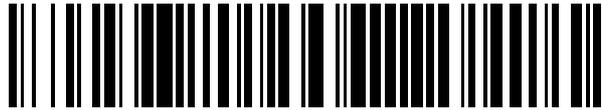


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 967**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2008 E 08744698 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2134873**

54 Título: **Método de predecir una predisposición a la prolongación de QT**

30 Prioridad:

29.03.2007 US 908734 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.08.2015

73 Titular/es:

**VANDA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
2200 Pennsylvania Avenue, Suite 300-E
Washington, DC 20037, US**

72 Inventor/es:

**LAVEDAN, CHRISTIAN;
VOLPI, SIMONA;
LICAMELE, LOUIS;
MACK, KENDRA TOMINO y
HEATON, CALLIE MICHELLE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 542 967 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de predecir una predisposición a la prolongación de QT

Los listados de secuencias contenidos en el archivo electrónico titulado "VAND-0042- PCT_sequence_listings.txt", creados el 28 de marzo de 2008, que comprende 4,1 MB, se incorporan con ello en esta memoria.

- 5 La invención se refiere, en general, a un método de predecir la predisposición de un individuo a la prolongación de QT y, más particularmente, a un método de predecir dicha predisposición basado en una secuencia del gen ceramida quinasa (CERKL) del individuo.

10 La prolongación del intervalo QT electrocardiográfico (el tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T) se conoce como síndrome de QT largo (LQTS). El LQTS puede comprender un componente genético. En algunos pacientes con LQTS, la prolongación de QT puede ser una condición crónica. En algunas personas, el LQTS puede ser inducido mediante la administración de un ingrediente farmacéutico activo que prolonga el intervalo QT.

15 Se cree que un cierto número de compuestos son capaces de prolongar el intervalo QT. Estos incluyen amiodarona, trióxido arsénico, bepridil, cloroquina, clorpromazina, cisaprida, claritromicina, disopiramida, dofetilida, domperidona, droperidol, eritromicina, halofantrina, haloperidol, ibutilida, iloperidona, levometadilo, mesoridazina, metadona, pentamidina, pimozida, procainamida, quinidina, sotalol, esparfloxacino y tioridazina.

20 Otros compuestos son sospechosos de ser capaces de prolongar el intervalo QT, aunque dicha prolongación no se ha establecido definitivamente. Estos incluyen alfuzosina, amantadina, azitromicina, hidrato de cloral, clozapina, dolasetrón, felbamato, flecainida, foscarnet, fosfenitoína, gatifloxacina, gemifloxacina, granisetrón, indapamida, isradipina, levofloxacina, litio, moexipril, moxifloxacina, nicardipina, octreotida, ofloxacina, ondansetron, quetiapina, ranolazina, risperidona, roxitromicina, tacrolimus, tamoxifeno, telitromicina, tizanidina, vardenafilo, venlafaxina, voriconazol y ziprasidona.

25 Se aconseja a los individuos en riesgo de padecer LQTS no utilizar aún otros compuestos, debido a la posibilidad de que éstos puedan prolongar el intervalo QT. Éstos incluyen albuterol, amitriptilina, amoxapina, anfetamina, dextroanfetamina, atomoxetina, cloroquina, ciprofloxacina, citalopram, clomipramina, cocaína, desipramina, dexmetilfenidato, dobutamina, dopamina, doxepina, efedrina, epinefrina, fenfluramina, fluconazol, fluoxetina, galantamina, imipramina, isoproterenol, itraconazol, ketoconazol, levalbuterol, metaproterenol, metilfenidato, mexiletina, midodrina, norepinefrina, nortriptilina, paroxetina, fentermina, fenilefrina, fenilpropanolamina, protriptilina, pseudoefedrina, ritodrina, salmeterol, sertralina, sibutramina, solifenacina, terbutalina, tolterodina, trimetoprim-sulfa y trimipramina.

30 El documento WO2006/039663 describe polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el gen CYP2D6 asociados con un riesgo de la prolongación de QT después de tratamiento con iloperidona.

35 El gen CERKL ha sido mapeado por Tuson et al. a 2q31.2-q32.3, entre el gen ITGA4 y el gen NEUROD1, y se ha determinado que contiene 13 exones. Tuson et al., *Mutations of CERKL, a novel human ceramide kinase gene, causes autosomal recessive retinits pigmentosa (RP26)*, Am. J. Hum. Genet. 74:128-138, 2004. PubMed ID: 14681825. Las ceramida quinasa convierten el metabolito esfingolípido ceramida en ceramida-1-fosfato, ambos de los cuales median en la apoptosis celular.

40 La presente invención describe una asociación entre polimorfismos genéticos en el gen similar a ceramida quinasa (CERKL) y una predisposición a la prolongación del intervalo QT, y proporciona métodos relacionados para el diagnóstico de dicha predisposición y para la administración de compuestos de prolongación del intervalo QT a individuos que tienen una predisposición de este tipo.

Los aspectos de la invención se describen en las reivindicaciones 1 a 16.

