 TRASTORNOS DEL TEJIDO CUTÁNEO Y SUBCUTÁNEO: Frecuentes: hiperhidrosis. Poco frecuentes: Acné, dermatitis, sequedad de piel, eczema, eritema, psoriasis, urticaria. Raros: reacción de fotosensibilidad.

TRASTORNOS VASCULARES: Frecuentes: sofocos, hipertensión. Poco frecuentes: hipotensión, isquemia periférica, trombosis.

En relación con el tratamiento farmacológico basado en vareniclina se han descrito:

30 - efectos adversos muy frecuentes, tales como dolor de cabeza, dificultad para dormir, sueños anormales y náuseas;

- efectos adversos frecuentes, tales como aumento de apetito, cambios en el sentido del gusto, sequedad de boca, sueño, cansancio, mareos, vómitos, estreñimiento, diarrea, sensación de estar hinchado, molestias estomacales, indigestión y flatulencia;
- efectos adversos poco frecuentes, tales como infección de bronquios, malestar o dolor, sinusitis, fiebre, sensación de frío, sensación de debilidad o malestar, infección por virus, falta de aliento, tos, ronquera, dolor e irritación de garganta, senos nasales congestionados, rinorrea, ronquido, pérdida del apetito, sensación de sed, aumento de peso, depresión, ansiedad, alucinaciones, sensación de pánico, dificultad para pensar, cambios de humor, temblor, dificultades en la coordinación, dificultades en el habla, menos sensibilidad en el tacto, tensión muscular aumentada, inquietud, alteraciones en el ritmo cardíaco, aumento de la presión sanguínea, aumento del ritmo cardíaco, alteraciones de la vista, decoloración del globo ocular, dolor ocular, pupilas dilatadas, miopía, sensibilidad a la luz, ojos llorosos, zumbido en los oídos, sangre en el vómito, estómago irritado y acidez, dolor abdominal, heces anormales, sangre roja en las heces, eructos, úlceras de boca, dolor en las encías, lengua ennegrecida, erupción cutánea, quistes, infección por hongos, enrojecimiento de la piel, picor, acné, aumento de la sudoración, dolor de la pared torácica y costillas, articulaciones entumecidas, espasmos musculares, glucosa en la orina, volumen y frecuencia de orina aumentados, flujo menstrual aumentado, secreción vaginal y cambios en el impulso y capacidad sexual; y
- efectos adversos raros, tales como ictus.

Otros efectos adversos relacionados con el tratamiento farmacológico con vareniclina de los que se desconoce la frecuencia incluyen ataque al corazón, cambios en la forma de pensar o en el comportamiento (como comportamiento agresivo y anormal), pensamientos suicidas, reacciones alérgicas graves incluyendo angioedema (hinchazón de cara, boca o garganta) y reacciones cutáneas graves incluyendo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson (ampollas en la piel, boca y alrededor de los ojos y genitales).

Los principales efectos adversos en función de la frecuencia de su aparición y que pueden llevar a la retirada de la terapia basada en vareniclina (o en otro fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos) o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del

fármaco utilizado en dicha terapia se seleccionan del grupo formado por insomnio, agitación nocturna, somnolencia, sueños vívidos, cefaleas, mareos, inquietud, tensión nerviosa, síntomas depresivos, pesadez de estómago, distensión abdominal, meteorismo, flatulencias, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, aftas, rash cutáneo, cansancio,
5 dolores generalizados y combinaciones de los mismos.

El término “fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos” se entiende como aquel fármaco con capacidad para, tras la interacción con alguna de las subunidades del receptor colinérgico nicotínico, modificar procesos de respuesta celular y generar una
10 respuesta biológica (Florez *et al.*, Farmacología Humana, 4ª Edición, Masson, Barcelona, 2003). Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichos fármacos incluyen citisina, daniiclina y vareniclina, entre otros.

El término “muestra biológica”, tal como aquí se utiliza, incluye cualquier material biológico
15 que se puede obtener de un sujeto, susceptible de conservación y que pueda albergar información sobre la dotación genética característica del sujeto. La muestra de la invención puede ser de tipo celular, tisular o fluida. En una realización particular de la invención, la muestra es de sangre y/o de saliva.

20 El término “nicotina”, tal como aquí se utiliza, se refiere a un compuesto alcaloide que se encuentra en la planta del tabaco, responsable de los efectos psicoactivos y adictivos del tabaco. Aunque se han identificado cerca de 5.000 compuestos químicos en las distintas fases (gaseosa, sólida o de partículas) del humo del tabaco, su contenido en nicotina es lo que convierte al tabaco en adictivo. Se considera que la nicotina es la responsable tanto de la
25 adicción al tabaco como del mantenimiento del hábito tabáquico. A modo de ejemplo, al inhalar el humo del tabaco, la nicotina se absorbe rápidamente tanto en la mucosa oral como en los pulmones, desde donde pasa al aparato circulatorio distribuyéndose por todo el organismo, y, en 7-10 segundos, la nicotina llega al cerebro, donde se une a los receptores nicotínicos produciendo un efecto estimulante y/o sedante, placentero y gratificante, que
30 desencadena la aparición de dependencia al tabaco (dependencia farmacológica o física). En general, el fumador adapta su patrón de inhalación de nicotina en cuanto a frecuencia, profundidad de las inhalaciones y tiempo de retención del humo, en función de sus propias

características y del efecto que pretenda provocarse en cada circunstancia. Estas variaciones del patrón de fumar producen distintas concentraciones de nicotina en sangre que rinden diferentes niveles de oferta de nicotina al organismo y diferentes efectos en su acción. Cuando el fumador deja de fumar durante un tiempo comienza a tener una serie de síntomas que son lo que causa el síndrome de abstinencia. Además de esta dependencia farmacológica o física, la nicotina también ocasiona una dependencia psicológica y social que depende fundamentalmente de la configuración de la personalidad de cada fumador. La nicotina produce una serie de efectos en el organismo entre los que destacan incremento de la tensión arterial, incremento de la frecuencia cardiaca o taquicardia, incremento de la glucemia e incremento del movimiento intestinal.

Los polimorfismos genéticos más comunes son los SNPs y las variaciones en el número de copias (VNCs). Tal como aquí se utiliza, el término “polimorfismo” se refiere a sustituciones de un único nucleótido por otro y que se observan en la población general en una frecuencia mayor que el 1%. En un caso concreto, cuando dicha variación en la secuencia de nucleótidos se produce en un solo nucleótido (A, C, T o G), se conoce como “SNP” (del inglés “single nucleotide polymorphism” o “polimorfismo de un sólo nucleótido”).

Los SNPs representan una de las formas más comunes de variación genética, en donde cada versión de la secuencia con respecto al sitio polimórfico es referida como un alelo del sitio polimórfico. Los SNPs se producen a lo largo de todo el genoma, tanto en regiones extragénicas como en regiones codificantes o sus secuencias reguladoras. El cambio de un solo nucleótido puede causar: 1) la sustitución de un aminoácido, si está en una secuencia exónica, y variar la eficacia de la función de la proteína; 2) modificar la cantidad de la proteína, si el SNP está en una región reguladora; ó 3) cambiar la estructura de la proteína, si el cambio está en una zona de splicing.

Las mutaciones se pueden utilizar como herramientas diagnósticas y/o pronósticas para la identificación de sujetos con predisposición a una enfermedad o a una rápida evolución de la enfermedad, genotipando al sujeto que padece la enfermedad y facilitando el desarrollo de medicamentos basado en el conocimiento generado sobre el papel de las proteínas en el proceso de patogénesis. Asimismo, los SNPs también se pueden utilizar como herramientas

diagnósticas y/o pronósticas para la identificación de sujetos que respondan bien (o que no respondan) o que presenten efectos adversos a una terapia concreta o a un tratamiento farmacológico determinado ya que las diferencias interindividuales heredadas en la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos se deben a variantes genéticas que afectan a la función o expresión génica; estos polimorfismos afectan a enzimas metabolizadoras de fármacos, transportadores y dianas de fármacos y pueden tener una gran influencia en la eficacia y seguridad de una terapia o tratamiento farmacológico determinados.

10 En algunas realizaciones de la presente invención, los marcadores genéticos utilizados en la invención son alelos específicos en “sitios polimórficos” asociados con la seguridad de un tratamiento farmacológico a base de un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos. Una posición nucleotídica en el genoma en la que es posible más de una secuencia en una población, se conoce como un “sitio polimórfico”. Cuando un sitio

15 polimórfico es de un solo nucleótido de longitud, el sitio comúnmente se llama SNP, tal como se mencionó anteriormente, por ejemplo, si en una localización cromosómica particular, un miembro de una población tiene una adenina (A) y otro miembro de la población tiene una timina (T) en la misma posición, entonces esta posición es un sitio polimórfico y, más concretamente, el sitio polimórfico es un SNP. Cada versión de la

20 secuencia con respecto al sitio polimórfico se conoce como un alelo del sitio polimórfico. Así, en el ejemplo anterior, el SNP permite tanto un alelo A como un alelo T. Estos alelos son “variantes alélicas”. Variantes de la secuencia de nucleótidos, ya sea en regiones codificantes o no codificantes, pueden dar lugar a cambios en la secuencia del polipéptido codificado, lo que afecta a las propiedades de los mismos (alteración de la actividad, alteración de la distribución, estabilidad alterada, etc.). Por otra parte, las variantes de la

25 secuencia de nucleótidos, ya sean en regiones codificantes o no codificantes, pueden dar lugar a cambios que afectan a la transcripción de un gen o de la traducción de su ARN mensajero. En todos los casos, las alteraciones pueden ser cualitativas, cuantitativas, o ambas.

30

El término “probabilidad”, tal como aquí se utiliza, mide la frecuencia con la que se obtiene un resultado (o conjunto de resultados) al llevar a cabo un experimento aleatorio, del que se

conocen todos los resultados posibles, bajo condiciones suficientemente estables. Dicho término “probabilidad”, en relación con la seguridad de un tratamiento farmacológico basado en un agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, tal como aquí se utiliza, se refiere a la propensión, o probabilidad real, de un sujeto de desarrollar efectos adversos en respuesta a dicho tratamiento farmacológico que pueden conducir a la retirada de dicho tratamiento o a una reducción de la dosis habitual del fármaco utilizado en dicho tratamiento farmacológico. Los efectos adversos pueden aparecer bien al iniciar el tratamiento farmacológico o más tarde, por ejemplo, al cabo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más días (incluso semanas o meses) después de haber iniciado el tratamiento farmacológico. La probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a un tratamiento farmacológico basado en un agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, que puedan conducir a la retirada de dicho tratamiento o a una reducción de la dosis habitual del fármaco utilizado en dicho tratamiento, puede ser “alta” o “baja”. Como entenderán los técnicos en la materia, la probabilidad no tiene por qué ser del 100% para todos los sujetos evaluados, aunque preferentemente debería ser así. Dicho término, sin embargo, requiere que una parte estadísticamente significativa de los sujetos que siguen un tratamiento farmacológico basado en un agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos puedan ser identificados como sujetos que tienen una probabilidad alta de obtener un resultado determinado, en concreto, desarrollar efectos adversos. Si un sujeto es estadísticamente significativo o no, puede ser determinado sin grandes complicaciones, por un técnico en la materia, utilizando distintas herramientas conocidas de evaluación estadística, por ejemplo, mediante la determinación de intervalos de confianza, la determinación del valor de p, el test de Student, el test de Mann-Whitney, etc. Información adicional sobre estas herramientas estadísticas pueden encontrarse en Dowdy y Wearden, *Statistics for Research*. John Wiley & Sons, New York 1983. Los intervalos de confianza preferidos son de al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, o al menos 95%. Los valores de p son, preferentemente, 0,1, 0,05, 0,02, 0,01 ó inferiores.

El término “sujeto”, tal como aquí se utiliza, se refiere a un ser humano, de sexo femenino o masculino, y de cualquier raza o edad. En una realización particular, el sujeto es un consumidor activo de tabaco, es decir, consume tabaco de forma habitual o de forma esporádica; en una realización más concreta, dicho sujeto es un fumador activo. Aunque no

5 existe unanimidad acerca de quiénes deberían ser considerados fumadores leves, moderados o severos, ni del límite exacto que separa el fumador habitual del esporádico, a modo de ejemplo, un fumador de más de 20 cigarrillos al día podría ser considerado un fumador “severo”, un fumador de entre 10 y 20 cigarrillos al día podría ser considerado un fumador “moderado”, y un fumador de menos de 10 cigarrillos al día podría ser considerado un fumador “leve”. Asimismo, aunque no se ha establecido el tiempo necesario para considerar a un fumador como “ex-fumador”, lo más habitual es considerar el plazo de un año de cese o abandono completo de consumo de tabaco. Por otra parte, se consideran “no fumadores” aquellos sujetos que no han tenido una exposición al tabaco de forma activa ni mantenida.

10

El término “tabaco”, tal como aquí se utiliza, se refiere a un producto procesado a partir de las hojas de varias plantas del género *Nicotiana*, entre ellas *N. tabacum*, *N. petunoides*, *N. rustica* y *N. polidiclia*. La especie *N. tabacum* puede clasificarse en cuatro variedades, *havanensis*, *brasiliensis*, *virginica* y *purpurea*, que son el origen de las distintas variedades usadas en la comercialización del tabaco. Los productos a base de tabaco a los que se dirigen los métodos de la invención relacionados con la predicción de éxito o fracaso de cese de consumo en sujetos sometidos a tratamiento con vareniclina incluyen aquellos productos que están hechos total o parcialmente de tabaco, contienen nicotina, y cuyo consumo se produce, por ejemplo, al fumarlos, chuparlos, masticarlos o esnifarlos. A modo ilustrativo, no limitativo, el tabaco puede presentarse en forma de cigarros [(también denominados cigarrillos, pitillos, etc.) que pueden ser emboquillados o sin filtro, rubios o negros, “lights”, “semi-lights” o enteros], puros, tabaco para liar, tabaco para fumar en pipa, tabaco en polvo o rapé, etc.

15

20

El término “terapia” o “tratamiento”, tal como aquí se utiliza, hace referencia al conjunto de medios de cualquier clase, higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o físicos, cuya finalidad es la prevención y/o curación o alivio de una enfermedad o patología o de sus síntomas. En un caso concreto, dicho tratamiento es un tratamiento farmacológico, es decir, un tratamiento que comprende la administración de un fármaco a un sujeto para prevenir, aliviar y/o curar una enfermedad o para aliviar, reducir o eliminar uno o más síntomas asociados a dicha enfermedad. En el contexto de la presente invención, el tratamiento aplicado al sujeto es un tratamiento de tipo farmacológico basado en un fármaco agonista de los receptores

25

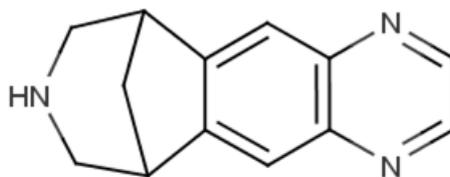
30

colinérgicos nicotínicos y está dirigido a tratar una patología o enfermedad susceptible de ser tratada con dicho fármaco. En una realización particular, dicho fármaco es vareniclina y la patología a tratar es la adicción a la nicotina o al tabaco o el tabaquismo. En una realización particular, el sujeto a quien está dirigido el tratamiento es un consumidor activo de tabaco,
5 por ejemplo, un fumador activo.

El término “tratamiento personalizado” o “medicina personalizada”, tal como aquí se utiliza, se refiere al diseño y aplicación de intervenciones de prevención, diagnóstico y tratamiento adaptado el sustrato genético del paciente y al perfil molecular de la enfermedad.

10

El término “vareniclina” tal como aquí se utiliza, se refiere al compuesto 7,8,9,10-tetrahidro-6,10-metano-6H-pirazino[2,3-h][3]benzacepina, de fórmula:



e incluye también sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, las
15 mencionadas en la solicitud de patente internacional WO99/35131, así como sus derivados, por ejemplo, N-formil-vareniclina y N-metil-vareniclina. La vareniclina se comercializa en España en forma de su sal de tartrato bajo la marca Chantix[®] o Champix[®].

La vareniclina se encuadra dentro del grupo de los fármacos agonistas de los receptores
20 colinérgicos nicotínicos y es un compuesto que actúa como agonista parcial selectivo de los receptores nicotínicos de acetilcolina, que se une con gran afinidad y selectividad al subtipo $\alpha 4\beta 2$ de los receptores nicotínicos neuronales de la acetilcolina.

La vareniclina se emplea en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo, a modo
25 ilustrativo, no limitativo, las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (incluyendo, sin limitarse a, colitis ulcerosa, pioderma gangrenoso y enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, distonía espasmódica, dolor crónico, dolor agudo, enfermedad celiaca, reservoritis, vasoconstricción, ansiedad, trastorno de pánico, depresión, trastorno bipolar,

autismo, trastorno del sueño, desacomodación horaria (“*jet lag*”), esclerosis lateral
amiotrófica (ALS), disfunción cognitiva, hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad, arritmia
cardiaca, hipersecreción ácida gástrica, úlcera, feocromocitoma, parálisis supranuclear
5 progresiva, adicción y dependencia química (nicotina, productos de tabaco, alcohol,
benzodiacepina, barbitúricos, opioides, cocaína), dolor de cabeza, migraña, ataque súbito,
lesión cerebral traumática (TBI), trastorno obsesivo-compulsivo, psicosis, corea de
Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multiinfarto,
decaimiento cognitivo asociado a edad, epilepsia, demencia senil de la enfermedad de
Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno por déficit de atención (ADHD) y síndrome
10 de Gilles de la Tourette.

El tratamiento habitual para el cese del consumo de tabaco con vareniclina comprende la
administración oral, dos veces al día, de 1 mg de compuesto, durante 12 semanas, según el
siguiente protocolo:

- 15 - semana 1: 0,5 miligramos (mg) una vez al día durante los días 1 a 3 de
tratamiento y 0,5 mg dos veces al día durante los días 4 a 7 de tratamiento;
- semana 2: 1 mg dos veces al día durante los días 8 a 14 de tratamiento;
- semanas 3 a 12: 1 mg dos veces al día a partir del día 15 de tratamiento y hasta el
final del tratamiento.

20

La absorción es completa y la disponibilidad sistémica alta. Las concentraciones máximas en
plasma ocurren típicamente a las 3-4 horas de la toma (Faessel HM *et al.* 2010 Clin
Pharmacokinet 49(12):799-816).

25 Método para determinar la probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en
respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos
nicotínicos (“primer método de la invención”)

En un aspecto, la invención se relaciona con un método para determinar la probabilidad de
30 que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco
agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos (en adelante, “primer método de la
invención”), en donde dichos efectos adversos conducen a la retirada de dicha terapia o a una

reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia, comprendiendo dicho método determinar en una muestra biológica de dicho sujeto, al menos un alelo de uno o más de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, 5 rs4474069 y rs1183035, o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, en donde

- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs12423809, o de los alelos 10 correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 15 - la presencia de al menos un alelo A del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs3778151, o de los alelos 20 correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 25 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento, y/o
- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

es indicativa de que dicho sujeto tiene una alta probabilidad de padecer efectos adversos en 30 respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

En una realización alternativa del primer método de la invención, la invención también se relaciona con un método para determinar la probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, que comprende determinar en una muestra biológica de dicho sujeto, al menos un alelo de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 o rs1183035, o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, en donde

- 10 - la presencia de al menos un alelo G del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 15 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 20 - la presencia de al menos un alelo T del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 25 - la presencia de al menos un alelo G del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento, y/o
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 30

es indicativa de que dicho sujeto tiene una baja probabilidad de padecer efectos adversos en respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos

nicotínicos que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

5 Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de efectos adversos de fármacos agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos, incluyen los efectos adversos mencionados previamente en la definición de “vareniclina” dentro de la sección “Definiciones”. Entre dichos efectos adversos se encuentran los efectos adversos que conducen a la retirada de la terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

10

En una realización particular, dichos efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, tal como, por ejemplo, vareniclina, que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia se seleccionan del grupo formado por insomnio, agitación nocturna, somnolencia, sueños vívidos, cefaleas, mareos, inquietud, 15 tensión nerviosa, síntomas depresivos, pesadez de estómago, distensión abdominal, meteorismo, flatulencias, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, aftas, rash cutáneo, cansancio, dolores generalizados y combinaciones de los mismos.

20 De acuerdo con el primer método de la invención, en una muestra biológica del sujeto bajo estudio se determina al menos un alelo de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035, o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, y se correlacionan los resultados obtenidos con la probabilidad (alta o baja) de que el sujeto bajo 25 estudio padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, en donde dichos efectos adversos conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de fármacos agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos incluyen citisina, dianiclina y vareniclina.

30

En una realización particular, dicho fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es vareniclina. La terapia a base de vareniclina se administra a un sujeto que

padece una enfermedad o patología susceptible de ser tratada mediante vareniclina; ejemplos ilustrativos, no limitativos de dichas enfermedades incluyen las enfermedades y patologías mencionadas previamente en la definición de “vareniclina” dentro de la sección “Definiciones”. En una realización particular, dicha terapia a base de vareniclina se administra a un sujeto que padece una adicción o dependencia química, en particular, una adicción a (o dependencia de) nicotina o tabaco. La terapia a base de vareniclina administrada a un sujeto puede ayudarle a dejar de consumir tabaco, o a aliviar la ansiedad y el síndrome de abstinencia asociados con dejar de consumir tabaco, o a reducir el placer que provoca el tabaco.

10

El sujeto es un ser humano de cualquier sexo, raza o edad; no obstante, en una realización particular, el sujeto es un consumidor activo de tabaco, por ejemplo, un fumador de cigarrillos, cigarrillos electrónicos, puros o pipa, o bien un consumidor de tabaco en polvo o rapé. En una realización aún más particular, dicho sujeto es un consumidor activo de tabaco que voluntariamente desea dejar de consumir tabaco, o bien que debe dejar de consumir tabaco, por ejemplo, por prescripción médica. En otra realización particular, el sujeto es un sujeto que padece una enfermedad susceptible de ser tratada con un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos diferente a la adicción a (o dependencia de) nicotina o tabaco.

20

La muestra biológica procedente del sujeto bajo estudio es una muestra biológica que contiene un ácido nucleico, por ejemplo, ADN, ADN genómico (ADNg), ADN complementario (ADNc), ARN, ARN nuclear heterogéneo (ARNnh), ARNm, etc., del sujeto a evaluar. Dicha muestra biológica puede ser aislada o extraída de un tejido, o puede estar presente en un fluido biológico, por ejemplo, sangre, saliva, etc. Los métodos para el aislamiento de muestras biológicas a partir de células y tejidos son bien conocidos por los técnicos en la materia. En una realización particular, dicha muestra biológica es una muestra de sangre o de saliva.

30

En general, cuando la muestra biológica es una muestra de sangre completa, ésta se puede utilizar directamente en la puesta en práctica del primer método de la invención. Sin embargo, en otras ocasiones, es necesario extraer, en primer lugar, el ácido nucleico de las

muestras biológicas, por ejemplo, células presentes en un fluido biológico; en ese caso, el total de ácidos nucleicos extraídos de dichas muestras biológicas representa el material de trabajo. El aislamiento de los ácidos nucleicos a partir de una muestra biológica que los contiene se puede realizar por métodos conocidos por los técnicos en la materia [véase, por ejemplo, Sambrook *et al*, 2001 “Molecular Cloning: A Laboratory Manual”, 3ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York, vol. 1.3]. Asimismo, en ocasiones, puede ser necesario amplificar el ácido nucleico extraído antes de proceder a su análisis. Se conocen numerosos métodos de amplificación de ácidos nucleicos; muchos de ellos se basan en una reacción enzimática, por ejemplo, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la reacción en cadena de la ligasa (LCR), ensayos de amplificación de círculo rodante (“rolling-circle”), etc. Información sobre dichos métodos de amplificación de ácidos nucleicos puede encontrarse en Sambrook *et al*, 2001 (citado *supra*).

Después de aislar y amplificar (si es necesario) el ácido nucleico, se analiza uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035, o cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, y se determinan los nucleótidos presentes en dichos SNPs, en particular, los nucleótidos presentes en el sitio polimórfico el SNP que permite identificar el correspondiente alelo del SNP.

20

Los técnicos en la materia reconocerán fácilmente que el análisis de los nucleótidos presentes en uno o más de dichos SNPs en la muestra que contiene ácido nucleico del sujeto bajo estudio se puede realizar por cualquier método o técnica capaz de determinar los nucleótidos presentes en un sitio polimórfico (e.g., SNP), por ejemplo, mediante secuenciación, mini-secuenciación, hibridación, análisis de los fragmentos de restricción, ensayos de ligamiento de oligonucleótidos, PCR alelo-específica, análisis HRM (High Resolution Melt), etc., o mediante cualquier combinación de dichos métodos. El experto en la materia puede utilizar cualquier método o técnica apropiada para conseguir esa determinación. Los nucleótidos presentes en los SNP y, en particular, en los sitios polimórficos, se pueden detectar a partir de cualquier hebra de ácido nucleico o a partir de ambas hebras.

30

Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de métodos, técnicas o sistemas adecuados para analizar los nucleótidos presentes en los sitios polimórficos de los SNPs identificados en la presente invención incluyen métodos de mini-secuenciación, secuenciación de ácidos nucleicos, hibridación, análisis de los fragmentos de restricción, ensayos de ligamiento de oligonucleótidos, PCR alelo-específica, análisis HRM, matrices de ácidos nucleicos (“DNA arrays”), por ejemplo, la tecnología disponible en Aclara BioSciences, Affymetrix, Agilent Technologies, Illumina Inc., Ion Torrent, Fluidigm, NanoporeTech etc., técnicas basadas en el cambio de la movilidad de los fragmentos amplificados de ácidos nucleicos, polimorfismos en la conformación de una sola hebra (SSCP), electroforesis en gel de gradiente desnaturizante (DGGE), CMC (“chemical mismatch cleavage”), análisis de WAVE, etc., o mediante cualquier combinación de dichos métodos. Información adicional sobre el análisis de los nucleótidos presentes en los sitios polimórficos de los SNPs puede encontrarse en Sambrook *et al.*, 2001, citado *supra*, así como, por ejemplo, en la solicitud de patente norteamericana US2007/0105128.

15

De acuerdo con el primer método de la invención, se genotipa o determina al menos un alelo de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035, y/o los alelos correspondientes de los SNPs de sus bloques de ligamiento, en la muestra biológica del sujeto bajo estudio.

20

Por tanto, en una realización particular, el primer método de la invención comprende determinar un único alelo de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035, y/o el alelo correspondiente de cualquiera de los SNPs de sus correspondientes bloques de ligamiento, es decir, determinar el nucleótido presente en dicho SNP. Así, en una realización particular, se determina un único alelo del SNP rs7930792; en otra realización particular, se determina un único alelo del SNP rs12423809; en otra realización particular, se determina un único alelo del SNP rs4251417; en otra realización particular, se determina un único alelo del SNP rs7146; en otra realización particular, se determina un único alelo del SNP rs477292; en otra realización particular, se determina un único alelo del SNP rs495491; en otra realización particular, se determina un único alelo del SNP rs3778151; en otra realización particular, se determina un único alelo del SNP rs9479757; en otra realización

25
30

particular, se determina un único alelo del SNP rs763132; en otra realización particular, se determina un único alelo del SNP rs4474069; en otra realización particular, se determina un único alelo del SNP rs1183035; mientras que, en otra realización particular, se determina un único alelo de cualquiera de los SNPs de los correspondientes bloques de ligamiento de los

5 SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 o rs1183035. Más adelante se proporcionará información sobre los bloques de ligamiento de dichos SNPs. El experto en la materia puede obtener información sobre los SNPs presentes en un bloque de ligamiento de un SNP determinado utilizando bases de datos apropiadas, por ejemplo, la base de datos International HapMap

10 Project (www.hapmap.org y <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>) y/o programas apropiados tales como el programa Haploview utilizando el método de intervalos de confianza o algoritmo de Gabriel (Gabriel *et al.*, Science, 2002, 296(5576):225-9) o cualquier otra versión más actualizada (Barrett *et al.*, 2005, Bioinformatics 21(2):263-265).

15 En otra realización particular, el primer método de la invención comprende determinar los dos alelos de uno o más de dichos SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035, y/o de cualquiera de los SNPs de sus correspondientes bloques de ligamiento. Así, en una realización particular, se determinan los dos alelos del SNP rs7930792; en otra realización

20 particular, se determinan los dos alelos del SNP rs12423809; en otra realización particular, se determinan los dos alelos del SNP rs4251417; en otra realización particular, se determinan los dos alelos del SNP rs7146; en otra realización particular, se determinan los dos alelos del SNP rs477292; en otra realización particular, se determinan los dos alelos del SNP rs495491; en otra realización particular, se determinan los dos alelos del SNP rs3778151; en

25 otra realización particular, se determinan los dos alelos del SNP rs9479757; en otra realización particular, se determinan los dos alelos del SNP rs763132; en otra realización particular, se determinan los dos alelos del SNP rs4474069; en otra realización particular, se determinan los dos alelos del SNP rs1183035; mientras que, en otra realización particular, se determinan los dos alelos de cualquiera de los SNPs de los correspondientes bloques de

30 ligamiento de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 o rs1183035.

En otra realización particular, el primer método de la invención comprende determinar uno o ambos alelos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ó 11 SNPs cualesquiera de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035, y/o de los SNPs de sus correspondientes bloques de ligamiento, mientras que en otra realización particular, dicho método comprende determinar uno o ambos alelos de los 11 SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035, y/o de los SNPs de sus correspondientes bloques de ligamiento.

Los SNPs identificados en la presente invención, asociados con la probabilidad (alta o baja) de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, en donde dichos efectos adversos conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia, o, como se mencionará más adelante, con la predicción de la seguridad de una terapia para abandonar el consumo de tabaco basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, o con la selección de un sujeto para seguir una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, presentan las siguientes características:

- el SNP rs7930792 se localiza en el gen *UBASH3B* (*ubiquitin associated and SH3 domain containing B*), en el cromosoma 11 humano (11q24.1), corresponde a la secuencia

TCTTGTTTCAGAAAATAAGGTCCCAG[C/G]AAAGTCAATGGGTTAGGA
AGTGTGG (SEQ ID NO: 1), y está situado en el bloque de ligamiento que se extiende desde el nucleótido 122580938 hasta el nucleótido 122588149;

- el SNP rs12423809 se localiza en el gen *C12orf36* (*chromosome 12 open reading frame 36*), en el cromosoma 12 humano, corresponde a la secuencia
AGGAGAAAGATGAATATCCCAGCTCA[A/C]GCAGCCAACAAATTTGCC
CTTCCTC (SEQ ID NO: 2), y está situado en el bloque de ligamiento que se extiende desde el nucleótido 13528225 hasta el nucleótido 13535853;

- 5

- el SNP rs4251417 se localiza en el gen SLC6A4 (*solute carrier family 6 member 4*), en el cromosoma 17 humano (17q11.1-q12), corresponde a la secuencia: ACCCCTGAGGACTCCTGAGAACACAC[A/G]TTGCCCTCAAAAATCTACCTACCTG (SEQ ID NO: 3), y está situado en el bloque de ligamiento que se extiende desde el nucleótido 28511978 hasta el nucleótido 28552773;
- 10

- el SNP rs7146 se localiza en el gen C19orf6 (*chromosome 19 open reading frame 6*), en el cromosoma 19 humano, corresponde a la secuencia: CGCTCGCCCATCAACTGCCTGGAGCA[C/T]GTGCGTGACAAGTGGCCGCGTGAGG (SEQ ID NO: 4), y está situado en el bloque de ligamiento que se extiende desde el nucleótido 1008879 hasta el nucleótido 1020083;
- 15

- el SNP rs477292 se localiza en *el gen OPRM1 (opioid receptor mu 1)*, en el cromosoma 6 humano (6q24-q25), corresponde a la secuencia: TCAGCTAAATAGACATACTTGCTTCA[A/G]TCCCCAGATGCTTTCCCTGTCGCTT (SEQ ID NO: 5), y está situado en el bloque de ligamiento que se extiende desde el nucleótido 154362019 hasta el nucleótido 154406051;
- 20

- el SNP rs495491 se localiza en *el gen OPRM1 (opioid receptor mu 1)*, en el cromosoma 6 humano (6q24-q25), corresponde a la secuencia: TGATAGGCACTGGTTCTACAGTGAGA[C/T]ATATCTCTCCTAAGTCTGGTGACAA (SEQ ID NO: 6), y está situado en el bloque de ligamiento que se extiende desde el nucleótido 154362019 hasta el nucleótido 154406051;
- 25

- el SNP rs3778151 se localiza en *el gen OPRM1 (opioid receptor mu 1)*, en el cromosoma 6 humano (6q24-q25), corresponde a la secuencia: TCAAGATAGCTAATTGAGAACAAGCA[C/T]GAGACTCCACTCCTGGTCCCAAGC (SEQ ID NO: 7), y está situado en el bloque de ligamiento que se extiende desde el nucleótido 154362019 hasta el nucleótido 154406051;
- 30

- el SNP rs9479757 se localiza en *el gen OPRM1 (opioid receptor mu 1)*, en el cromosoma 6 humano (6q24-q25), corresponde a la secuencia:

GTGATGTTACCAGCCTGAGGGAAGGA[A/G]GGTTCACAGCCTGATATG
TTGGTGA (SEQ ID NO: 8), y está situado en el bloque de ligamiento que se
extiende desde el nucleótido 154410114 hasta el nucleótido 154451287;

- 5 - el SNP rs763132 se localiza en *el gen ARHGAP18 (Rho GTPase activating protein 18)*, en el cromosoma 6 humano (6q22-q24), corresponde a la secuencia:
AAGGTGGAAAATGACATACATTCTTG[G/T]GACTTTAGATGAATCAGA
TTATAGC (SEQ ID NO: 9).
- 10 - el SNP rs4474069 se localiza en *el gen RAPGEF1 (Rap guanine nucleotide exchange factor 1)*, en el cromosoma 9 humano (9q34.3), corresponde a la
secuencia:
TCTCACTGTCTGTAATGACTCCAGCA[C/T]GAAAAGCTCCCAGCCACA
GGCAGCT (SEQ ID NO: 10), y está situado en el bloque de ligamiento que se
15 extiende desde el nucleótido 134486977 hasta el nucleótido 134590774; y
- el SNP rs1183035 se localiza en *el gen MAOB (monoamine oxidase B)*, en el
cromosoma X humano (Xp11.23), corresponde a la secuencia:
TCACTGTAGAACTAGAAAAATGGTCA[C/T]TTATTGCAAAGTGCTACA
20 GTGAAAA (SEQ ID NO: 11), y está situado en el bloque de ligamiento que se
extiende desde el nucleótido 43689236 hasta el nucleótido 43754959.

Los sitios polimórficos (posiciones de nucleótidos dentro del genoma en las que es posible
que haya más de una secuencia de nucleótidos en una población) presentes en dichos SNPs
25 rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757,
rs763132, rs4474069 y rs1183035 a los que se hace referencia en la presente invención son
los siguientes:

- 30 - el sitio polimórfico del SNP rs7930792 corresponde a la posición 27 de la
secuencia SEQ ID NO: 1;

- el sitio polimórfico del SNP rs12423809 corresponde a la posición 27 de la secuencia SEQ ID NO: 2;
- 5 - el sitio polimórfico del SNP rs4251417 corresponde a la posición 27 de la secuencia SEQ ID NO: 3;
- el sitio polimórfico del SNP rs7146 corresponde a la posición 27 de la secuencia SEQ ID NO: 4;
- 10 - el sitio polimórfico del SNP rs477292 corresponde a la posición 27 de la secuencia SEQ ID NO: 5;
- el sitio polimórfico del SNP rs495491 corresponde a la posición 27 de la secuencia SEQ ID NO: 6;
- 15 - el sitio polimórfico del SNP rs3778151 corresponde a la posición 27 de la secuencia SEQ ID NO: 7;
- el sitio polimórfico del SNP rs9479757 corresponde a la posición 27 de la secuencia SEQ ID NO: 8;
- 20 - el sitio polimórfico del SNP rs763132 corresponde a la posición 27 de la secuencia SEQ ID NO: 9;
- el sitio polimórfico del SNP rs4474069 corresponde a la posición 27 de la secuencia SEQ ID NO: 10; y
- 25 - el sitio polimórfico del SNP rs1183035 corresponde a la posición 27 de la secuencia SEQ ID NO: 11.

30

El nucleótido concreto presente en el sitio polimórfico de dichos SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132,

rs4474069 y rs1183035 permite identificar el alelo correspondiente; así, el alelo C del SNP rs7930792 corresponde al alelo en el que hay una C en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo C del SNP rs12423809 corresponde al alelo en el que hay una C en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo A del SNP rs4251417 corresponde al alelo en el que hay una A en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo T del SNP rs7146 corresponde al alelo en el que hay una T en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo A del SNP rs477292 corresponde al alelo en el que hay una A en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo C del SNP rs495491 corresponde al alelo en el que hay una C en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo C del SNP rs3778151 corresponde al alelo en el que hay una C en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo A del SNP rs9479757 corresponde al alelo en el que hay una A en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo T del SNP rs763132 corresponde al alelo en el que hay una T en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo C del SNP rs4474069 corresponde al alelo en el que hay una C en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo T del SNP rs1183035 corresponde al alelo en el que hay una T en el sitio polimórfico de dicho SNP.