45 Se describe un método de administrar a un individuo un compuesto capaz de prolongar el intervalo QT del individuo (p. ej., un compuesto cuya administración se ha relacionado con un QT prolongado tal como en estudios clínicos en seres humanos), comprendiendo el método: determinar al menos una parte de la secuencia del gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo; y en el caso de que una parte de la secuencia del gen CERKL del individuo esté asociada con un riesgo incrementado de prolongación de QT, administrar al individuo una cantidad del compuesto menor que la que se administra a un individuo que tiene una secuencia de gen CERKL no asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT, o elegir en lugar de tratar al individuo con un compuesto diferente, que no se sabe que esté asociado con la prolongación de QT.

50 Se describe un método para determinar si un individuo está predispuesto o no a la prolongación del intervalo QT, comprendiendo el método: determinar al menos una parte de la secuencia del gen similar a ceramida quinasa

(CERKL) de un individuo. Todo o una parte, incluyendo un SNP que se describe a continuación, se puede comparar con secuencias de genes CERKL que están asociadas con la prolongación de QT.

5 Se describe un método de administrar un compuesto capaz de prolongar el intervalo QT a un individuo que padece el síndrome de QT largo (LQTS), comprendiendo el método: determinar al menos una parte de la secuencia del gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo; y administrar al individuo una cantidad del compuesto basado en la secuencia del gen CERKL del individuo.

10 Se describe un método de administrar a un individuo un compuesto capaz de prolongar el intervalo QT del individuo, comprendiendo el método: caracterizar un producto de expresión de un gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo; y en el caso de que el producto de expresión caracterizado esté asociado con riesgo incrementado de prolongación de QT, administrar al individuo una cantidad del compuesto menor que la que se administraría a un individuo que tiene un producto de expresión del gen CERKL no asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT. Los productos de expresión del gen CERKL pueden incluir, por ejemplo, ARNm y proteínas que incluyen cualquier isoforma del ARNm y proteína.

15 Se describe un método para determinar si un individuo está predispuesto a la prolongación del intervalo QT, comprendiendo el método: caracterizar un producto de expresión de un gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo. Todo o una parte del producto de expresión del gen se puede comparar con productos de expresión de genes CERKL que están asociados con la prolongación de QT.

20 Se describe un método de administrar un compuesto capaz de prolongar un intervalo QT a un individuo que padece el síndrome de QT largo (LQTS), comprendiendo el método: caracterizar un producto de expresión de un gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo; y administrar al individuo una cantidad del compuesto basado en el producto de expresión caracterizado.

25 Se describe un método para determinar si un compuesto es capaz de prolongar el intervalo QT en un individuo, comprendiendo el método: medir un producto de expresión del gen similar a ceramida quinasa (CERKL) del individuo; administrar al individuo una cantidad del compuesto; volver a medir el producto de expresión del gen CERKL del individuo; y determinar si el compuesto es capaz de prolongar el intervalo QT del individuo basado en una diferencia en las mediciones del producto de expresión del gen CERKL del individuo.

30 Se describe un método para determinar si un compuesto es capaz de prolongar un intervalo QT en un individuo, comprendiendo el método: medir un intervalo QT de cada uno de una pluralidad de organismos de ensayo, incluyendo la pluralidad un primer organismo de ensayo que tiene un genotipo similar a ceramida quinasa (CERKL) asociado con una predisposición para la prolongación del intervalo QT y un segundo organismo que tiene un genotipo CERKL no asociado con una predisposición para la prolongación del intervalo QT; administrar una cantidad del compuesto a cada uno de la pluralidad de organismos de ensayo; volver a medir un intervalo QT de al menos el primer organismo de ensayo; y determinar que el compuesto es capaz de prolongar un intervalo QT en un individuo en el caso de que el intervalo QT vuelto a medir sea mayor que el intervalo QT medido. Los organismos de ensayo pueden incluir, por ejemplo, seres humanos, modelos animales y/o líneas celulares.

40 Se describe un método para determinar el genotipo de un individuo para el gen CERKL que comprende determinar el genotipo del individuo en al menos un locus de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) seleccionado del grupo que consiste en: rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452 y rs6433927, así como un método para informar del genotipo de una persona para el gen CERKL que comprende determinar e informar el genotipo del individuo en al menos un locus de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) seleccionado del grupo que consiste en: rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452 y rs6433927.

Tal como se ha indicado anteriormente, la invención proporciona un método de predecir una predisposición de un individuo, p. ej., de un sujeto humano, a la prolongación de QT basado en la secuencia del gen similar a ceramida quinasa (CERKL) del individuo.

45 Se ha encontrado que un cierto número de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el gen CERKL tiene una correlación significativa a una predisposición a la prolongación de QT inducida por fármacos. La Tabla 1, que figura más adelante, muestra estos SNPs y los genotipos asociados con la prolongación de QT tras la administración de iloperidona.