15

Estudios realizados por los inventores (Ejemplo 1) han permitido identificar los nucleótidos presentes en los sitios polimórficos de los SNPs descritos en este documento asociados con una alta probabilidad de que el sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en vareniclina que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia, en ocasiones referidos en esta descripción como “alelos asociados con una alta probabilidad de aparición de efectos adversos en el sujeto en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos” o simplemente “alelos asociados a efectos adversos”. Dichos “alelos asociados a efectos adversos” se recogen en la Tabla 1.

25

Tabla 1

Alelos asociados con una alta probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos (“alelos asociados a efectos adversos”) para los distintos SNPs identificados en la presente invención

30

SNP	Alelo asociado a efectos adversos
rs7930792	C
rs12423809	C
rs4251417	A
rs7146	T
rs477292	A
rs495491	C
rs3778151	C
rs9479757	A
rs763132	T
rs4474069	C
rs1183035	T

Los alelos asociados a efectos adversos indicados en la Tabla 1 corresponden a la hebra TOP del ADN según la nomenclatura de Illumina para la identificación de hebras de ADN. Como es sabido, el caso más sencillo para la denominación de una hebra se da cuando una de las variaciones posibles del SNP es una adenina (A), y la variación restante es bien una citosina (C) o una guanina (G). En ese caso, la secuencia de ese SNP se denomina TOP. De forma similar a las normas de complementariedad inversa, cuando una de las variaciones posibles del SNP es una timina (T), y la variación restante es bien una C o una G, la secuencia de este SNP se denomina BOT. Si el SNP es un [A/T] o un [C/G], entonces no se aplican las normas anteriores. Illumina utiliza una técnica de “paseo secuencial” para denominar a la hebra [A/T] y [C/G] de los SNP. Para este método de paseo secuencial, el SNP real se considera que está en la posición ‘n’. Las secuencias inmediatamente antes y después del SNP son ‘n-1’ y ‘n+1’, respectivamente. De forma similar, dos pares de bases antes del SNP se encuentran en ‘n-2’ y dos pares de base después del SNP ‘n+2’, etc. Empleando este método, el paseo secuencial continúa hasta que se presente un emparejamiento no ambiguo (A/G, A/C, T/C, o T/G). Para designar la hebra, cuando el nucleótido A o T del primer par no ambiguo se encuentra en el lado 5’ del SNP, entonces la secuencia se denomina TOP. Cuando el nucleótido A o T del primer par no ambiguo se encuentra en el lado 3’ del SNP, entonces la secuencia se denomina BOT.

De acuerdo con el primer método de la invención, una vez que se determina en una muestra biológica de dicho sujeto al menos uno de los alelos de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, 5 rs4474069 y rs1183035, y/o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, es posible determinar la probabilidad de que el sujeto bajo estudio padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, por ejemplo, vareniclina, citisina, dianiclina, o cualquier otro fármaco con un mecanismo de acción similar, que conducen a la retirada de dicha terapia o a 10 una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia. El establecimiento de la probabilidad (alta o baja) de que el sujeto bajo estudio padezca tales efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos se puede llevar a cabo en base a la presencia o ausencia de los alelos asociados a efectos adversos (es decir, en base a la presencia o ausencia de los nucleótidos 15 presentes en los sitios polimórficos de dichos SNPs asociados con una probabilidad alta o baja de que el sujeto bajo estudio padezca dichos efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos) de dichos SNPs en el genoma del sujeto bajo estudio. Por tanto, como se ha mencionado previamente:

- 20 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 25 - la presencia de al menos un alelo T del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 30 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 5 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento, y/o
- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

es indicativa de que dicho sujeto tiene una alta probabilidad de padecer efectos adversos en
10 respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos
nicotínicos que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis
terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

Asimismo, en una realización particular, del primer método de la invención:

- 15 - la presencia de ambos alelos C del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de ambos alelos C del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de ambos alelos A del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 20 - la presencia de ambos alelos T del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de ambos alelos A del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 25 - la presencia de ambos alelos C del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de ambos alelos C del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de ambos alelos A del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 30 - la presencia de ambos alelos T del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

- la presencia de ambos alelos C del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento, y/o
- la presencia de ambos alelos T del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

5 es indicativa de que dicho sujeto tiene una alta probabilidad de padecer efectos adversos en respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

10 El término “alta” aplicado a la probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, en donde dichos efectos adversos conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia, tal como aquí se utiliza, se refiere a la frecuencia con la que se obtiene un resultado, en este caso, que
15 un sujeto padezca tales efectos adversos en respuesta a un tratamiento con un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, es superior al 50%.

Alternativamente, tal como se ha mencionado previamente, en base a los resultados obtenidos en la presente invención, se puede establecer que:

- 20 - la presencia de al menos un alelo G del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 25 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 30 - la presencia de al menos un alelo T del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento
- 5 - la presencia de al menos un alelo G del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs1183035, o de los alelos
- 10 correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

es indicativa de que dicho sujeto tiene una baja probabilidad de padecer efectos adversos en respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis

15 terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

El nucleótido concreto presente en el sitio polimórfico de dichos SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035 permite identificar el alelo correspondiente; así, el alelo G del SNP

20 rs7930792 corresponde al alelo en el que hay una G en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo A del SNP rs12423809 corresponde al alelo en el que hay una A en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo G del SNP rs4251417 corresponde al alelo en el que hay una G en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo C del SNP rs7146 corresponde al alelo en el que hay una C en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo G del SNP rs477292 corresponde al

25 alelo en el que hay una G en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo T del SNP rs495491 corresponde al alelo en el que hay una T en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo T del SNP rs3778151 corresponde al alelo en el que hay una T en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo G del SNP rs9479757 corresponde al alelo en el que hay una G en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo G del SNP rs763132 corresponde al alelo en el que hay

30 una G en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo T del SNP rs4474069 corresponde al alelo en el que hay una T en el sitio polimórfico de dicho SNP; el alelo C del SNP rs1183035 corresponde al alelo en el que hay una C en el sitio polimórfico de dicho SNP.

De forma más concreta, en una realización más particular de esta alternativa:

- la presencia de ambos alelos G del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento,
- 5 - la presencia de ambos alelos A del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de ambos alelos G del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de ambos alelos C del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 10 - la presencia de ambos alelos G del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de ambos alelos T del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 15 - la presencia de ambos alelos T del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de ambos alelos G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de ambos alelos G del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 20 - la presencia de ambos alelos T del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de ambos alelos C del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 25 es indicativa de que dicho sujeto tiene una alta probabilidad de padecer efectos adversos en respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.
- 30 El término “baja” aplicado a la probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, en donde dichos efectos adversos conducen a la retirada de dicha terapia o a una

reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia, tal como aquí se utiliza, se refiere a que la frecuencia con la que se obtiene un resultado, en este caso, que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a un tratamiento con un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, es inferior al 50%.

5

Adicionalmente, ensayos realizados por los inventores han puesto de manifiesto que los SNPs analizados según el primer método de la invención pueden clasificarse en dos grupos:

- 10 - Grupo 1: formado por los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757; estos SNPs se relacionan con una alta probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen a la retirada o suspensión de dicha terapia debido a dichos efectos adversos; y
- 15 - Grupo 2: formado por los SNPs rs763132, rs4474069 y rs1183035; estos SNPs se relacionan con una alta probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen una reducción de la dosis del fármaco utilizado en dicha terapia debido a dichos efectos adversos.
- 20

En una realización más concreta, el primer método de la invención contempla la posibilidad de analizar la presencia o ausencia en una muestra biológica de dicho sujeto al menos uno de los alelos de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, 25 rs495491, rs3778151, rs9479757, o cualquier combinación de dichos SNPs, y/o de los correspondientes SNPs de su bloque de ligamiento, en donde

- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 30 - la presencia de al menos un alelo A del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
 - la presencia de al menos un alelo A del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
 - 5 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento, y/o
 - la presencia de al menos un alelo A del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
 - 10
- es indicativa de que dicho sujeto tiene una alta probabilidad de padecer efectos adversos en respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen a la retirada o suspensión de dicha terapia.
- 15 En otra realización concreta, el primer método de la invención contempla la posibilidad de analizar la presencia o ausencia en una muestra biológica de dicho sujeto al menos uno de los alelos de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, o cualquier combinación de dichos SNPs, y/o de los correspondientes SNPs de su bloque de ligamiento, en donde
- 20 - la presencia de ambos alelos C del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento,
 - la presencia de ambos alelos C del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
 - la presencia de ambos alelos A del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
 - 25 - la presencia de ambos alelos T del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
 - la presencia de ambos alelos A del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
 - 30 - la presencia de ambos alelos C del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

- la presencia de ambos alelos C del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento, y/o
- la presencia de ambos alelos A del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

5 es indicativa de que dicho sujeto tiene una alta probabilidad de padecer efectos adversos en respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen a la retirada o suspensión de dicha terapia.

Cuando la probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia
10 basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen a la retirada o suspensión de dicha terapia sea alta, se evitaría administrar al sujeto una terapia basada en dicho fármaco que ocasionase la aparición de dichos efectos adversos y cuya administración conduciría a la retirada o suspensión de dicha terapia; en una situación como esta, el especialista seleccionaría otra terapia alternativa. De este modo, se reduciría
15 sustancialmente la posibilidad de abandono de dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, con lo que el sujeto mantendría una adherencia terapéutica apropiada, y, además, se optimizaría el gasto sanitario.

Asimismo, en otra realización más concreta, el primer método de la invención contempla la
20 posibilidad de analizar la presencia o ausencia en una muestra biológica de dicho sujeto al menos un alelo de uno o más de los SNPs rs763132, rs4474069 o rs1183035, o cualquier combinación de dichos SNPs, y/o de los correspondientes SNPs de su bloque de ligamiento, en donde

- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento, y/o
- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

30 es indicativa de que dicho sujeto tiene una alta probabilidad de padecer efectos adversos en respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco

utilizado en dicha terapia.

Asimismo, en otra realización más concreta, el primer método de la invención contempla la posibilidad de analizar la presencia o ausencia en una muestra biológica de dicho sujeto al menos un alelo de uno o más de los SNPs rs763132, rs4474069 o rs1183035, o cualquier
5 combinación de dichos SNPs, y/o de los correspondientes SNPs de su bloque de ligamiento, en donde

- la presencia de ambos alelos T del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 10 - la presencia de ambos alelos C del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento, y/o
- la presencia de ambos alelos T del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

es indicativa de que dicho sujeto tiene una alta probabilidad de padecer efectos adversos en respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos
15 nicotínicos que conducen a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

Cuando la probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen a una
20 reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia sea alta, se evitaría administrar al sujeto la dosis terapéutica habitual de dicho fármaco que ocasionase la aparición de dichos efectos adversos y cuya administración conduciría a la reducción de la dosis terapéutica habitual de dicho fármaco. La nueva dosis a administrar en ese caso, que
25 podría ser la mitad, un tercio, un cuarto, un quinto, un sexto, un séptimo, un octavo, un noveno, o un décimo de la dosis terapéutica habitual, o incluso menos, dependería de diversos factores, por ejemplo, enfermedad a tratar, gravedad de los efectos adversos, estado general del sujeto en tratamiento, etc., y su ajuste quedaría a criterio del especialista quien, alternativamente, podría elegir otra terapia farmacológica. De este modo, se reduciría
30 sustancialmente la posibilidad de abandono de dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, con lo que el sujeto mantendría una adherencia terapéutica apropiada, y, además, se optimizaría el gasto sanitario.

El primer método de la invención permite establecer la probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, en donde dichos efectos adversos conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia. Si dicha probabilidad es alta, por ejemplo, debido a la presencia de un alelo asociado a efectos adversos en al menos uno de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 o rs1183035 (Tabla 1), o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento, entonces dicho sujeto puede ser un candidato no apropiado *a priori* para recibir una terapia basada en dicho fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, por ejemplo, vareniclina, citisina o dianiclina, entre otros, y, por tanto, debería recibir una terapia alternativa, o bien, según el caso, recibir una dosis inferior a la dosis terapéutica habitual de dicho fármaco. Al contrario, si dicha probabilidad es baja, entonces dicho sujeto es un candidato apropiado *a priori* para recibir una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos.

Este modelo probabilístico basado en la determinación de al menos uno de los alelos de uno o más de los SNPs identificados en la presente invención, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento, constituye una valiosa herramienta para predecir la probabilidad de que una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos ocasione la aparición de efectos adversos en un sujeto que conduzcan a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia. A la vista de los resultados proporcionados por esta invención, el especialista (e.g., un médico) podrá optimizar la atención terapéutica al sujeto eligiendo, desde el primer momento, la indicación y/o la dosis más adecuada en función de la probabilidad de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos ocasione o no efectos adversos para el sujeto que conduzcan a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco, y realizar un seguimiento cercano del sujeto en tratamiento. Por tanto, los métodos y medios proporcionados por la presente invención pueden ayudar a los médicos a seleccionar la terapia para tratar una enfermedad o patología susceptible de ser tratada con un fármaco

agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, de manera que se reduzca la posibilidad de abandono de dicha terapia por ese motivo, lo que ayuda a la adherencia terapéutica y, además, se optimiza el gasto sanitario. Por otra parte, se pueden evitar los efectos adversos asociados con el tratamiento con fármacos agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos en sujetos cuyo tratamiento con ese fármaco sea ineficaz.

Método para predecir la seguridad de una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos (“segundo método de la invención”).

10

En otro aspecto, la invención se relaciona con un método para predecir la seguridad de una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos en un sujeto (en adelante, “segundo método de la invención”), que comprende determinar en una muestra biológica de dicho sujeto al menos un alelo de uno o más de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 o rs1183035, o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, en donde

15

- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento,
- 20 - la presencia de al menos un alelo A del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 25 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 30 - la presencia de al menos un alelo T del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 5 - la presencia de al menos un alelo T del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento, y/o
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

es indicativa de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores
10 colinérgicos nicotínicos es segura a la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

En una realización alternativa del segundo método de la invención, la invención también se relaciona con un método para predecir la seguridad de una terapia para abandonar el
15 consumo de tabaco basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos en un sujeto, que comprende determinar en una muestra biológica de dicho sujeto, al menos un alelo de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 o rs1183035, o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, en donde

- 20 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 25 - la presencia de al menos un alelo T del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 30 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento, y/o
- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

5 es indicativa de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos no es segura a la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia,

o, en donde

- 10
- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento
 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento, y/o
 - la presencia de al menos un alelo T del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,
- 15

es indicativa de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es segura a una dosis igual o inferior a 1 mg/día del fármaco utilizado en dicha terapia.

20 La expresión “predecir la seguridad de una terapia”, tal como aquí se utiliza se refiere a la capacidad de predicción de la aparición o no de efectos adversos en un sujeto en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, por ejemplo, vareniclina, citisina y dianiclina, entre otros, en donde dichos efectos adversos conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del

25 fármaco utilizado en dicha terapia. La consideración de que la terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, por ejemplo, vareniclina, citisina y dianiclina, entre otros, es segura implica que el sujeto no presentará sustancialmente efectos adversos derivados del seguimiento de dicha terapia que conduzcan a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha

30 terapia.

Las características de la muestra biológica, el sujeto, los SNPs (rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 o rs1183035) y sus correspondientes bloques de ligamiento, así como las de sus sitios polimórficos, ya han sido mencionadas previamente en relación con el primer método de la invención, al igual que los métodos para determinar dichos SNPs e identificar los nucleótidos presentes en los sitios polimórficos de dichos SNPs; todo ello se incorpora en este método por referencia.

De acuerdo con el segundo método de la invención, en una muestra biológica del sujeto bajo estudio se determina al menos un alelo de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035, o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, y se correlacionan los resultados obtenidos con la predicción de la aparición o no de efectos adversos en dicho sujeto en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia (predicción de la seguridad de una terapia). Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de fármacos agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos incluyen citisina, dianiclina y vareniclina. En una realización particular, dicho fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es vareniclina.

Una vez que se determina en una muestra biológica de dicho sujeto al menos uno de los alelos de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035, y/o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, según el segundo método de la invención, es posible predecir la seguridad de una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos en un sujeto. La predicción de que dicha terapia será segura o no en un sujeto se puede llevar a cabo en base a la presencia o ausencia de los “alelos asociados a la seguridad de la terapia” (es decir, en base a la presencia o ausencia de los nucleótidos presentes en los sitios polimórficos de dichos SNPs asociados con una predicción de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es segura o no) de dichos SNPs en el genoma del sujeto bajo estudio. Dichos alelos asociados

con la seguridad de la terapia, es decir, cuya presencia está asociada con una predicción de que la terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es segura, se recogen en la Tabla 2.

5

Tabla 2

Alelos asociados con la seguridad de una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos (“alelos asociados a la seguridad de la terapia”) para los distintos SNPs identificados en la presente invención

SNP	Alelo asociado a la seguridad de la terapia
rs7930792	G
rs12423809	A
rs4251417	G
rs7146	C
rs477292	G
rs495491	T
rs3778151	T
rs9479757	G
rs763132	G
rs4474069	T
rs1183035	C

10

En una realización particular, del segundo método de la invención:

- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

15

- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
 - la presencia de al menos un alelo T del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
 - 5 - la presencia de al menos un alelo T del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
 - la presencia de al menos un alelo G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
 - la presencia de al menos un alelo G del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
 - 10 - la presencia de al menos un alelo T del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento; y/o
 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- 15 es indicativa de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es segura a la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

Alternativamente, en otra realización particular de la realización alternativa del segundo método de la invención:

- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- 25 - la presencia de al menos un alelo A del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- 30 - la presencia de al menos un alelo C del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento; y/o
- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

5 es indicativa de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos no es segura a la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

Alternativamente, en otra realización particular de la realización alternativa del segundo
10 método de la invención:

- la presencia de al menos un alelo T del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de al menos un alelo C del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento; y/o

15 - la presencia de al menos un alelo T del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

es indicativa de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es segura a una dosis igual o inferior a 1 mg/día del fármaco utilizado en dicha terapia.