TABLA 1: Genotipos CERKL de SNP y Prolongación QT Tras Administración de lloperidona

Allymetrix SNP N°	rs número [1]	Posición	Flanco	Orientación	Cambio QTc más bajo	Valor P [3]	Alelo A	Alelo B	Seq. ID N°
SNP_A-2220578	rs17226490	142613	cctctcccaaaaaaa;C/G	directa	No-AA	0.235510123	C	G	1
SNP_A-1911999	rs16867442	142502	tgttggagatgacata;A/C	inversa	AB	0.523235567	A	C	2
SNP_A-1937552	rs718449	141169	tgaatcccaaacatg;C/T	directa	AB	0.222482417	C	T	3
SNP_A-1950600	rs12623737	132239	tccatctgaacatg;A/C	directa	AB	0.077895801	A	G	4
SNP_A-4262423	rs10514624	128459	ctgtggtttgagga;C/T	inversa	AB	0.415376628	C	T	5
SNP_A-1966128	rs10490668	124294	caaatcaattcagag;A/C	inversa	AB	0.007281497	A	C	6
SNP_A-2246382	rs16867417	121285	cbgittctactggaa;A/T	directa	AB	0.059152747	A	T	7
SNP_A-1966129	rs6706370	116632	actgtaacata;A/T	directa	No-AA	0.136332758	A	T	8
SNP_A-2140582	rs896601	109658	tgcctgtgtcacaat;A/T	directa	AB	0.004039676	A	T	9
SNP_A-1937875	rs1441162	91976	tgatcatctgcgc;A/C	directa	AA	0.003384913	A	C	10
SNP_A-2122170	rs933650	90904	agtgatctcagta;C/T	directa	AB	4.83E-07	C	T	11
SNP_A-4232718	rs993646	90758	cccttataagglaa;A/C	directa	AB	2.60E-07	A	G	12
SNP_A-2216693	rs10867450	89951	cctctatactcaag;A/G	inversa	No-AA	0.004139028	A	G	13
SNP_A-2216297	rs10867452	86371	cctctatactcaat;C/T	inversa	BB	0.005241706	C	T	14
SNP_A-1827109	rs6433527	80587	tggctctctcctat;C/G	directa	No-AA	0.001479588	C	G	15
SNP_A-1966130	rs10497881	63701	tcctctcccaabag;A/G	directa	No-AA	0.52368901	A	G	16
SNP_A-2310431	rs13398869	42469	ggaactgtctaaa;C/T	inversa	No-BB	0.075041874	C	T	17
SNP_A-1893037	rs1967351	26543	tgcactgtatg;aaa;C/T	inversa	No-BB	0.258267196	C	T	18
SNP_A-4275669	rs10267791	23890	aaagggaagcactca;A/G	inversa	No-AA	0.138159504	A	G	19
SNP_A-2065238	rs2596344	13541	aaattgctctctat;C/G	directa	No-BB	0.086456719	C	G	20
SNP_A-1966131	rs12053195	6069	actgactgtctccag;A/G	directa	No-AA	0.389257392	A	G	21
	rs6433923	77698	caattgtgtgtctct;C/T	directa	AB	0.0047	T	C	22
	rs6433923	77534	aaattggaattta;T/A	directa	AB	0.0045	T	A	23
	rs6433923	77549	tattttccaggt;A/C	directa	AB	0.2241	A	C	24

Se encontraron los siguientes genotipos de SNP para predecir con mayor precisión una predisposición a la prolongación de QT: no-AT en rs895901, no AA en rs1441162, no CT en rs993650, no AG en rs993648, AA en rs16867450, no TT en rs16867452 y CC en rs6433927. Estos genotipos se incluyen entre todos los genotipos asociados con una predisposición a la prolongación de QT. Por lo tanto, los individuos que poseen uno o más de estos genotipos pueden ser considerados predispuestos a prolongación de QT tras la administración de un compuesto capaz de prolongar el intervalo QT.

Dado que los cambios del intervalo QT con cambios en la frecuencia cardíaca, el intervalo QT se mide a menudo como un intervalo QT corregido (QTc). Se puede emplear cualquier número de fórmulas para calcular el QTc, incluyendo, por ejemplo, la fórmula de Fridericia (QTcF), la fórmula de Bazett (QTcB) y la fórmula de Rautaharju (QTp), entre otras. En los estudios descritos en esta memoria, QT se calculó utilizando la fórmula de Fridericia. Sin embargo, la presente invención incluye el uso de cualquier fórmula o método de este tipo para calcular un QTc o un QT no corregido.

Como se señaló anteriormente, un gran número de compuestos son conocidos o sospechosos de ser capaces de inducir la prolongación de QT en algunos individuos, incluyendo los individuos que no sufren de LQTS. Uno de estos compuestos es iloperidona. Iloperidona se describe en las Patentes de Estados Unidos N°s 5.364.866, 5.658.911 y 6.140.345. Metabolitos de iloperidona también pueden ser capaces de prolongar un intervalo QT. Metabolitos de iloperidona, por ejemplo, 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]etanol, se describen en la Solicitud de Patente Internacional N° de publicación WO03020707.

Otros metabolitos de iloperidona incluyen: 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-hidroxifenil]etanol; 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]-2-hidroxietanol; 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-hidroxi- α -metilbencenometanol; 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-2-hidroxi-5-metoxifenil]etanol; 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-2-hidroxi-5-metoxifenil]etanol; y 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-2,5-dihidroxifenil]etanol. Véase la Patente de EE.UU. N° 5.364.866 y las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional N°s. WO9309276 y WO9511680.

Utilizando los genotipos en los loci SNP de arriba, es posible, con un alto grado de certeza, predecir la predisposición de un individuo a la prolongación de QT. La Tabla 2 que figura a continuación muestra los resultados de un estudio de 174 individuos, cada uno de los cuales se genotipó en el locus rs993648 y su intervalo QT se midió después de la administración oral de 24 mg/día B.I.D. de iloperidona durante un período de dos semanas.

Tabla 2 - Prolongación de QT y Presencia o Ausencia de un Genotipo para SNP_A-4232718, rs993648 Asociadas con una Predisposición a la prolongación de QT

Umbral de Cambio (ms)	QT bajo		QT alto		Relación de Probabilidades	valor p	sensibilidad	especificidad	valor predicho negativo	valor predicho positivo
	test -	test +	test -	test +						
QT > 5	42	22	38	72	3,62	0,0001	0,65	0,66	0,53	0,77
QT > 15	62	41	18	53	4,45	<0,0001	0,75	0,60	0,78	0,56
QT > 30	76	71	4	23	6,16	0,0013	0,85	0,52	0,95	0,24

Como puede verse en la Tabla 2, una secuencia de CERKL de un individuo en el locus de SNP_A-4232718, rs993648 es altamente predictiva de si el individuo experimentará una prolongación de QT tras la administración de iloperidona. Por ejemplo, utilizando el umbral más bajo de un cambio en el intervalo QTc (entre la línea base y el final de la segunda semana) mayor que 5 milisegundos (intervalos QTc normales oscilan entre 0,30 y 0,44 segundos para los varones y entre 0,30 y 0,45 para las mujeres), 72 de esos individuos con un genotipo SNP (el test se considera positivo si el genotipo para SNP_A-4232718, rs993648, es no AB) asociado con una predisposición a la prolongación de QT experimentaron una prolongación de QT, mientras que sólo 22 esos individuos no lo hicieron. De manera similar, casi el doble de los individuos (72) que experimentan una prolongación de QT que poseían un genotipo SNP asociado con una predisposición a la prolongación de QT no lo hizo (38). Esto dio lugar a una sensibilidad (probabilidad de que el individuo tendrá un genotipo SNP asociado con una predisposición a la prolongación de QT, dado que él/ella experimentó una prolongación de QT) de 0,65 y una especificidad (probabilidad de que el individuo no tendrá un genotipo SNP asociado con una predisposición a la prolongación de QT, ya que él/ella no experimentó una prolongación de QT) de 0,66, un valor predictivo negativo (probabilidad de que el individuo no experimentará una prolongación de QT, ya que él/ella no tiene un genotipo SNP asociado con una predisposición a una prolongación de QT) de 0,53 y un valor predictivo positivo (probabilidad de que el individuo experimentará una prolongación de QT, ya que él/ella tiene un genotipo SNP asociado con una predisposición a la prolongación de QT) de 0,77.

El uso de umbrales más altos (es decir, QTs mayores que 15 y 30 milisegundos) proporcionó valores predictivos negativos incrementados de manera acusada (0,78 y 0,95, respectivamente). La disminución asociada en los valores predictivos positivos, de 0,77 para QTs mayores que 5 milisegundos a 0,24 para QTs mayores que 30 milisegundos) sugiere que otros factores afectan de una manera más severa a la prolongación de QT.

5 Tal como muestran los datos de la Tabla 2, puede utilizarse una secuencia CERKL de un individuo en los loci de SNP anteriores para predecir si un individuo está predispuesto a una prolongación de QT, debido a la administración de un compuesto capaz de prolongar el intervalo QT. Es decir, puede predecirse de manera fiable que individuos que tienen uno o más genotipos SNP asociados con una predisposición a la prolongación de QT experimenten un intervalo QT prolongado (es decir, un intervalo QT prolongado en al menos 5 milisegundos) después de la administración de un compuesto capaz de prolongar el intervalo QT. De manera similar, puede predecirse que los individuos que no tienen cualquiera de los genotipos de SNP anteriores asociados con una predisposición fiable a la prolongación de QT no experimentan una prolongación severa de QT (es decir, un intervalo QT prolongado mayor que 15 milisegundos) después de la administración de un compuesto capaz de prolongar el intervalo QT.

15 La capacidad de hacer tales predicciones se puede utilizar para decidir si tratar un individuo con un compuesto particular y/o determinar la dosificación apropiada para el individuo. Por ejemplo, un individuo a quien se predice que experimentará una prolongación de QT puede ser tratado con un compuesto alternativo no conocido o del que se sospecha que provoca una prolongación de QT, o se puede administrar una dosis más baja de un compuesto capaz de provocar la prolongación de QT que la que se administraría a un individuo a quien no se ha predicho que experimentará una prolongación de QT.