20

Asimismo, en una realización particular del segundo método de la invención:

- la presencia de ambos alelos G del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de ambos alelos A del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de ambos alelos G del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de ambos alelos C del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

25

30

- la presencia de ambos alelos G del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

- la presencia de ambos alelos T del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de ambos alelos T del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- 5 - la presencia de ambos alelos G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de ambos alelos G del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de ambos alelos T del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento; y/o
- 10 - la presencia de ambos alelos C del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

es indicativa de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es segura a la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

15

Alternativamente, se puede establecer que:

- la presencia de ambos alelos C del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento;
- 20 - la presencia de ambos alelos C del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de ambos alelos A del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de ambos alelos T del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- 25 - la presencia de ambos alelos A del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de ambos alelos C del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- 30 - la presencia de ambos alelos C del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento; y/o

- la presencia de ambos alelos A del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

es indicativa de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos no es segura a la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

5

Alternativamente, se puede establecer que:

- la presencia de ambos alelos T del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- la presencia de ambos alelos C del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento; y/o
- la presencia de ambos alelos T del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento

es indicativa de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es segura a una dosis igual o inferior a 1 mg/día del fármaco utilizado en dicha terapia.

15

El segundo método de la invención permite predecir la seguridad de una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos en un sujeto, de manera que si el resultado de dicha predicción es que la terapia es segura, entonces el sujeto puede ser tratado con un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, mientras que, en caso contrario, si el resultado de dicha predicción es que la terapia no es segura, entonces el sujeto no debería ser tratado con dicho fármaco o, según el caso, se deberían utilizar dosis de dicho fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos inferiores a la dosis terapéutica habitual.

20

25

Este modelo predictivo basado en la determinación de al menos uno de los alelos de uno o más de los SNPs identificados en la presente invención, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento, constituye una valiosa herramienta para predecir si una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos será segura o no para un sujeto, es decir, si la administración de dicho fármaco a dicho sujeto ocasionará la aparición de efectos adversos que conducen a la retirada de dicha terapia o a una

30

reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia. A la vista de los resultados proporcionados por esta invención, el especialista (e.g., un médico) podrá optimizar la atención terapéutica al sujeto eligiendo, desde el primer momento, la indicación y/o la dosis más adecuada en función de la predicción de si dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos será segura o no para el sujeto y realizar un seguimiento cercano del sujeto en tratamiento.

En una realización particular, los métodos y medios proporcionados por la presente invención pueden ayudar a los médicos a seleccionar la terapia para abandonar el consumo de tabaco más apropiada para un sujeto. En una realización particular, dicho fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es vareniclina.

Método para seleccionar un sujeto para seguir una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos (en adelante, “tercer método de la invención”).

En otro aspecto, la invención se relaciona con un método para seleccionar un sujeto para seguir una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos (en adelante, “tercer método de la invención”), que comprende determinar en una muestra biológica de dicho sujeto al menos un alelo de uno o más de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 o rs1183035, o cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, en donde dicho sujeto es seleccionado para dicha terapia si tiene

- al menos un alelo G del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento;
- al menos un alelo A del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- al menos un alelo G del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- al menos un alelo C del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

- al menos un alelo G del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- al menos un alelo T del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- 5 - al menos un alelo T del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- al menos un alelo G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- al menos un alelo G del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- 10 - al menos un alelo T del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento; y/o
- al menos un alelo C del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento.

15

En una realización particular del tercer método de la invención, se selecciona un sujeto para una terapia basada en un fármaco agonista de receptores colinérgicos nicotínicos, cuando dicho sujeto tiene

- ambos alelos G del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento;
- 20 - ambos alelos A del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- ambos alelos G del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- 25 - ambos alelos C del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- ambos alelos G del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- ambos alelos T del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- 30 - ambos alelos T del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

- ambos alelos G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
 - ambos alelos G del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
 - 5 - ambos alelos T del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento; y/o
 - ambos alelos C del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento.
- 10 Las características de la muestra biológica, el sujeto, los SNPs (rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069, rs1183035) y sus correspondientes bloques de ligamiento, así como las de sus sitios polimórficos, ya han sido mencionadas previamente en relación con el primer método de la invención, al igual que los métodos para determinar dichos SNPs e identificar los nucleótidos
- 15 presentes en los sitios polimórficos de dichos SNPs; todo ello se incorpora en este método por referencia.

De acuerdo con el tercer método de la invención, en una muestra biológica del sujeto bajo estudio se determina al menos un alelo de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809,

20 rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151 y rs9479757, rs763132, rs4474069, rs1183035 o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, y se correlacionan los resultados obtenidos con la posibilidad de seleccionar un sujeto para que reciba una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos en un sujeto. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de fármacos agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos incluyen citisina, dianiclina y vareniclina. En una realización

25 particular, dicho fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es vareniclina. En una realización particular, la terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos está dirigida al tratamiento de una adicción o dependencia química, en particular, una adicción a (o dependencia de) nicotina o tabaco. En otra realización

30 particular, la terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos está dirigida al tratamiento de una enfermedad o patología susceptible de ser tratada con un

fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos diferente a una adicción o dependencia química.

Una vez que se determina en una muestra biológica de dicho sujeto al menos uno de los
5 alelos de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292,
rs495491, rs3778151 y rs9479757 rs763132, rs4474069, rs1183035, y/o de cualquier SNP de
sus correspondientes bloques de ligamiento, es posible, según el tercer método de la
invención, seleccionar un sujeto para que reciba o no una terapia basada en un fármaco
agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos en un sujeto. La selección del sujeto se
10 puede llevar a cabo en base a la presencia o ausencia de los “alelos asociados a la seguridad
de la terapia” de dichos SNPs en el genoma del sujeto bajo estudio. Dichos alelos asociados
a la seguridad de la terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos
nicotínicos se mencionan en la Tabla 2.

15 El tercer método de la invención permite seleccionar un sujeto para que reciba una terapia
basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos de manera que, si el
sujeto es seleccionado, entonces dicho sujeto puede ser tratado con un fármaco agonista de
los receptores colinérgicos nicotínicos, mientras que, en caso contrario, si el sujeto no es
seleccionado para dicha terapia entonces el sujeto no debería ser tratado con un fármaco
20 agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos o, según el caso (es decir, a la vista de los
alelos de los SNPs), se deberían utilizar dosis inferiores a la dosis terapéutica habitual de
dicho fármaco.

Este modelo selectivo basado en la determinación de al menos uno de los alelos de uno o
25 más de los SNPs identificados en la presente invención, o de los alelos correspondientes de
los SNPs de su bloque de ligamiento, constituye una valiosa herramienta para seleccionar
sujetos susceptibles de ser sometidos a una terapia basada en un fármaco agonista de los
receptores colinérgicos nicotínicos. A la vista de los resultados proporcionados por esta
invención, el especialista (e.g., un médico) podrá seleccionar al sujeto a ser sometido a una
30 terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, y realizar
un seguimiento cercano de los sujetos sometidos a dicha terapia. Ejemplos ilustrativos, no
limitativos, de fármacos agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos incluyen

vareniclina, citisina o dianiclina, o cualquier otro fármaco con un mecanismo de acción similar, preferentemente, vareniclina.

5 Método para seleccionar una terapia para un sujeto en necesidad de terapia (en adelante, “cuarto método de la invención”).

En otro aspecto, la invención se relaciona con un método para seleccionar una terapia para un sujeto que padece una enfermedad o patología susceptible de ser tratada mediante una terapia farmacológica (en adelante, “cuarto método de la invención”), que comprende
10 determinar en una muestra biológica de dicho sujeto al menos un alelo de uno o más de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 o rs1183035, o cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, en donde se selecciona una terapia basada en un fármaco agonista de receptores colinérgicos nicotínicos si dicho sujeto tiene

- 15
- al menos un alelo G del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento;
 - al menos un alelo A del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
 - al menos un alelo G del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de
20 SNPs de su bloque de ligamiento;
 - al menos un alelo C del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
 - al menos un alelo G del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
 - 25 - al menos un alelo T del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
 - al menos un alelo T del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
 - al menos un alelo G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de
30 SNPs de su bloque de ligamiento;
 - al menos un alelo G del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

- al menos un alelo T del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento; y/o
- al menos un alelo C del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento.

5

En una realización particular del cuarto método de la invención, se selecciona una terapia basada en un fármaco agonista de receptores colinérgicos nicotínicos, cuando dicho sujeto tiene

- 10 - ambos alelos G del SNP rs7930792, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento;
- ambos alelos A del SNP rs12423809, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- ambos alelos G del SNP rs4251417, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- 15 - ambos alelos C del SNP rs7146, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- ambos alelos G del SNP rs477292, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- ambos alelos T del SNP rs495491, o de los alelos correspondientes de SNPs de su
- 20 - ambos alelos T del SNP rs3778151, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- ambos alelos G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- 25 - ambos alelos G del SNP rs763132, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- ambos alelos del SNP rs4474069, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento; y/o
- ambos alelos del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su
- 30 - ambos alelos del SNP rs1183035, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento.

Las características de la muestra biológica, el sujeto, los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035 y sus correspondientes bloques de ligamiento, así como las de sus sitios polimórficos, ya han sido mencionadas previamente en relación con el primer método de la invención, al igual que los métodos para determinar dichos SNPs e identificar los nucleótidos presentes en los sitios polimórficos de dichos SNPs; todo ello se incorpora en este método por referencia.

De acuerdo con el cuarto método de la invención, en una muestra biológica del sujeto bajo estudio se determina al menos un alelo de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035, o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, y se correlacionan los resultados obtenidos con la posibilidad de seleccionar una terapia para un sujeto en necesidad de recibir terapia. En una realización particular, dicha terapia está dirigida al tratamiento de una adicción o dependencia química, en particular, una adicción a (o dependencia de) nicotina o tabaco.

Una vez que se determina en una muestra biológica de dicho sujeto al menos uno de los alelos de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035, y/o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento, es posible, según el cuarto método de la invención, seleccionar (o no) una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos en un sujeto a aplicar al sujeto. La selección de dicha terapia se puede llevar a cabo en base a la presencia o ausencia de los “alelos asociados a la seguridad de la terapia” de dichos SNPs en el genoma del sujeto bajo estudio. Dichos alelos asociados a la seguridad de la terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos se mencionan en la Tabla 2.

En una realización particular, el cuarto método de la invención permite seleccionar una terapia para tratar una adicción o dependencia química, en particular, una adicción a (o dependencia de) nicotina o tabaco, basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, de manera que se selecciona esa terapia, de entre otras terapias para

tratar dicha adicción o dependencia, cuando el genotipo del sujeto a ser sometido a terapia presenta las características mencionadas previamente, mientras que, en caso contrario, si el sujeto no presenta esas características, entonces habría que seleccionar una terapia para tratar dicha adicción o dependencia química que no estuviera basada en fármacos agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos.

Este modelo selectivo basado en la determinación de al menos uno de los alelos de uno o más de los SNPs identificados en la presente invención, o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento, constituye una valiosa herramienta para seleccionar una terapia para un sujeto en necesidad de terapia. A la vista de los resultados proporcionados por esta invención, el especialista (e.g., un médico) podrá seleccionar la terapia a administrar al sujeto, en concreto, una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, y realizar un seguimiento cercano de los sujetos sometidos a dicha terapia. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de fármacos agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos incluyen vareniclina, citisina o dianiclina, o cualquier otro fármaco con un mecanismo de acción similar, preferentemente, vareniclina.

Kits de la invención

La invención también contempla la preparación de unos kits para su uso de acuerdo con los métodos de la presente invención. Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con un kit, en adelante "kit de la invención", que comprende al menos un reactivo para determinar la presencia de al menos un alelo de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035, y/o de los correspondientes SNPs de su bloque de ligamiento, y/o al menos un reactivo para determinar el nucleótido presente en el sitio polimórfico de dichos SNPs.

En una realización particular, el kit de la invención comprende al menos un reactivo para determinar la presencia de un único SNP seleccionado del grupo formado por los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 y rs1183035 y los correspondientes SNPs de sus bloques de

ligamiento, y, al menos, un reactivo para determinar el nucleótido presente en el sitio polimórfico de dicho SNP.

5 En otra realización particular, el kit de la invención comprende al menos un reactivo necesario para determinar la presencia de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 cualesquiera, o incluso los 11, SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069, rs1183035, y/o en los correspondientes SNPs de sus bloques de ligamiento, y/o al menos un reactivo necesario para determinar el nucleótido presente en dichos SNPs.

10

Opcionalmente, el kit de la invención puede incluir, además, medios para extraer la muestra del sujeto y/o medios o reactivos para amplificar el ácido nucleico presente en dicha muestra.

15

Los kits de la invención incluyen uno o más reactivos para su uso de acuerdo con la presente invención en recipientes adecuados y materiales de embalaje, incluidos los tubos, viales, y técnicas de embalaje como el retractilado y moldeados por soplado. Materiales adecuados para su inclusión en un kit de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más de los siguientes: pares de cebadores específicos para PCR (oligonucleótidos) que hibridan con dominios de la secuencia de ADN o cDNA que flanquean los SNPs de interés (SNPs 20 rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069, rs1183035 y los correspondientes SNPs de sus bloques de ligamiento); reactivos capaces de amplificar un dominio de una secuencia específica, ya sea en el ADNg o ADNc sin tener que realizar la PCR; reactivos necesarios para discriminar entre los distintos alelos en la secuencia de los dominios amplificados por PCR y PCR-no 25 amplificación (por ejemplo, las endonucleasas de restricción, oligonucleótidos que hibridan preferentemente a un alelo del polimorfismo, incluidos los modificados para contener enzimas o grupos químicos fluorescentes que amplifican la señal de los oligonucleótidos y que hacen la discriminación de los alelos más robusta); reactivos necesarios para separar físicamente los productos derivados de los diferentes alelos (por ejemplo, agarosa o 30 poliacrilamida y un tampón para ser utilizado en la electroforesis, columnas de HPLC, geles SSCP, geles formamida o un soporte de la matriz de MALDI-TOF), etc.

Están específicamente contemplados kits que comprenden uno o más oligonucleótidos alelo-específicos o polimorfismo-específicos o parejas de oligonucleótidos, donde cada pareja de oligonucleótidos alelo-específicos o polimorfismo-específicos está dirigida a uno de los polimorfismo citados en este documento, es decir, los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069, rs1183035 y/o los correspondientes SNPs de sus bloques de ligamiento. El técnico en la materia entenderá que en este contexto el término “dirigido a” significa un oligonucleótido o pareja de oligonucleótidos capaz de identificar el alelo presente en un SNP determinado.

10

A modo ilustrativo, no limitativo, la presente invención contempla kits que comprenden un conjunto de sondas, comprendiendo una pluralidad de sondas de oligonucleótidos que interrogan para SNPs seleccionados del grupo formado por los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069, rs1183035 y/o los correspondientes SNPs de sus bloques de ligamiento, donde dichas sondas oligonucleotídicas suponen al menos el 50% de las sondas oligonucleotídicas del conjunto de sondas. Por tanto, dicho conjunto de sondas, comprendiendo una pluralidad de sondas oligonucleotídicas que interrogan para SNPs seleccionados entre dichos SNPs, donde dichas sondas oligonucleotídicas suponen al menos el 50% de las sondas oligonucleotídicas del conjunto de sondas, constituye una realización adicional de esta invención.

15
20

En una realización particular, el kit comprende una o más parejas de oligonucleótidos polimorfismo-específicos o alelo-específicos dirigidas a dos o más de los SNPs citados anteriormente, mientras que otra realización contempla uno o más oligonucleótidos o parejas de oligonucleótidos polimorfismo-específicos o alelo-específicos dirigidos a todos los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069, rs1183035 y/o a los correspondientes SNPs de sus bloques de ligamiento.

25
30

El kit de la invención permite predecir la seguridad de una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos. Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con el uso del kit de la invención para:

- 5 - determinar la probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, en donde dichos efectos adversos conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia; o para
- 10 - predecir la seguridad de una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos en un sujeto; o para
- seleccionar un sujeto para una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos; o para
- seleccionar una terapia a administrar a un sujeto en necesidad de terapia.

15 Usos de la invención

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) para:

- 20 - determinar la probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, en donde dichos efectos adversos conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia; o para
- 25 - predecir la seguridad de una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos en un sujeto; o para
- seleccionar un sujeto para una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos; o para
- seleccionar una terapia a administrar a un sujeto en necesidad de terapia,

en donde dicho SNP se selecciona del grupo formado por rs7930792, rs12423809, 30 rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, rs763132, rs4474069 o rs1183035 y cualquier combinación de los mismos y/o cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento.

En una realización particular, dicho SNP se selecciona del grupo formado por los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs9479757, o cualquier combinación de dichos SNPs, y/o de los correspondientes SNPs de su bloque de
5 ligamiento. En otra realización particular, dicho SNP se selecciona del grupo formado por los SNPs rs763132, rs4474069, rs1183035, o cualquier combinación de dichos SNPs, y/o de los correspondientes SNPs de su bloque de ligamiento.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una terapia basada en un fármaco agonista de
10 los receptores colinérgicos nicotínicos para su empleo en el tratamiento de un sujeto en necesidad de terapia, en donde dicho sujeto se selecciona mediante el tercer método de la invención. En una realización particular, dicho fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos se selecciona entre vareniclina, citisina y dianiclina, preferentemente vareniclina.

15

En otro aspecto, la invención se relaciona con una terapia para tratar una enfermedad o patología susceptible de ser tratada con un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, para su empleo en el tratamiento de un sujeto en necesidad de dicha terapia para tratar una
20 enfermedad o patología susceptible de ser tratada con un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, en donde dicho sujeto se selecciona mediante el tercer método de la invención. En una realización particular, dicho fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínico se selecciona entre vareniclina, citisina y dianiclina, preferentemente vareniclina. En otra realización particular, dicha enfermedad o patología susceptible de ser
25 tratada con un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es una adicción o dependencia química, en particular, una adicción a (o dependencia de) nicotina o tabaco. En otra realización particular, dicha enfermedad o patología susceptible de ser tratada con un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es una enfermedad o patología susceptible de ser tratada con un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos
30 diferente a una adicción o dependencia química.

El siguiente ejemplo sirve para ilustrar la invención y no debe ser considerado como limitativo del alcance de la misma.

EJEMPLO 1

5 Identificación de SNPs asociados con la seguridad en el abandono del consumo de tabaco en sujetos tratados con vareniclina

1. MATERIALES Y MÉTODOS

10 Grupos y parámetros de estudio

En un estudio realizado sobre 807 pacientes de las Unidades de Tabaquismo de 22 Hospitales y Centros Sanitarios de España y Portugal se valoraron más de 300 SNPs relacionados con vías relevantes respecto a la eficacia de los 3 tratamientos farmacológicos de primera línea en deshabituación tabáquica: terapia de sustitución con nicotina (TSN),
15 bupropión y vareniclina. La seguridad se valoró a los tres meses de abstinencia de consumo tabáquico en relación con la presencia de efectos adversos que determinaron la disminución o retirada del tratamiento inicialmente aplicado.