20 La presente invención también incluye la administración de otro compuesto útil en el tratamiento de LQTS, además de uno o más de los compuestos anteriores. Compuestos útiles en el tratamiento de LQTS y/o la prevención de eventos cardíacos que resultan de LQTS incluyen, por ejemplo, bloqueadores beta tales como propranolol, nadolol, atenolol, metoprolol.

25 La presente descripción también incluye la predicción de la predisposición de un individuo a una prolongación de QT en base a uno o más de los loci de SNP anteriores en combinación con la secuencia de genotipo o del gen del individuo en uno o más genes o loci adicionales. Por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO2006039663 describe un método de tratar un individuo con un compuesto capaz de inducir la prolongación de QT en base al genotipo CYP2D6 del individuo. De manera similar se pueden utilizar otros genotipos y/o secuencias de genes en combinación con los loci de SNP anteriores, incluyendo los asociados con LQTS.

30 Son bien conocidas en la técnica múltiples técnicas para determinar la secuencia del gen CERKL o de una o más partes del mismo (incluyendo, p. ej., los siguientes: SNPs rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452, rs6433927). Estos incluyen la amplificación y secuenciación de ADN genómico o complementario o ARNm, así como, p. ej., técnicas de hibridación.

35 Después de determinar el genotipo a través de todo el gen CERKL o una parte de él tal como los SNPs arriba identificados, el genotipo del paciente puede ser comparado con los genotipos descritos anteriormente como asociados con una prolongación de QT prolongada. Así, p. ej., si el genotipo de un individuo dado en rs993648 es distinto de A en un gen y G en la segunda copia de ese gen, entonces, con referencia a la Tabla 1, se puede ver que esa persona está predispuesta a un intervalo QT prolongado.

40 En una práctica de la descripción, una persona u otra entidad que realiza un test de genotipado para el gen CERKL de un individuo determinará el genotipo sólo para uno o más loci de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) seleccionados del grupo que consiste en: rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452 y rs6433927. En una práctica relacionada de la descripción, una persona u otra entidad que realiza un ensayo de genotipo determinará el genotipo de la persona en uno o más de dichos loci y reportará el genotipo de la persona sólo a uno o más de dichos loci.

45 También debe entenderse que la presente descripción incluye la caracterización de un producto de expresión del gen CERKL en lugar de, o además de, la determinación de uno o más genotipos de SNP en el gen CERKL. Por ejemplo, mediante la determinación de una secuencia de una cadena de ARNm transcrito a partir del gen CERKL, es posible determinar la secuencia del propio gen CERKL y, como se describió arriba, determinar si la secuencia del gen CERKL está asociada con una predisposición a una prolongación de QT.

50 De manera similar, mediante la caracterización adecuada de un péptido o proteína, incluyendo la enzima CERKL, traducida de la cadena de ARNm anterior, es posible determinar la secuencia del propio gen CERKL y, como se describió arriba, determinar si la secuencia del gen CERKL está asociada con una predisposición a la prolongación de QT.

Ensayos fenotípicos que determinan indirectamente un genotipo CERKL de una persona se describen, p. ej., con respecto a los alelos CYP2D6, por Leyland-Jones, documento US20030170176.

5 Esta descripción abarca kits y reactivos para la determinación de un genotipo CERKL de un individuo, incluidos, p. ej., sondas y cebadores. Los kits incluyen reactivos y, opcionalmente, otros materiales, útiles en la determinación del genotipo de un individuo para el gen CERKL. Un kit de este tipo puede incluir, p. ej., medios de detección, un dispositivo de recogida, recipientes e instrucciones, y se puede utilizar para determinar el genotipo CERKL de un paciente tal como para determinar una estrategia de tratamiento apropiado para una persona que tenga un trastorno para el que está indicado iloperidona. Una estrategia de tratamiento de este tipo puede comprender, p. ej., la elección de un fármaco diferente, es decir, uno que no esté asociado con la prolongación de QT, el ajuste de la dosis de iloperidona, o el seguimiento del paciente durante el tratamiento para el intervalo QT prolongado.

15 Medios de detección pueden detectar un polimorfismo CYP2D6 directa o indirectamente a través de ARNm o proteína. Medios de detección de este tipo también pueden determinar indirectamente un genotipo en loci relevantes mediante el aprovechamiento del desequilibrio de enlace con otro polimorfismo. Medios de detección incluyen, p. ej., los polinucleótidos utilizados en la amplificación, secuenciación y técnicas de detección de SNP, ensayos Invader(R) (Third Wave Technologies Inc.), ensayos Taqman(R) (Applied Biosystems, Inc.), ensayos de chip de genes (tales como los disponibles de Affymetrix, Inc.), pirosecuenciación, ensayos de escisión basados en transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET), la polarización fluorescente, HPLC desnaturante, espectrometría de masas y polinucleótidos que tienen etiquetas fluorescentes o radiológicas utilizadas en la amplificación y secuenciación.