La validación de los datos de dicho genotipado previo se realizó en una nueva muestra de
20 sujetos (aproximadamente 1.500 personas). Tras aplicar los chequeos habituales para corregir errores en la introducción de datos, el proceso de validación se llevó a cabo replicando los análisis realizados en el estudio previo. En primer lugar, se caracterizó el estado de los sujetos bien como “casos” o bien como “controles”, en función de los resultados de seguridad obtenidos a los 3 meses de seguimiento tras la instauración del
25 tratamiento de deshabituación tabáquica de elección. Como “casos” se consideraron aquellas personas a las que (a) fue necesario reducir la dosis del tratamiento de elección debido a la presencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento, o (b) fue necesario suspender o cambiar el tratamiento por intolerancia al mismo según valoración de su médico. De este modo, los distintos modelos de análisis estadísticos proporcionaron información sobre la
30 seguridad asociada a la presencia de un determinado patrón genético.

Para valorar la posibilidad de sesgos de confusión como resultado del análisis de poblaciones mixtas, y también como control de errores de genotipado, se realizó el test de desequilibrio de Hardy-Weinberg tanto en los “casos” como en los “controles” correspondientes. El resultado de este test valoró antes de analizar los resultados obtenidos en los diversos modelos de regresión logística que se han utilizado para valorar la asociación entre los SNPs específicos y los resultados de seguridad de los tratamientos prescritos. Se han utilizado los siguientes modelos de penetrancia en los modelos de regresión logística: dominante, recesivo, aditivo, sobredominante y log-aditivo. Los análisis estadísticos se realizaron tanto con la frecuencia alélica como con la frecuencia genotípica, siendo estos últimos los que aportan la mayor información sobre las asociaciones que se pretenden replicar. Todos los resultados se presentaron con odds-ratios (OR), con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%, y su valor de significación estadística. Dado que en este estudio de validación sólo se analizaron los SNPs determinados en el estudio inicial no se consideró necesario establecer un nivel de significación más exigente, o su control mediante tasas de falsos resultados.

Por último, el poder discriminante de los distintos indicadores genéticos (SNPs) analizados respecto a los resultados de seguridad se valoró mediante curvas de operador-receptor y el análisis del área bajo la curva. El objetivo final de esta estrategia de análisis era el de poder llegar a estimar la probabilidad de efectos adversos que pudiera tener un sujeto con un determinado perfil genotípico que comienza un tratamiento de deshabituación tabáquica (en particular, con vareniclina) y ajustar y monitorizar su tratamiento en base a esta información.

Genotipado

Las muestras de ácidos nucleicos pueden ser genotipadas para determinar los alelos que están presentes en una región génica determinada de interés, por ejemplo, la posición de un SNP determinado, mediante métodos bien conocidos del estado de la técnica. Los SNPs candidatos fueron identificados mediante 3 estrategias diferentes, dirigidas principalmente a incluir SNPs con un potencial impacto funcional en la estructura proteica y/o expresión génica, así como a partir de la información de variaciones comunes a lo largo de un gen dado.

Según una primera estrategia, se buscaron SNPs codificantes no-sinónimos (nsSNPs) y SNPs localizados en regiones potenciales (en sentido 5' corriente arriba, 5'-UTR, región codificante, sitios de splicing, primer intrón, 3'-UTR y corriente abajo 3'). Los SNPs se buscaron desde 10 kilobases (kb) en sentido corriente arriba 5' a partir del codón de inicio hasta 10 kb corriente abajo 3' a partir del codón de parada para un gen dado. Los SNPs incluidos en este grupo fueron aquellos con un posible efecto funcional, en concreto aquellos que alteran potenciales sitios de unión a factores de transcripción tales como los que se pueden predecir mediante el empleo del software Pupus View (Conde *et al.* 2005, Nucleic Acid Res 33: W501-5), y SNPs localizados en secuencias conservadas entre especies, tal como han sido determinados mediante el uso de UCSC Genome Browser Database (<http://genome.ucsc.edu/index.html>).

En una segunda estrategia, se seleccionaron varios SNPs diana. El principal objetivo de esta selección fue identificar un conjunto de SNPs dirigidos a casi todos los SNPs conocidos en un gen, incluyendo aquellos localizados en potenciales regiones reguladoras que no mostraron ninguna evidencia de funcionalidad. En este estudio, los SNPs diana fueron definidos como SNPs comunes con un r^2 estimado superior a 0,8 ($r^2 > 0,8$) con otros SNPs en sujetos con ancestro europeo (CEU) en la base de datos HapMap (Tagger, Haploview 3.2) (Barrett *et al.* 2005 Bioinformatics 21(2):263-265).

Finalmente, en la tercera estrategia se consideraron SNPs descritos previamente en la literatura.

En todos los casos, se seleccionaron solamente aquellos SNPs con una frecuencia descrita de alelo minoritario superior al 5% ($MAF \geq 0,05$) en poblaciones caucásicas de HapMap-CEU y PERLEGEN-EUR-Panel North America (ENSEMBL genome browser v. 3.3-3.6; www.ensembl.org), con el objetivo de garantizar SNPs informativos. Todos los SNPs seleccionados fueron filtrados mediante los criterios de la tecnología Illumina (score $\geq 0,6$ ó GoldengateValidated Status, Illumina Inc., San Diego, USA). El genotipado de los SNPs fue llevado a cabo en el Centro Nacional de Genotipado (CeGen), España, usando el sistema Illumina Bead Array (Illumina Inc., San Diego; USA).

La tecnología Illumina Bead Array está basada en partículas (“beads”) de 3 μm que autoagregan en micropocillos sobre uno de los sustratos: haces de fibra óptica o superficies planas de sílice. Cuando las partículas se ensamblan aleatoriamente sobre uno de estos 2 sustratos, se disponen con una separación uniforme de aproximadamente 5,7 μm . Cada
5 partícula está recubierta por cientos de miles de copias de un oligonucleótido específico que actúa capturando las secuencias en uno de los ensayos de Illumina. De promedio, cada tipo de partícula está representada 30 veces por muestra, permitiendo un alto grado de precisión. Se seleccionó el ensayo de genotipado GoldenGate Genotyping assay. En esta aproximación, durante la fase líquida, oligonucleótidos específicos de alelo (ASO) se hibridan a ADN_g, se
10 extienden y ligan a un oligonucleótido específico de locus (LSO). La PCR se llevó a cabo utilizando cebadores universales. Los productos de la reacción multiplex se hibridaron para su detección y análisis a un Sentrix Array universal. Los resultados obtenidos en muestras de ADN de duplicados de sangre fueron concordantes con todos los SNPs genotipados por este método. El ADN fue cuantificado en el Centro Nacional de Genotipado (CeGen) mediante la
15 técnica de PicoGreen y diluido a una concentración final de 50 ng/ml. Con esta técnica, la concentración de ADN se determinó mediante un marcador fluorescente (PicoGreen®, Molecular Probes) que se une a ADN bicatenario y posterior cuantificación en un fluorímetro.

20

2. RESULTADOS

Con el objetivo de determinar el perfil farmacogenético asociado a la seguridad de un tratamiento farmacológico para dejar de fumar, se evaluaron los resultados obtenidos en términos de abstinencia de consumo tabáquico a 3 meses en relación con la presencia de efectos adversos que determinaron la disminución o retirada del tratamiento inicialmente
25 aplicado. Los sujetos se dividieron en tres grupos, los cuales fueron tratados con TSN, bupropión o vareniclina.

Se trata de un estudio observacional que contó con la intervención de 21 unidades de tabaquismo de los servicios públicos de salud de España y Portugal. Un total de 807 sujetos
30 fueron invitados a participar en el estudio de los cuales 798 pacientes aportaron sus datos sociodemográficos y clínicos realizando un test de 144 ítems. Además aportaron una muestra biológica para su posterior genotipado. 483 individuos fueron tratados con vareniclina. La

información tanto de variables fenotípicas como genotípicas fue recogida para 479 pacientes tratados con vareniclina antes de la instauración del tratamiento farmacológico. La descripción general de la población analizada se muestra en la Tabla 3.

5

Tabla 3**Características de la muestra evaluada y en tratamiento con vareniclina**

Variables	Media (DE)	N (%)
Género:		
Varones		241 (49,9)
Mujeres		242 (48,3)
Edad (años)	46,2 (10,8)	
Consumo cigarrillos/día	23,9 (10,9)	
Edad comienzo consumo tabaco (años)	15,5 (3,6)	
Edad comienzo consumo diario (años)	18,1 (4,5)	
Número intentos de dejar de fumar	2,8 (7,1)	
Método utilizado en los intentos previos:		
TSN		115 (31,1)
Bupropion/vareniclina		36 (9,7)
Sin fármacos		219 (5,2)
Meses desde el último intento de dejar de fumar	41,5 (86,4)	
Tiempo máximo de abstinencia alcanzado (meses)	29,0 (80,1)	

DE: desviación estándar; TSN: terapia de sustitución con nicotina

Los resultados clínicos fueron relacionados con la seguridad de los tratamientos farmacológicos. La seguridad fue medida a los 3 meses con los criterios de suspender el tratamiento por efectos adversos y disminución de dosis por causa de los efectos adversos.

Se seleccionaron 80 genes candidatos en base a su relevancia biológica y a la búsqueda bibliográfica así como en base a las apuestas de los genes candidatos de los investigadores. En las muestras se analizaron 384 SNPs, inserción/delección y repeticiones en tándem. Para cada gen la selección del SNP se basó en los siguientes criterios:

1. SNPs diana, $r^2 > 0,98$ con otros SNPs en individuos HapMap de ancestro europeo (CEU) (The International HapMap Project, 2003) (Tagger, Haploview 3.2).
 2. SNPs localizados en regiones que pueden tener influencia con la función del gen (corriente arriba, 5'UTR, región codificante, sitios de splicing, intrón 1, 3'UTR y corriente abajo).
 3. SNPs previamente asociados con la dependencia y cesación del consumo de tabaco.
- 10 Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto la asociación entre SNPs y la seguridad del tratamiento para dejar de fumar únicamente de aquellos genes que muestran un valor de p menor de 0,01. Los resultados genéticos se presentan con sus correspondientes OR (odds ratio), su precisión (95% intervalos de confianza) y el correspondiente valor de p. Con todo ello se obtuvieron los 13 SNPs asociados con eficacia de vareniclina que se muestran en las
- 15 Tablas 4-7.

Los resultados que se muestran a continuación presentan el ajuste del modelo univariado que incluye el genotipo como variable explicativa. Se ha contrastado el poder explicativo de este modelo frente al modelo nulo (sin variable explicativa) mediante el test de cociente de verosimilitudes para modelos anidados. Un *p*-valor significativo señala la necesidad de

20 explicar el resultado mediante el modelo univariado que incluye el genotipo.

Tabla 4

25 **Resultados univariados (genotipo) de la seguridad de un tratamiento con vareniclina para la deshabituación tabáquica – Suspensión de tratamiento por efectos adversos**

rs7930792 (Chr 11; UBASH3B)

Resultado	Genotipo			P-valor	AIC	AUC
	C/C	C/G	G/G			
1	27	18	2			
0	158	81	55			
OR	1,00	0,58	0,21	0.0256	297.9	

ES 2 426 517 A1

OR lineal	0,52	0.0079	296.2	0,6037
-----------	------	--------	-------	--------

Resultado	Alelos		OR (IC 95%)	P-valor
	C	G		
1	72	22		
0	497	291		
Total	569	313	0,52 (0,32 – 0,86)	0,011

Comentarios	Los genotipos C/G y G/G están relacionados con una mayor seguridad, siendo el alelo G el factor más importante en la explicación de la seguridad del tratamiento. La Figura 1 muestra la curva ROC correspondiente al modelo univariado en relación con el SNP rs7930792.
--------------------	--

rs12423809 (Chr 12; C12orf36)

Resultado	Genotipo			P-valor	AIC	AUC
	A/A	A/C	C/C			
1	13	21	13			
0	173	176	49			
OR	1,00	1,59	3,53	0,0141	297,6	
OR lineal	1,87			0,0041	295,9	0,6127

5

Resultado	Alelos		OR (IC 95%)	P-valor
	A	C		
1	47	47		
0	522	274		
Total	569	321	1,91 (1,24 – 2,93)	0,003

Comentarios	Los genotipos A/C y A/A están relacionados con una mayor seguridad, siendo el alelo A el factor más importante en la explicación de la seguridad del tratamiento. La Figura 2 muestra la curva ROC correspondiente al modelo univariado en relación con el SNP rs12423809.
--------------------	---

rs4251417 (Chr 17; SLC6A4)

Resultado	Genotipo			P-valor	AIC	AUC
	G/G	A/G	A/A			

ES 2 426 517 A1

1	34	11	2		
0	340	56	1		
OR	1,00	1,96	20,0	0,0149	297,5
OR lineal	2,43			0,0084	297,0
					0,5692

Resultado	Alelos		OR (IC 95%)	P-valor
	G	A		
1	79	15		
0	736	58		
Total	815	73	2,41 (1,30 – 4,50)	0,005

Comentarios	Los genotipos A/G y G/G están relacionados con una mayor seguridad, siendo el alelo G el factor más importante en la explicación de la seguridad del tratamiento. La Figura 3 muestra la curva ROC correspondiente al modelo univariado en relación con el SNP rs4251417.
--------------------	--

rs7146 (Chr 19; C19orf6)

Resultado	Genotipo			P-valor	AIC	AUC
	C/C	C/T	T/T			
1	15	23	9			
0	189	180	28			
OR	1,00	1,61	4,05	0,0162	297,7	
OR lineal	1,93			0,0053	296,2	
					0,6046	

5

Resultado	Alelos		OR (IC 95%)	P-valor
	C	T		
1	53	41		
0	558	236		
Total	611	277	1,83 (1,18 – 2,83)	0,007

Comentarios	Los genotipos C/T y C/C están relacionados con una mayor seguridad, siendo el alelo C el factor más importante en la explicación de la seguridad del tratamiento. La Figura 4 muestra la curva ROC correspondiente al modelo univariado en relación con el SNP rs7146.
--------------------	---

rs477292 (Chr 6; OPRM1)

Resultado	Genotipo			P-valor	AIC	AUC
	G/G	A/G	A/A			
1	20	23	4			
0	248	134	14			
OR	1,00	2,13	3,54	0,0229	298,2	
OR lineal	1,99			0,0064	296,3	0,6061

Resultado	Alelos		OR (IC 95%)	P-valor
	G	A		
1	63	31		
0	630	162		
Total	693	193	1,91 (1,20 – 3,04)	0,006

Comentarios	Los genotipos A/G y G/G están relacionados con una mayor seguridad, siendo el alelo G el factor más importante en la explicación de la seguridad del tratamiento. La Figura 5 muestra la curva ROC correspondiente al modelo univariado en relación con el SNP rs477292.
--------------------	---

5 rs495491 (Chr 6; OPRM1)

Resultado	Genotipo			P-valor	AIC	AUC
	T/T	C/T	C/C			
1	15	27	5			
0	228	148	20			
OR	1,00	2,77	3,80	0,0031	294,1	
OR lineal	2,19			0,0012	293,2	0,6337

Resultado	Alelos		OR (IC 95%)	P-valor
	T	C		
1	57	37		
0	604	188		
Total	661	225	2,08 (1,34 – 3,25)	0,001

Comentarios	Los genotipos C/T y T/T están relacionados con una mayor seguridad, siendo el alelo T el factor más importante en la explicación de la seguridad del tratamiento.
--------------------	---

	La Figura 6 muestra la curva ROC correspondiente al modelo univariado en relación con el SNP rs495491.
--	--

rs3778151 (Chr 6; OPRM1)

Resultado	Genotipo			P-valor	AIC	AUC
	T/T	C/T	C/C			
1	22	19	4			
0	280	107	6			
OR	1,00	2,26	8,48	0,0024	283,9	
OR lineal	2,55			0,0006	282,3	0,6207

Resultado	Alelos		OR (IC 95%)	P-valor
	T	C		
1	63	27		
0	667	119		
Total	730	146	2,40 (1,47 – 3,93)	0,0003

Comentarios	Los genotipos C/T y T/T están relacionados con una mayor seguridad, siendo el alelo T el factor más importante en la explicación de la seguridad del tratamiento. La Figura 7 muestra la curva ROC correspondiente al modelo univariado en relación con el SNP rs3778151.
--------------------	--

5

rs9479757 (Chr 6; OPRM1)

Resultado	Genotipo			P-valor	AIC	AUC
	G/G	A/G	A/A			
1	27	18	2			
0	332	64	2			
OR	1,00	3,46	12,30	0,0002	289,5	
OR lineal	3,47			0,00004	287,5	0,6323

Resultado	Alelos		OR (IC 95%)	P-valor
	G	A		
1	72	22		
0	728	68		

Total	800	90	3,27 (1,91 – 5,60)	6,2 x 10 ⁻⁶
-------	-----	----	--------------------	------------------------

Comentarios	Los genotipos A/G y G/G están relacionados con una mayor seguridad, siendo el alelo G el factor más importante en la explicación de la seguridad del tratamiento. La Figura 8 muestra la curva ROC correspondiente al modelo univariado en relación con el SNP rs9479757.
--------------------	--

5

Tabla 5

Resultados univariados (genotipo) de la seguridad de un tratamiento con vareniclina para la deshabituación tabáquica – Reducción de dosis por efectos adversos

10

rs763132 (Chr 6; ARHGAP18)

Resultado	Genotipo			P-valor	AIC	AUC
	T/T	G/T	G/G			
1	36	21	2			
0	148	175	61			
OR	1,00	0,49	0,13	0,0007	339,1	
OR lineal	0,44			0,0002	337,6	0,6329

Resultado	Alelos		OR (IC 95%)	P-valor
	T	G		
1	93	25		
0	471	297		
Total	564	322	0,43 (0,27 – 0,68)	0,0002

Comentarios	Los genotipos G/T y G/G están relacionados con una mayor seguridad, siendo el alelo G el factor más importante en la explicación de la seguridad del tratamiento. La Figura 9 muestra la curva ROC correspondiente al modelo univariado en relación con el SNP rs763132.
--------------------	---

15 rs4474069 (Chr 9; RAPGEF1)

Resultado	Genotipo			P-valor	AIC	AUC
	C/C	C/T	T/T			

1	25	32	2		
0	249	119	15		
OR	1,00	2,68	1,33	0,0029	341,7
OR lineal	1,87			0,0070	344,1
					0,6078

Resultado	Alelos		OR (IC 95%)	P-valor
	C	T		
1	82	36		
0	617	149		
Total	699	185	1,82 (1,18 – 2,80)	0,007

Comentarios	Los genotipos C/T y T/T están relacionados con una mayor seguridad, siendo el alelo C el factor más importante en la explicación de la seguridad del tratamiento. La Figura 10 muestra la curva ROC correspondiente al modelo univariado en relación con el SNP rs4474069.
--------------------	---

rs1183035 (Chr X; MAOB)

Resultado	Genotipo			P-valor	AIC	AUC
	T/T	C/T	C/C			
1	53	6	0			
0	301	41	42			
OR	1,00	0,83	0,00	0,0083	340,8	
OR lineal	0,42			0,0083	343,4	
					0,5628	

5

Resultado	Alelos		OR (IC 95%)	P-valor
	T	C		
1	112	6		
0	643	125		
Total	755	131	0,28 (0,12 – 0,64)	0,003

Comentarios	Los genotipos C/T y C/C están relacionados con una mayor seguridad, siendo el alelo C el factor más importante en la explicación de la seguridad del tratamiento. La Figura 11 muestra la curva ROC correspondiente al modelo univariado en relación con el SNP rs1183035.
--------------------	---

Tabla 6. Suspensión del Tratamiento

Gen	ID	SNPs de los que da información	MAF	Función
OPRM1 (6q24-q25)	rs9479757 (p-0.0002)A	rs590761 A/G	A 0,117	IRT
		rs653011 A/T	T 0,118	IP
		rs10485057 A/G	G 0,117	INF
		rs632395 C/T	T 0,088	IRT
		rs645189 C/T	T 0,096	IRT
		rs650245 C/T	T 0,089	IP-CG
		rs511420 C/T	C 0,112	INF
		rs649840 G/T	T 0,105	IP-CG
		rs616585 C/T	T 0,119	IP-CG
		rs9479756 A/G	A 0,084	INF
		rs617648 C/T	T 0,081	INF
		rs664247 A/G	A 0,071	IRT
		rs556716A/G	A 0,117	IP
		rs625109C/T	C 0,117	IP
		rs628618C/T	C 0,117	IP-CG
		rs636433C/T	T 0,117	IP
		rs544093G/T	G 0,117	INF
		rs613341A/G	A 0,108	IP
		rs620496A/C	C 0,117	IP
		rs599945G/T	G 0,088	ABNF-CG
	rs9479757A/G	A 0,084	IRT	
	rs477292 (p-0.0229)A	rs499796C/T	C 0,168	IRT
		rs553202A/G	A 0,204	IRT
		rs607759C/T	T 0,175	IRT-CG
		rs520321C/T	C 0,155	IRT
		rs514980A/G	G 0,161	IRT-CG
		rs557748C/T	T 0,164	IRT-CG
		rs524731A/C	A 0,164	IRT
		rs511435A/G	A 0,164	IRT
		rs509544A/G	G 0,164	IRT-CG
		rs668394G/T	G 0,164	IRT
		rs634479C/T	C 0,178	IRT
	rs477292A/G	A 0,192	INF	
rs495491 (p-0.0031)C	No HAPMAP	C 0,181	IRT	

OPRM1 (6q24-q25)	rs3778151 (p-0.0024)C	rs9478504 A/G	G 0,158	INF-CG
		rs1461773C/T	T 0,136	IRT
		rs17275521A/G	A 0,144	IRT
		rs3778153 A/C	A 0,164	IRT
		rs9285542 C/T	T 0,142	INF
		rs3778149 C/G	G 0,138	IRT
		rs3778150 C/T	C 0,137	IRT
		rs9478503 C/T	C 0,151	IRT
		rs9478501 C/T	C 0,136	IRT
		rs3778146 C/T	C 0,137	IRT
		rs6927269 G/T	G 0,137	IRT
		rs3778148 G/T	T 0,142	IRT
		rs3823010 A/G	A 0,142	IRT
		rs17209711 A/T	A 0,146	IRT
		rs3778156 A/G	G 0,142	IP
		rs7773995 C/T	T 0,138	IP
		rs3778145 A/C	C 0,137	IRT
		rs3778158 A/T	T 0,15	IRT
		rs3778147 A/G	A 0,142	IRT-CG
		rs3778157 C/T	C 0,15	IRT
		rs9479754 C/T	C 0,138	IRT
		rs3778155 C/T	T 0,142	IRT
		rs7772959 A/G	A 0,118	INF-CG
		rs3798678 A/G	G 0,15	IRT
		rs9322445 A/G	G 0,15	IRT-CG
		rs9478499 A/T	A 0,136	IP
rs1381376 A/G	A 0,15	IRT-CG		
rs3778151 C/T	C 0,167	INF-CG		
UBASH3B o STS-1(11q24.1)	rs7930792 (p-0.0256)C	rs10790522 C/T	T 0,312	INF
		rs2233 C/G	C 0,358	IP
		rs10790521 G/T	T 0,39	IP
		rs1000722 C/T	C/T 1	IGRT
		rs7930792 C/G	G 0,35	INF
C12orf36	rs12423809 (p-0.0141)C	rs4763340 C/T	C 0,358	AANF
		rs970063 A/G	A 0,35	AANF
		rs7957232 C/T	C 0,344	AARRP
		rs4763975 A/G	G 0,319	IP
		rs1993508 C/G	C 0,35	AARRP-CG

		rs4558247 A/G	A 0,35	AANF
		rs2077980 C/G	G 0,333	INF
		rs1019952 C/T	T 0,325	IGNF
		rs4763976 C/T	T 0,333	AARRP
		rs4763339 C/T	T 0,35	AANF-CG
		rs1479112 A/C	C 0,35	INF
		rs12425036 A/G	A 0,35	AART
		rs12423809 A/C	C 0,342	AANF-CG

SLC6A4 (17q11.1-q12)	rs4251417 (p-0.0149)A	rs4251417 A/G	A 0,111	INF-CG
C19orf6	rs7146 (p-0.0162)T	rs2240170 C/G	C 0,333	IRT-CG
		rs7146 C/T	T 0,314	ERES -CG

- 5 [AANF: Aguas arriba no funcional; AARRP: Aguas arriba regulador de región de promotor; AART: Aguas arriba regulador transcripcional; ABNF: Aguas abajo no funcional; CG: Sitio CpG; ERES: Exónico regulador ensamblaje sinónimo; GRT: Intergénico regulador transcripcional; IGNF: Intergénico no funcional; INF: Intrónico no funcional; IP: Intrónico potenciador; IRT: Intrónico regulador transcripcional; ND; Dato no disponible]

Tabla 7. Reducción de dosis

Gen	ID	SNPs de los que da información	MAF	Función
ARHGAP18 (6q22-q24)	rs763132 (p-0.0007)T	rs763132 G/T	G 0,372	IP
MAOB(Xp11.23)	rs1183035 (p-0.0083)T	rs1183035C/T	C 0,15	IT ND

RAPGEF1(9q34.3)	rs4474069 (p-0.0029)C	rs7047157C/T	C 0,128	IP-CG
		rs4740175A/G	G 0,124	IP
		rs6597516A/G	A 0,127	INF
		rs3857983A/C	A 0,125	IP-CG
		rs7853122C/T	C 0,124	IP
		rs3780261C/T	C 0,125	IP
		rs4740174C/T	T 0,119	AARRP-CG
		rs1536733A/C	A 0,125	INF
		rs11790386C/T	T 0,121	INF
		rs4740177C/T	T 0,125	INF
		rs7035496A/G	G 0,119	IP
		rs2076C/T	T 0,121	IP
		rs2183022A/G	A 0,125	INF-CG
		rs4474069C/T	T 0,125	IP-CG
		rs874056C/T	T 0,125	INF
		rs7868479A/G	A 0,125	IP
		rs1541052C/T	C 0,108	AARRP
		rs3890084C/G	C 0,117	IP-CG
		rs1541055C/T	C 0,125	IP-CG
		rs2282008C/T	C 0,117	IP-CG
		rs10901075C/T	C 0,125	IP-CG
		rs943847G/T	G 0,117	INF
		rs1410562A/C	A 0,124	IP
		rs1544305C/T	C 0,124	IP
		rs2282006C/T	C 0,125	INF-CG
		rs2282005C/T	T 0,117	IP
		rs2282009C/T	C 0,125	INF-CG
		rs1410563A/G	A 0,117	IP
rs6597518 C/T	T 0,125	INF		
rs4474069 C/T	T 0,125	IP-CG		

[AARRP: Aguas arriba regulador de región de promotor; CG: Sitio CpG; INF: Intrónico no funcional; IP: Intrónico potenciador; IT: transcripto intrónico; ND: Dato no disponible]

REIVINDICACIONES

1. Un método para determinar la probabilidad de que un sujeto padezca efectos
adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores
colinérgicos nicotínicos, en donde dichos efectos adversos conducen a la retirada de
dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado
en dicha terapia, comprendiendo dicho método determinar en una muestra biológica
de dicho sujeto, al menos un alelo del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)
rs9479757 o de cualquier SNP de su correspondiente bloque de ligamiento, en donde

- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs9479757, o de los alelos
correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

es indicativa de que dicho sujeto tiene una alta probabilidad de padecer efectos
adversos en respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores
colinérgicos nicotínicos que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción
de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia;

o, alternativamente,

- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs9479757, o de los alelos
correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento,

es indicativa de que dicho sujeto tiene una baja probabilidad de padecer efectos
adversos en respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores
colinérgicos nicotínicos que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción
de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

2. Método según la reivindicación 1 en el que

- la presencia de ambos alelos A del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

es indicativa de que dicho sujeto tiene una alta probabilidad de padecer efectos adversos en respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia;

o, alternativamente, en el que

- la presencia de ambos alelos G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

es indicativa de que dicho sujeto tiene una baja probabilidad de padecer efectos adversos en respuesta a dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

3. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que adicionalmente se determina al menos un alelo de uno o más de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs763132, rs4474069 y rs1183035, o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento.

4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dichos efectos adversos que conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia se seleccionan del grupo formado por insomnio, agitación nocturna, somnolencia, sueños vívidos, cefaleas, mareos, inquietud, tensión nerviosa, síntomas depresivos, pesadez de estómago, distensión abdominal, meteorismo, flatulencias, náuseas, vómitos, diarrea,

estreñimiento, sequedad de boca, aftas, rash cutáneo, cansancio, dolores generalizados y combinaciones de los mismos.

5. Un método para predecir la seguridad de una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, que comprende determinar en una muestra biológica del sujeto al menos un alelo del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs9479757 o de cualquier SNP de su correspondiente bloque de ligamiento, en donde

- la presencia de al menos un alelo G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

es indicativa de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es segura a la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia;

o, alternativamente, en donde

- la presencia de al menos un alelo A del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

es indicativa de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos no es segura a la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

6. Método según la reivindicación 5, en el que

- la presencia de ambos alelos G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

es indicativa de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos es segura a la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia;

5 o. alternativamente, en donde

- la presencia de ambos alelos A del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

10 es indicativa de que dicha terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos no es segura a la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia.

7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6 en el que adicionalmente se
15 determina al menos un alelo de uno o más de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs763132, rs4474069 o rs1183035, o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento.

20 8. Un método para seleccionar un sujeto para seguir una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, que comprende determinar en una muestra biológica del sujeto al menos un alelo del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs9479757 o de cualquier SNP de sus correspondiente bloque de ligamiento, en donde el sujeto es seleccionado para la terapia si tiene

25

- al menos un alelo G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;

9. Método según la reivindicación 8 en el que adicionalmente se determina al menos un
30 alelo de uno o más de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs763132,

rs4474069 o rs1183035, o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento.

- 5
10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 3, 7 o 9, en el que dicho SNP se selecciona del grupo formado por los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151 y cualquier combinación de dichos SNPs y/o correspondientes SNPs de sus bloques de ligamiento, o, alternativamente, del grupo formado por los SNPs rs763132, rs4474069 o rs1183035 y cualquier combinación de dichos SNPs y/o de los correspondientes SNPs de sus bloques de ligamiento.
- 10
11. Un método para seleccionar una terapia para un sujeto en necesidad de terapia que comprende determinar en una muestra biológica de dicho sujeto al menos un alelo del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs9479757 o de cualquier SNP de su correspondiente bloque de ligamiento, en donde se selecciona una terapia basada en un fármaco agonista de receptores colinérgicos nicotínicos si dicho sujeto tiene
- 15
- al menos un alelo G del SNP rs9479757, o de los alelos correspondientes de SNPs de su bloque de ligamiento;
- 20
12. Método según la reivindicación 11 que adicionalmente comprende determinar al menos un alelo de uno o más de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs763132, rs4474069 o rs1183035, o de cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento.
- 25
13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la terapia basada en un agonista de un receptor colinérgico nicotínico está dirigida al tratamiento de una adicción o dependencia química.
- 30
14. Método según la reivindicación 13, en el que dicha adicción o dependencia química, es una adicción a nicotina o tabaco.

15. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el sujeto es un consumidor de tabaco, preferentemente, un fumador activo.

5 16. Un kit que comprende al menos un reactivo necesario para determinar la presencia de al menos un alelo del SNP rs9479757 y/o de los alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento, y/o, al menos, un reactivo para determinar el nucleótido presente en el sitio polimórfico de dicho SNP, en donde dichos al menos un reactivo necesario para determinar la presencia de al menos un alelo de dicho SNP y/o de los
10 alelos correspondientes de los SNPs de su bloque de ligamiento, y/o, al menos, un reactivo para determinar el nucleótido presente en el sitio polimórfico de dicho SNP comprende:

15 - uno o más oligonucleótidos alelo-específicos o polimorfismo-específicos o parejas de oligonucleótidos, donde cada pareja de oligonucleótidos alelo-específicos o polimorfismo-específicos está dirigida al SNP rs9479757 y/o los correspondientes SNPs de su bloque de ligamiento, o

20 - un conjunto de sondas, en donde dicho conjunto de sondas comprende una pluralidad de sondas de oligonucleótidos que interrogan para el SNP rs9479757 y/o los correspondientes SNPs de su bloque de ligamiento, en donde dichas sondas de oligonucleótidos suponen al menos el 50% de las sondas de oligonucleótidos de dicho conjunto de sondas.

25 17. Kit según la reivindicación 16, que comprende adicionalmente al menos un reactivo necesario para determinar la presencia de al menos un alelo de uno o más de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs763132, rs4474069 o rs1183035, y/o de los alelos correspondientes de los SNPs de sus bloques de ligamiento, y/o, al menos, un reactivo para determinar el nucleótido
30 presente en el sitio polimórfico de dichos uno o más SNPs, en donde dichos al menos un reactivo necesario para determinar la presencia de al menos un alelo de uno o más

de dichos SNPs y/o de los alelos correspondientes de los SNPs de sus bloques de ligamiento, y/o, al menos, un reactivo para determinar el nucleótido presente en el sitio polimórfico de dichos uno o más SNPs comprende:

- 5
- uno o más oligonucleótidos alelo-específicos o polimorfismo-específicos o parejas de oligonucleótidos, donde cada pareja de oligonucleótidos alelo-específicos o polimorfismo-específicos está dirigida a uno de los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, rs495491, rs3778151, rs763132, rs4474069, rs1183035 y/o los correspondientes SNPs de sus bloques de ligamiento, o
- 10
- un conjunto de sondas, en donde dicho conjunto de sondas comprende una pluralidad de sondas de oligonucleótidos que interrogan para SNPs seleccionados del grupo formado por los SNPs rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146,
- 15
- rs477292, rs495491, rs3778151, rs763132, rs4474069, rs1183035 y/o los correspondientes SNPs de sus bloques de ligamiento, en donde dichas sondas de oligonucleótidos suponen al menos el 50% de las sondas de oligonucleótidos de dicho conjunto de sondas.
- 20
18. Uso de un kit según cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17 para:
- determinar la probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, en donde dichos efectos adversos conducen a la retirada de dicha
- 25
- terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia; o para
 - predecir la seguridad de una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos en un sujeto; o para
 - seleccionar un sujeto para una terapia basada en un fármaco agonista de los
- 30
- receptores colinérgicos nicotínicos; o para
 - seleccionar una terapia a administrar a un sujeto en necesidad de terapia.

19. Uso de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) para:

- 5 - determinar la probabilidad de que un sujeto padezca efectos adversos en respuesta a una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, en donde dichos efectos adversos conducen a la retirada de dicha terapia o a una reducción de la dosis terapéutica habitual del fármaco utilizado en dicha terapia; o para
- 10 - predecir la seguridad de una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos en un sujeto; o para
- seleccionar un sujeto para una terapia basada en un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos; o para
- seleccionar una terapia a administrar a un sujeto en necesidad de terapia;

15 en donde dicho SNP es rs9479757 y/o cualquier SNP de su correspondiente bloque de ligamiento.

20. Uso según la reivindicación 19, en donde adicionalmente se selecciona al menos un SNP del grupo formado por rs7930792, rs12423809, rs4251417, rs7146, rs477292, 20 rs495491, rs3778151, rs763132, rs4474069 o rs1183035 y/o cualquier SNP de sus correspondientes bloques de ligamiento.

21. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, kit según cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, uso de un kit según la reivindicación 18 o uso de un SNP 25 según cualquiera de las reivindicaciones 19 o 20, en donde dicho fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos se selecciona del grupo formado por vareniclina, citisina y dianiclina.