20 Dispositivos de recogida adecuados para uso en la descripción incluyen dispositivos conocidos en la técnica para la recogida y/o el almacenamiento de una muestra biológica de un individuo a partir del cual se pueden aislar ácidos nucleicos y/o polipéptidos. Muestras biológicas de este tipo incluyen, por ejemplo, sangre entera, semen, saliva, lágrimas, orina, materia fecal, frotis bucal, piel, pelo, y muestras de biopsia. Por consiguiente, dispositivos de recogida adecuados incluyen, por ejemplo, copas de muestras, torundas, portaobjetos de vidrio, tubos de ensayo, lancetas y tubos Vacutainer(R) y kits.

30 Una realización ilustrativa de un kit es un kit que comprende un conjunto de oligonucleótidos, en donde cada uno de los miembros del conjunto se hibrida selectivamente a regiones de variantes seleccionadas del gen CERKL que comprenden uno o más SNPs seleccionados del grupo que consiste en: rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452 y rs6433927. Por "se hibrida selectivamente," un experto en la técnica entenderá que el oligonucleótido se hibridará preferentemente para un genotipo SNP dado de modo que se puede determinar el nucleótido en ese locus SNP. Oligonucleótidos de este tipo se pueden proporcionar, p. ej., en forma de una disposición de moléculas de ácido nucleico unidas a un soporte, en donde la disposición tiene oligonucleótidos que se hibridarán a variantes alélicas seleccionadas, o SNPs, de CERKL tales como, p. ej., rs993648.

35 Ácidos nucleicos de este tipo pueden utilizarse, p. ej., en métodos de pronóstico tal como se describen en esta memoria. Específicamente, por ejemplo, los ácidos nucleicos pueden utilizarse como sondas o cebadores para determinar si un sujeto tiene un genotipo para el gen CERKL que está asociado con la predisposición a la prolongación de QT.

40 Ensayos para determinar el genotipo para el gen CERKL se pueden hacer en muchos laboratorios clínicos tales como los que se encuentran en un hospital típico, clínica y laboratorios de referencia privados. De acuerdo con un aspecto de esta descripción, los kits están diseñados para que contengan algunos o todos los reactivos, cebadores y soluciones para el ensayo de genotipado.

45 Un ensayo ilustrativo para la determinación de un genotipo CERKL de individuos comprende: a) obtener una muestra de ADN genómico de dicho sujeto; b) utilizar la muestra de ADN de la etapa a), amplificar un fragmento que comprende un sitio polimórfico de los genes CYP2D6; c) hibridar el fragmento amplificado de la etapa b) con sondas de oligonucleótidos específicas para alelos correspondientes al tipo salvaje y alelos variantes para determinar el genotipo CYP2D6 del sujeto. Métodos de este tipo incluyen métodos que son bien conocidos tales como los descritos por Milos et al., documento US20030170176, Huang, documento US20040091909, Neville, et al., documentos US20040096874, WO03544266 y WO03038123.

50 Además, la presente invención incluye la determinación de si un compuesto es capaz de prolongar un intervalo QT en un individuo. Esto puede hacerse midiendo un cambio en el intervalo QT en un organismo de ensayo (p. ej., ser humano, modelo animal, línea celular) conocido por poseer un genotipo CERKL asociado con una predisposición a la prolongación de QT tras la administración de una cantidad de compuesto bajo estudio. Preferiblemente, el compuesto también se administra a un organismo de ensayo conocido por poseer un genotipo CERKL no asociado con una predisposición a la prolongación de QT.

55 La anterior descripción de diversos aspectos de la invención se ha presentado con fines de ilustración y descripción.

La presente descripción proporciona un método de administrar a un individuo un compuesto capaz de prolongar el intervalo QT de un individuo, comprendiendo el método:

determinar al menos una parte de una secuencia de un gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo; y en el caso de que una parte de la secuencia del gen CERKL del individuo esté asociada con un riesgo incrementado de una prolongación de QT, administrar al individuo una cantidad del compuesto menor que la que se administraría a un individuo que tiene una secuencia del gen CERKL no asociada con un riesgo incrementado de una prolongación de QT, o elegir en su lugar tratar el individuo con un compuesto diferente que no se conoce que esté asociado con una prolongación de QT.

Preferiblemente, la determinación incluye determinar un locus de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) del genotipo de un individuo que consiste en: rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452 y rs6433927.

De manera adecuada, el genotipo asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT se selecciona del grupo que consiste en: no-AT en rs895901, no-AA en rs1441162, no-CT en rs993650, no-AG en rs993648, AA en rs16867450, no-TT en rs16867452 y CC en rs6433927.

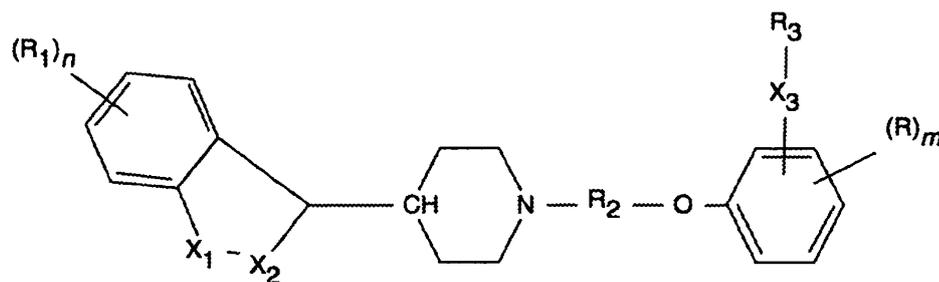
En algunas realizaciones, el método comprende, además, determinar el genotipo CYP2D6 de un individuo.

El compuesto capaz de prolongar el intervalo QT de un individuo se puede seleccionar del grupo que consiste en: amiodarona, trióxido arsénico, bepridil, cloroquina, clorpromazina, cisaprida, claritromicina, disopiramida, dofetilida, domperidona, droperidol, eritromicina, halofantrina, haloperidol, ibutilida, iloperidona, levometadilo, mesoridazina, metadona, pentamidina, pimozida, procainamida, quinidina, sotalol, esparfloxacina, tioridazina;

alfuzosina, amantadina, azitromicina, cloral hidrato, clozapina, dolasetron, felbamato, flecainida, foscarnet, fosfenitoína, gatifloxacina, gemifloxacina, granisetron, indapamida, isradipina, levofloxacina, litio, moexipril, moxifloxacina, nifedipina, octreotida, ofloxacina, ondansetron, quetiapina, ranolazina, risperidona, roxitromicina, tacrolimus, tamoxifen, telitromicina, tizanidina, vardenafil, venlafaxina, voriconazol, ziprasidona;

albuterol, amitriptilina, amoxapina, anfetamina, dextroanfetamina, atomoxetina, cloroquina, ciprofloxacina, citalopram, clomipramina, cocaína, desipramina, dexmetilfenidato, dobutamina, dopamina, doxepin, efedrina, epinefrina, fenfluramina, fluconazol, fluoxetina, galantamina, imipramina, isoproterenol, itraconazol, ketoconazol, levalbuterol, metaproterenol, metilfenidato, mexiletina, midodrina, norepinefrina, nortriptilina, paroxetina, fentermina, fenilefrina, fenilpropranolamina, protriptilina, pseudoefedrina, ritodrina, salmeterol, sertralina, sibutramina, solifenacina, terbutalina, tolterodina, trimetoprim-sulfa, trimipramina, y metabolitos, sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos.

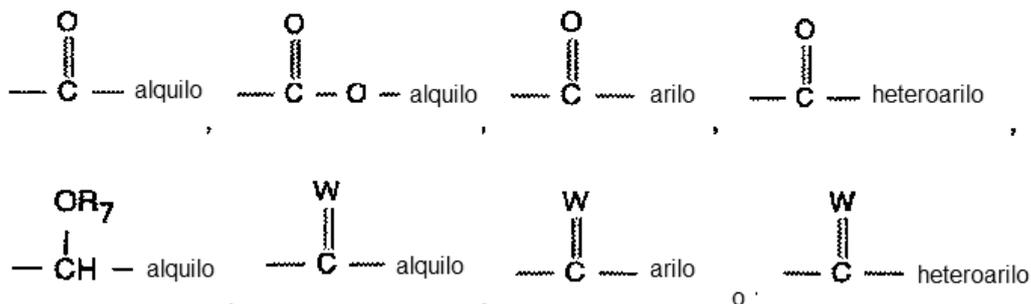
El compuesto capaz de prolongar el intervalo QT de un individuo puede tener la fórmula:



(1),

en donde:

R es, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, carboxilo, hidroxiketona inferior, alcanol inferior, ácido hidroxilacético, ácido pirúvico, etanodiol, cloro, flúor, bromo, yodo, amino, mono- o di-alquil inferior-amino, nitro, alquil inferior-tio, trifluorometoxi, ciano, acilamino, trifluorometilo, trifluoroacetilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, formilo,



alquilo es alquilo inferior, ramificado o lineal y saturado o insaturado;

acilo es alquilo inferior o alquilo inferior unido a través de un carbonilo;

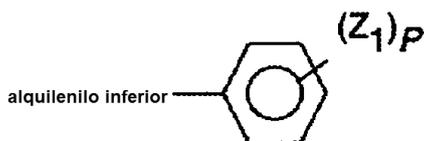
5 arilo es fenilo o fenilo sustituido con al menos un grupo, R₅, en donde cada uno de R₅ es, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, yodo, monoalquil inferior-amino, dialquil inferior-amino, nitro, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi;

heteroarilo es un anillo de arilo de cinco o seis miembros que tiene al menos un heteroátomo, Q₃, en donde cada uno de los Q₃ es, independientemente, -O-, -S-, -N(H)- o -C(H)=N-,

W es CH₂ o CHR₈ o N-R₉;

10 R₁ es -H, alquilo inferior, -OH, halo, alcoxi inferior, trifluorometilo, nitro o amino;

R₂ es alquilenilo, alquenileno (cis o trans) o alquinileno C₂-C₅, opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo C₁-C₆ lineal, grupo fenilo o