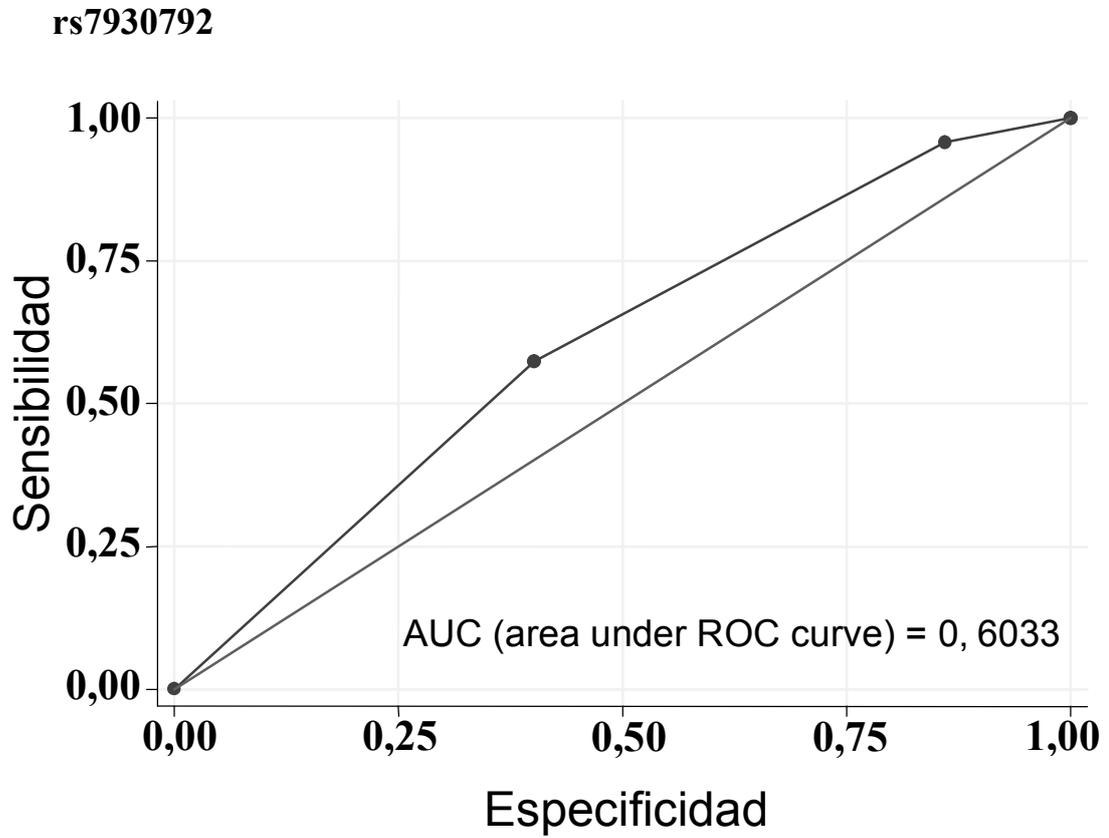


Fig. 1

rs12423809

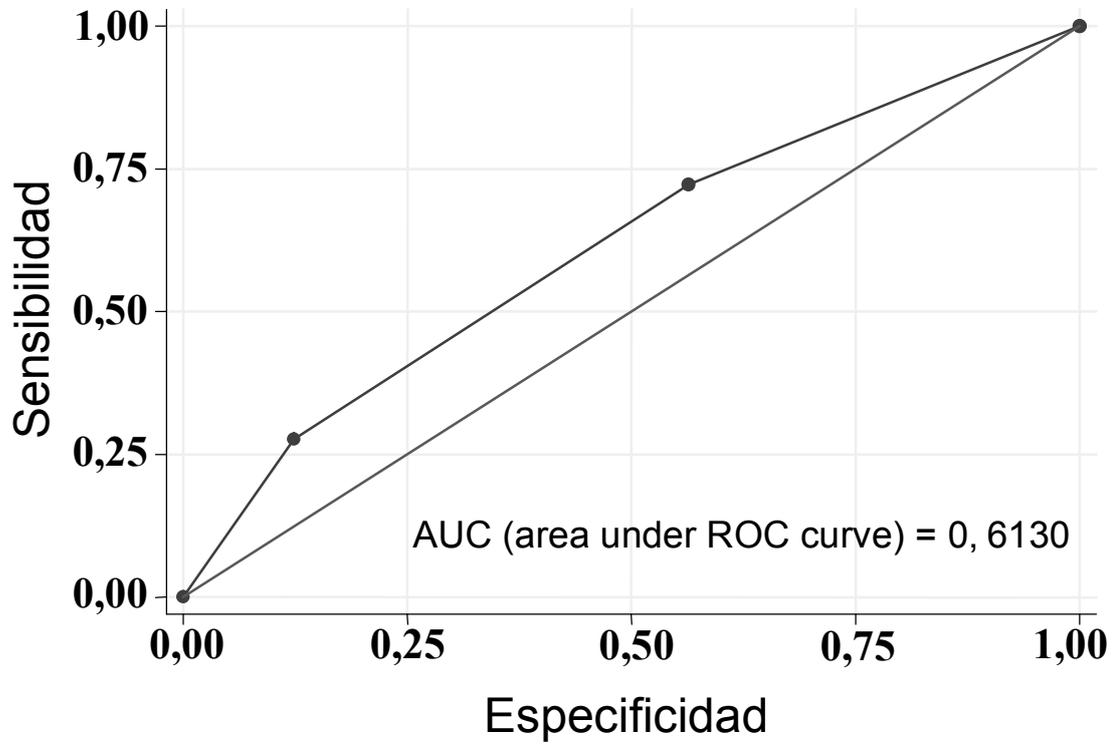


Fig. 2

rs4251417

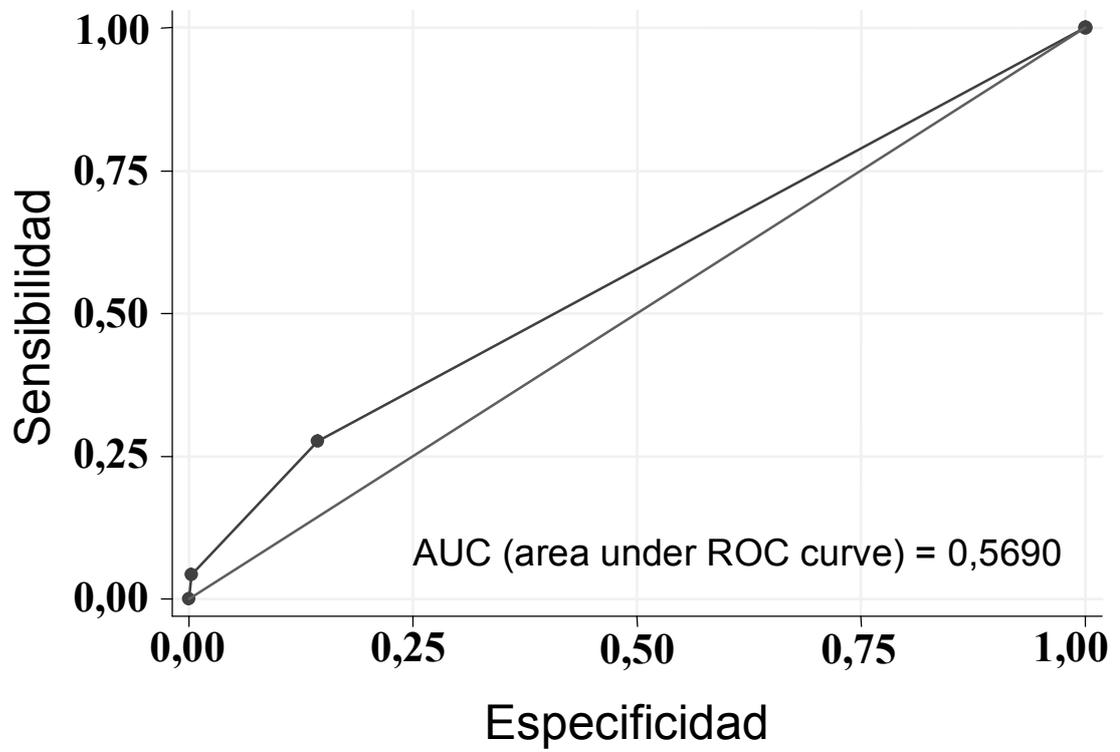


Fig. 3

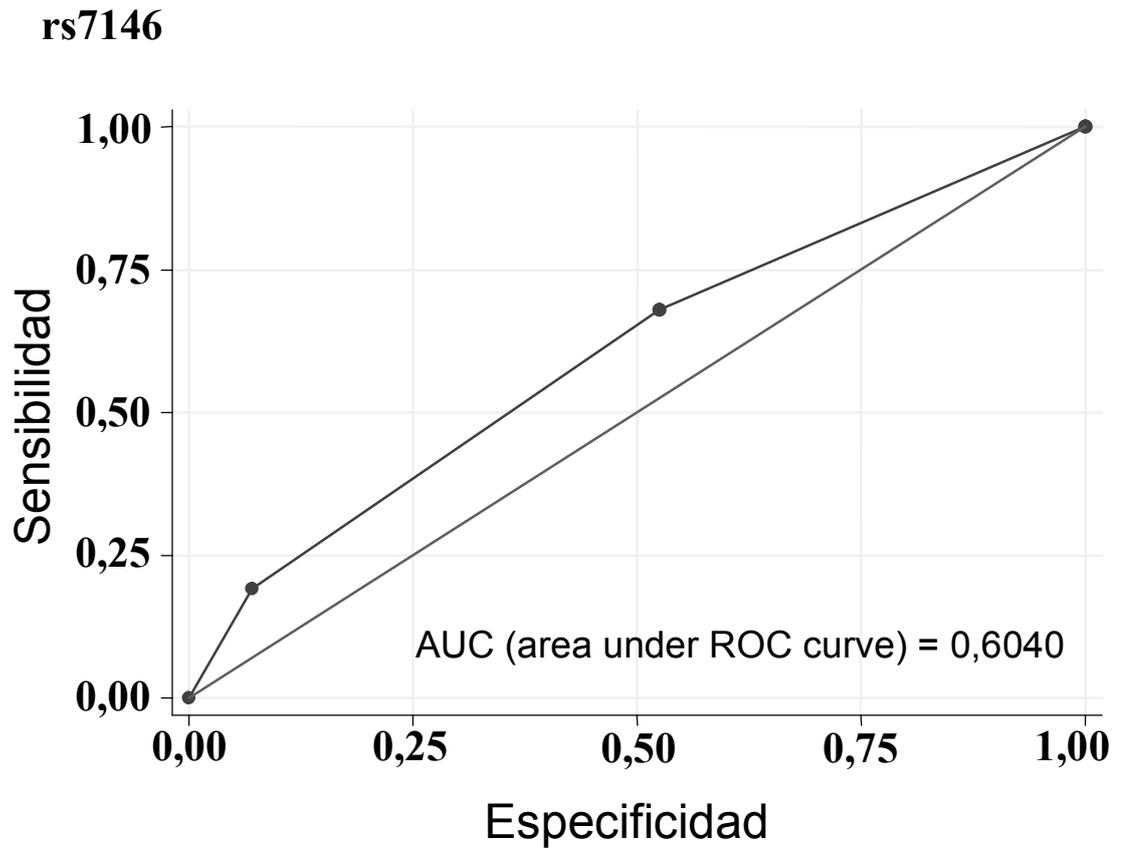


Fig. 4

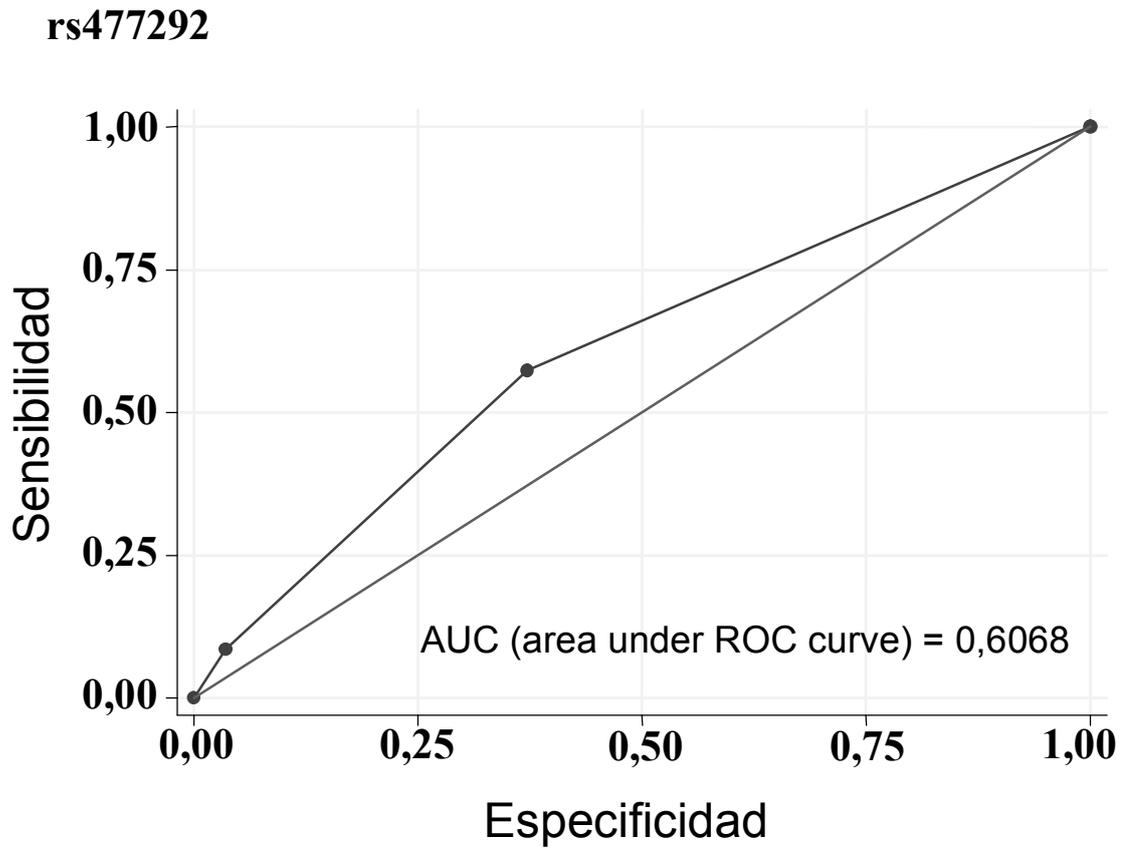


Fig. 5

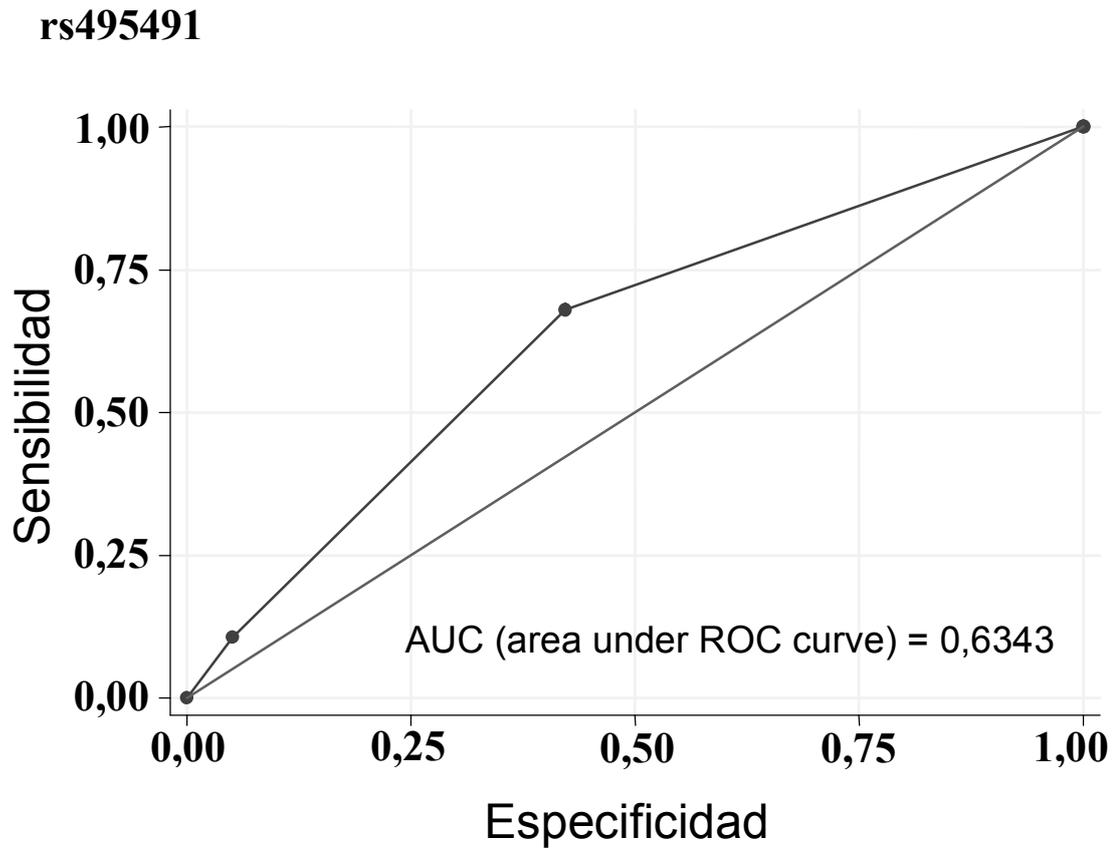


Fig. 6

rs3778151

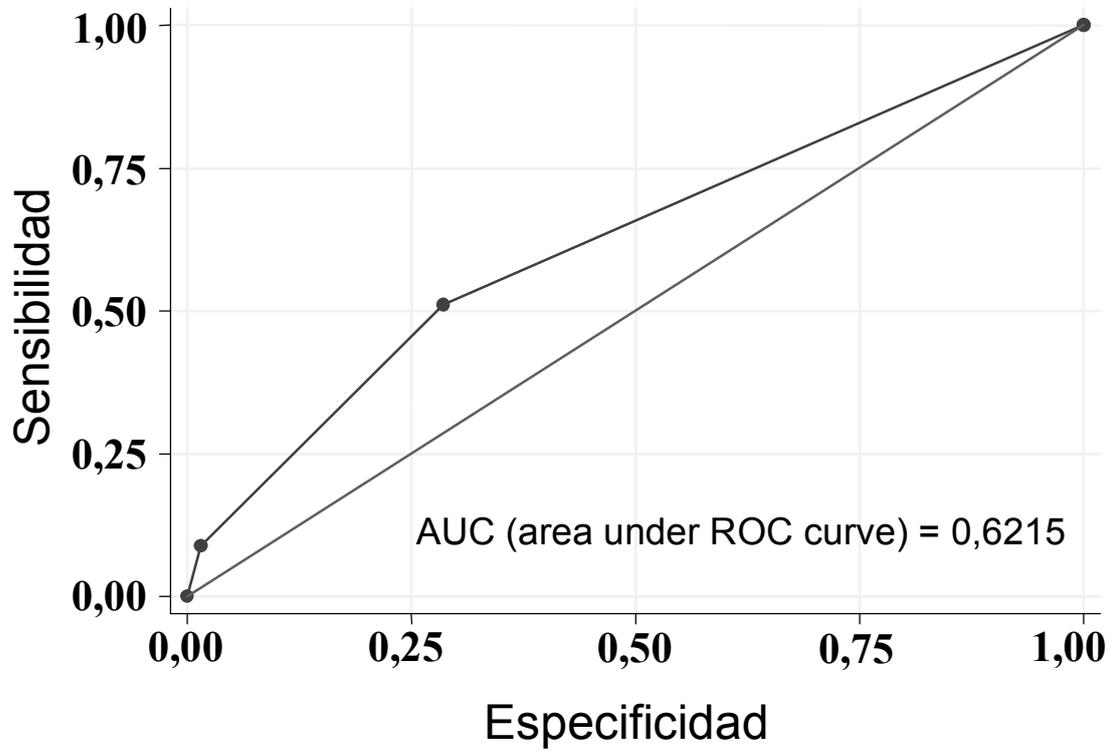


Fig. 7

rs9479757

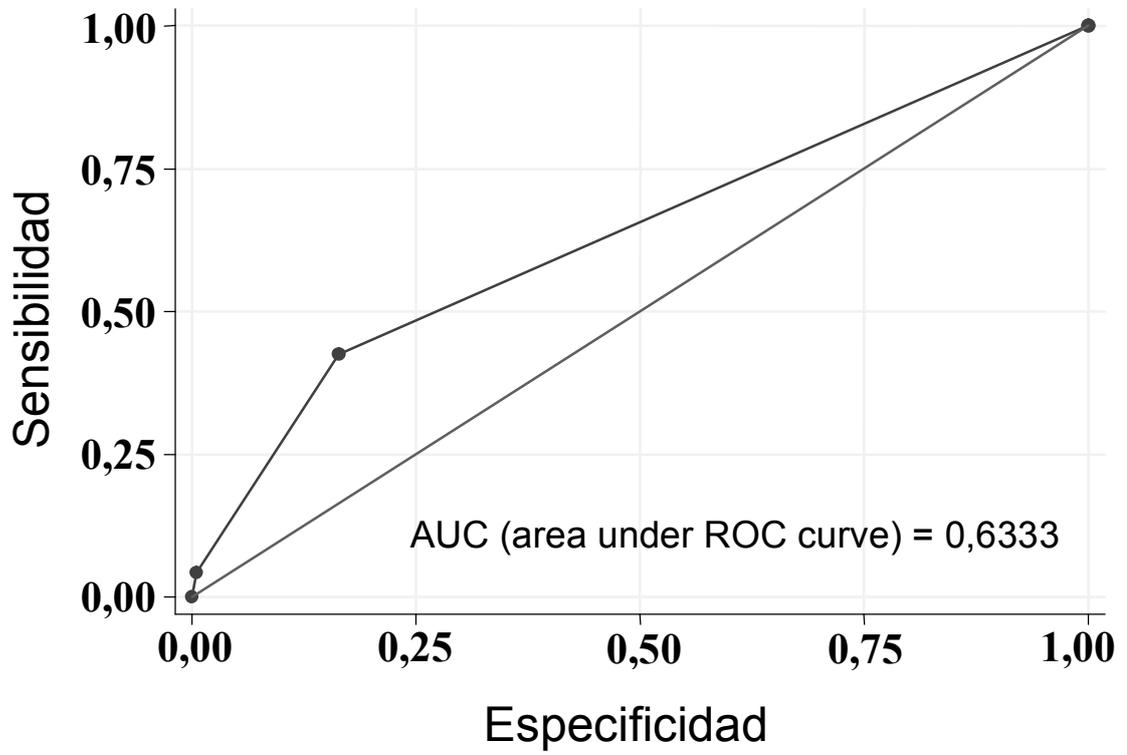


Fig. 8

rs763132

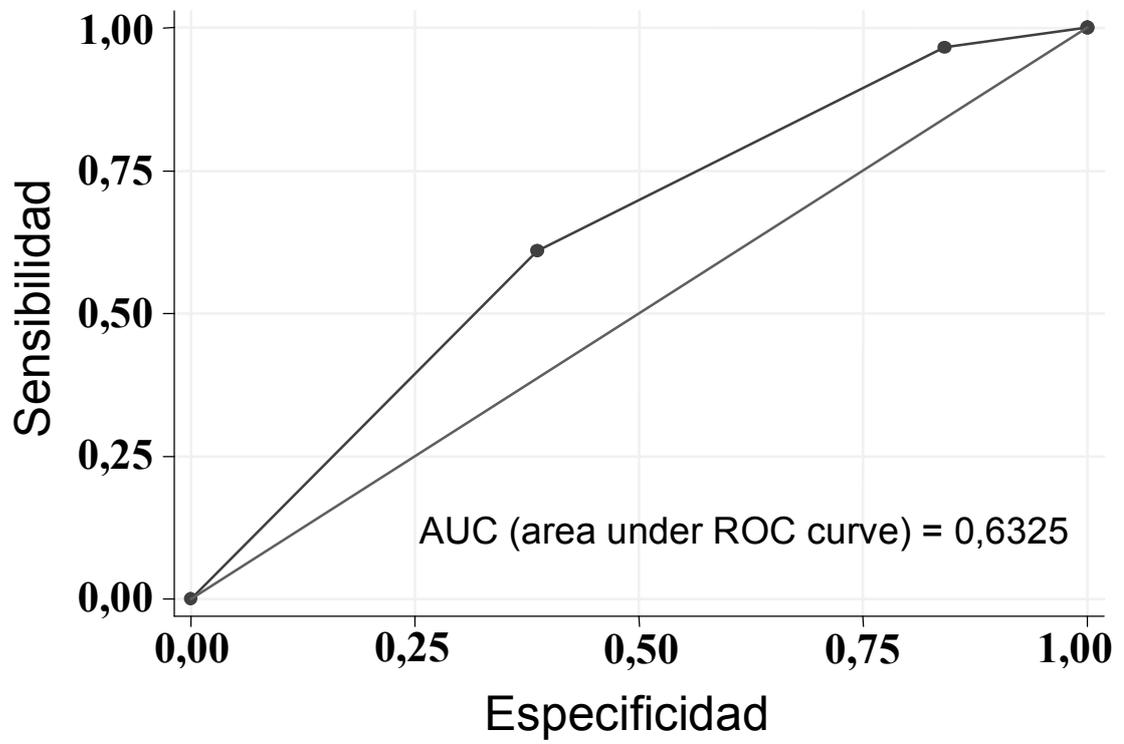


Fig. 9

rs4474069

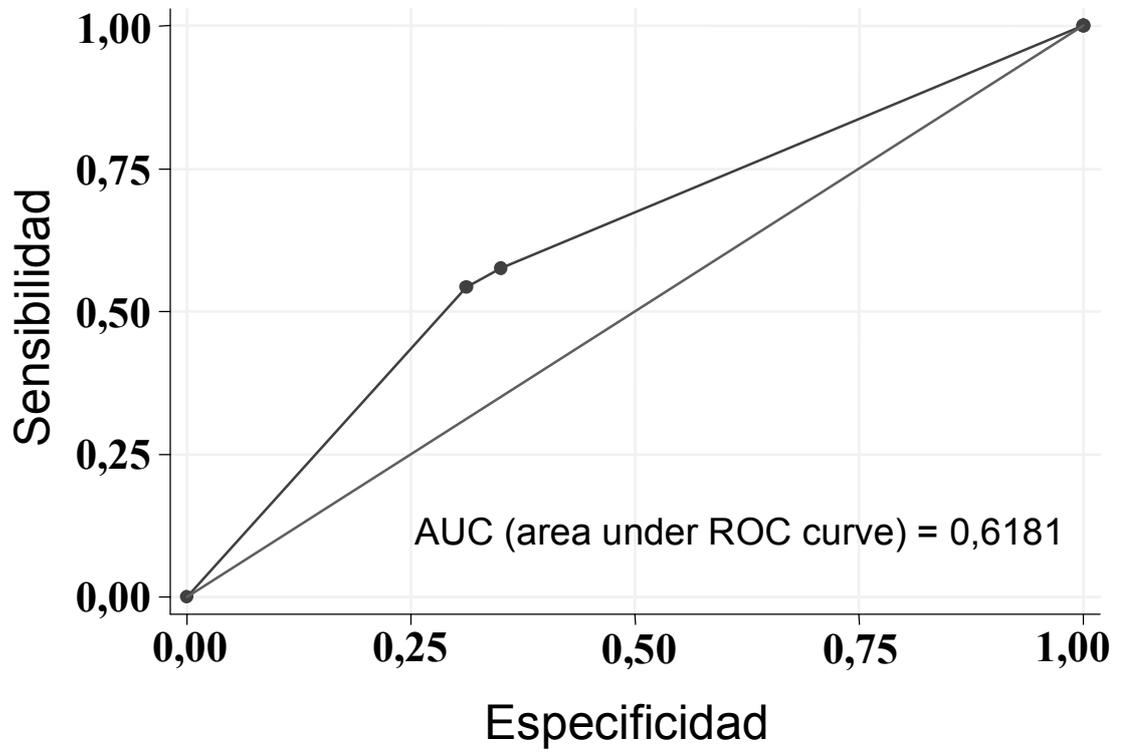


Fig. 10

rs1183035

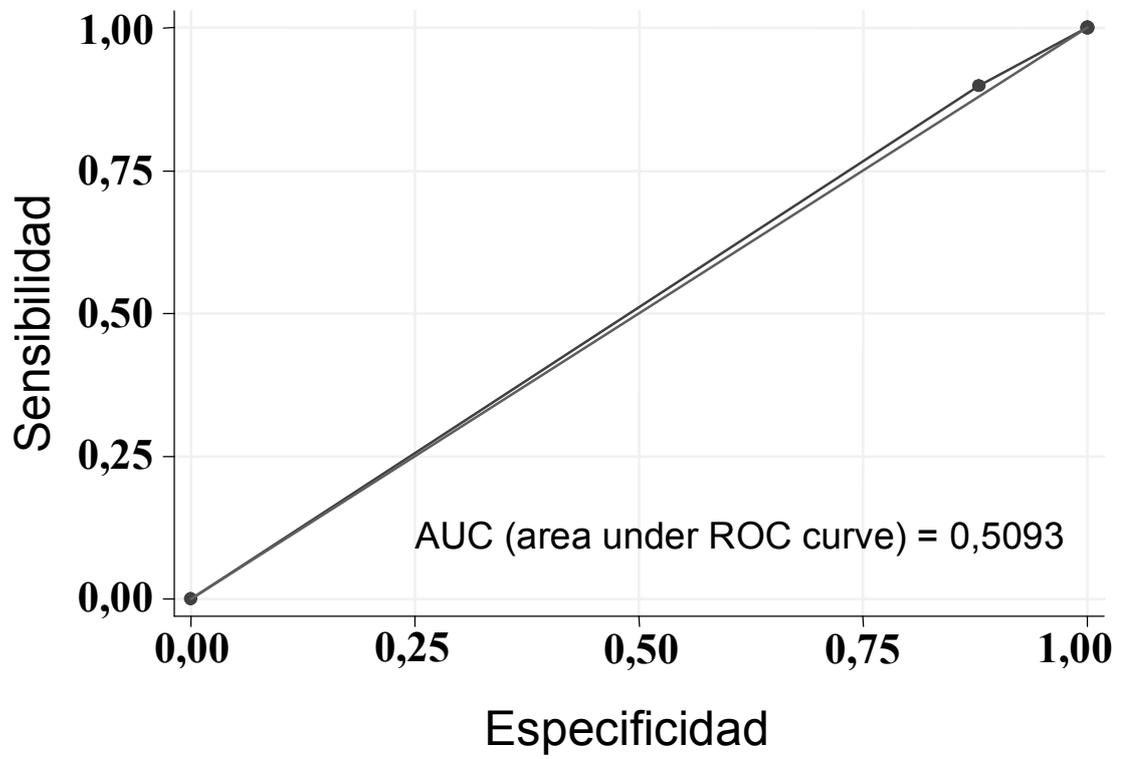


Fig. 11

ES 2 426 517 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Genetracer Biotech S.L.
Universidad del País Vasco

<120> MÉTODO PARA PREDECIR LA SEGURIDAD DE UN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

<130> P7904ES00

<160> 11

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 52
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1
tcttgtttca gaaaataag tccagsaaa gtcaatgggt taggaagtgt gg 52

<210> 2
<211> 52
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2
aggagaaaga tgaatatccc agctcamgca gccacaat ttgcccttcc tc 52

<210> 3
<211> 52
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 3
accctgagg actcctgaga acacacrttg cctcaaaaa tctacctacc tg 52

<210> 4
<211> 52
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 4
cgctcgccca tcaactgcct ggagcaygtg cgtgacaagt ggccgcgtga gg 52

<210> 5
<211> 52
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 5
tcagctaaat agacatactt gttcartcc ccagatgctt tcctgctgc tt 52

<210> 6

ES 2 426 517 A1

<211> 52
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 6
tgataggcac tggttctaca gtgagayata tctctcctaa gtctggtgac aa 52

<210> 7
<211> 52
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 7
tcaagatagc taattgagaa caagcaygag actccactcc tggccccaa gc 52

<210> 8
<211> 52
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 8
gtgatgttac cagcctgagg gaaggarggt tcacagcctg atatggtggt ga 52

<210> 9
<211> 52
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 9
aagggtgaaa atgacataca ttcttgkgac tttagatgaa tcagattata gc 52

<210> 10
<211> 52
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 10
tctcactgtc tgtaatgact ccagcaygaa aagctcccag ccacaggcag ct 52

<210> 11
<211> 52
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 11
tcactgtaga actagaaaaa tggtcaytta ttgcaaagtg ctacagtgaa aa 52



- ②¹ N.º solicitud: 201230590
②² Fecha de presentación de la solicitud: 20.04.2012
③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: **C12Q1/68** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	KING DP et al. Smoking Cessation Pharmacogenetics: Analysis of Varenicline and Bupropion in Placebo-Controlled Clinical Trials. Neuropsychopharmacology. Febrero 2012. Vol. 37, páginas 641-650, todo el documento.	1-15,19-21
A	LEE AM et al. CYP2B6 Genotype Alters Abstinence Rates in a Bupropion Smoking Cessation Trial. Biological Psychiatry. 2007. Vol. 62, páginas 635-641, todo el documento.	1-15,19-21
A	LERMAN CE et al. Genetics and Smoking Cessation. American Journal of Preventive Medicine. 2007. Vol. 33, páginas 398-405, resumen.	1-15,19-21
A	RUSSO P et al. Impact of Genetic Variability in Nicotinic Acetylcholine Receptors on Nicotine Addiction and Smoking Cessation Treatment. Current Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 18, páginas 81-112, resumen.	1-15,19-21

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
23.09.2013

Examinador
M. D. García Grávalos

Página
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C12Q

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, USPTO PATENT DATABASE, PUBMED, GOOGLE PATENTS, GOOGLE SCHOLAR, EBI.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 23.09.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-21	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-21	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	KING DP et al. Neuropsychopharmacology. Feb-2012. Vol. 37, páginas 641-650.	Feb-2012
D02	LEE AM et al. Biological Psychiatry. 2007. Vol. 62, páginas 635-641.	2007
D03	LERMAN CE et al. American Journal of Preventive Medicine. 2007. Vol. 33, páginas 398-405.	2007
D04	RUSSO P et al. Current Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 18, páginas 81-112.	2011

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente invención divulga un método para predecir la seguridad de un tratamiento farmacológico, a base de un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, mediante la detección de al menos un alelo del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) *rs9479757*, o cualquiera de los que se encuentren en desequilibrio de ligamiento con él, pudiéndose determinar adicionalmente un alelo de uno o más de los siguientes SNPs: *rs7930792*, *rs12423809*, *rs4251417*, *rs7146*, *rs477292*, *rs495491*, *rs3778151*, *rs763132*, *rs4474069* y *rs1183035*. En dichos métodos, la presencia de al menos un alelo A del SNP *rs9479757* indica falta de seguridad en la dosis terapéutica habitual y alta probabilidad de padecer efectos adversos; alternativamente, la presencia de al menos un alelo G de dicho SNP indica baja probabilidad de padecer efectos adversos así como seguridad en la dosis terapéutica (reivindicaciones 1-15, 19-21). Se refiere también a un kit para llevar a cabo el método de la invención (reivindicaciones 16-18).

El documento D01 divulga un estudio basado en análisis farmacogenéticos realizados con poblaciones de fumadores bajo tratamiento con vareniclina o bupropión, fármacos agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos, que muestra la relación entre la presencia de determinados SNPs en genes relacionados con el metabolismo de estos productos y la respuesta al tratamiento incluyendo la presencia de efectos adversos debidos a dicho tratamiento (ver todo el documento).

El documento D02 divulga un estudio basado en análisis farmacogenéticos realizados con sujetos en tratamiento con bupropión para cesar en el consumo de tabaco, que muestra la relación entre la respuesta al tratamiento y la detección de polimorfismos en el gen que codifica para la enzima CYP2B6, relacionada con el metabolismo de dicho fármaco (ver todo el documento).

El documento D03 divulga un estudio sobre la relación entre adicción y dependencia a nicotina y la detección de determinados SNPs en la región genética que codifica para los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChR). Se refiere también al uso de terapias personalizadas para abandono del consumo de tabaco, preferentemente con los fármacos vareniclina y bupropión (ver resumen).

El documento D04 divulga un estudio sobre la relación entre adicción y dependencia a nicotina y la detección de determinados polimorfismos (SNPs) en la región genética que codifica para los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChR). Se refiere también al uso de terapias personalizadas para abandono del consumo de tabaco, preferentemente con los fármacos vareniclina y bupropión (ver resumen).

1. NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 6.1 y Art. 8.1 LP 11/1986)

El objeto técnico de la presente invención es un método para predecir la seguridad de un tratamiento farmacológico, a base de un fármaco agonista de los receptores colinérgicos nicotínicos, mediante la detección de al menos un alelo del SNP *rs9479757*, o cualquiera de los que se encuentren en desequilibrio de ligamiento con él, pudiéndose determinar adicionalmente un alelo de uno o más de los siguientes SNPs: *rs7930792*, *rs12423809*, *rs4251417*, *rs7146*, *rs477292*, *rs495491*, *rs3778151*, *rs763132*, *rs4474069* y *rs1183035*.

1.1. REIVINDICACIONES 1-21

El documento D01 se considera el más cercano al estado de la técnica ya que anticipa la relación entre la presencia de determinados SNPs, en genes relacionados con el metabolismo de fármacos agonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos, y la respuesta a dicho tratamiento incluyendo la presencia de efectos adversos.

La diferencia entre el documento D01 y el objeto técnico de la invención radica en los propios polimorfismos anticipados como marcadores genéticos de la dependencia a nicotina que son diferentes y no están relacionados con los reivindicados en la presente solicitud por lo que se consideran como una alternativa diferente a lo divulgado en el estado de la técnica.

En consecuencia, según lo divulgado en D01 las reivindicaciones 1-21 cumplen con los requisitos de novedad y actividad inventiva (Art. 6.1 y Art. 8.1 LP11/1986).

Aunque los documentos D02 - D04 también anticipan polimorfismos como marcadores genéticos de la dependencia a nicotina, éstos no guardan relación con los reivindicados y se considera que estos documentos se refieren al estado de la técnica y no son relevantes en relación al objeto de la invención.