15 en que Z₁ es alquilo inferior, -OH, alcoxi inferior, -CF₃, -NO₂, -NH₂ o halógeno;

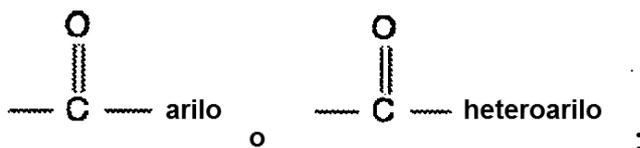
R₃ es alquilo inferior o hidrógeno;

R₇ es hidrógeno, alquilo inferior o acilo;

R₈ es alquilo inferior;

R₉ es hidroxilo, alcoxi inferior o -NHR₁₀;

R₁₀ es hidrógeno, alquilo inferior, acilo C₁-C₃, arilo,



20 X₁, X₂ y X₃ son, independientemente, -O-, -S-, =N-, o -N(R₃)-, o X₁ y X₂ no están unidos covalentemente uno con otro y son, independientemente, -OH, =O, -R₃ o =NR₃;

inferior es 1-4 átomos de carbono;

m es 1, 2 ó 3; y

25 n es 1 ó 2.

Preferiblemente, R es -C(O)CH₂OH, -CH(OH)C(O)CH₂OH, -C(O)OH, CH(OH)CH₃ o C(O)CH₃;

R₁ es halo;

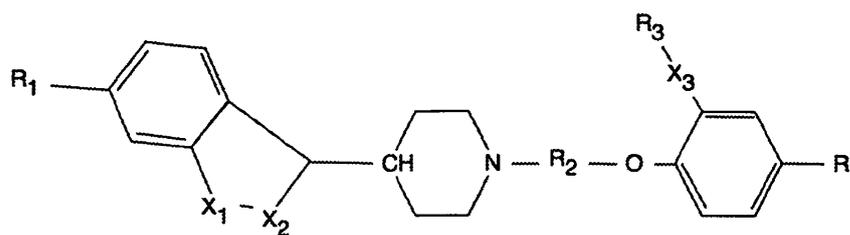
X₁ y X₂ son diferentes y son =O, -OH, =N- u -O-;

R₂ es alquilenilo o alquenileno C₂-C₄;

30 R₃ es hidrógeno, metilo o etilo;

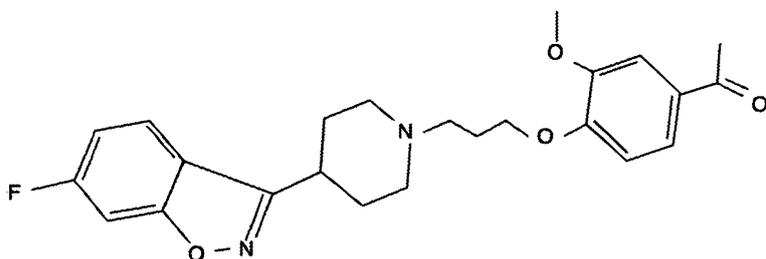
X₃ es -O-; y

R está sustituido tal como se muestra en la Fórmula 1A



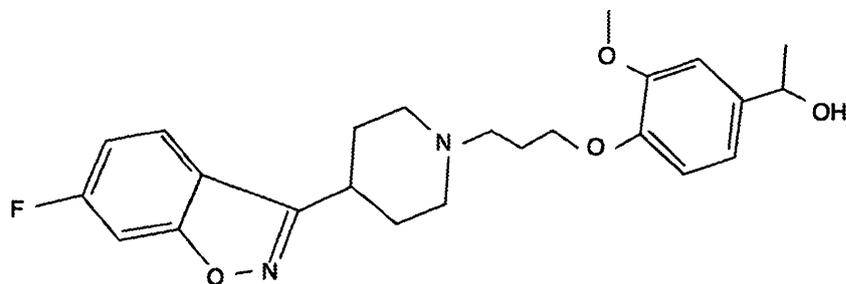
(1A).

De manera adecuada, el compuesto de Fórmula 1 puede ser 1-[4-3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]etanona tal como se muestra en la Fórmula 1B:



(1B).

5 De manera adecuada, el compuesto de Fórmula 1 puede ser 1-[4-3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]etanol tal como se muestra en la Fórmula 1C:



(1C).

La presente invención proporciona un método de determinar si un individuo está predispuesto a una prolongación del intervalo QT, comprendiendo el método:

10 determinar al menos una parte de una secuencia del gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo.

El método puede comprender, además, en el caso de que una parte de la secuencia del gen CERKL del individuo esté asociada con un riesgo incrementado de prolongación de QT, administrar al individuo un compuesto que no se conozca ni se sospeche que provoca una prolongación de QT.

15 De manera adecuada, determinar incluye determinar al menos un locus de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) del genotipo del individuo seleccionado del grupo que consiste en: rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452 y rs6433927.

Preferiblemente, el genotipo asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT se selecciona del grupo consistente en: no-AT en rs895901, no-AA en rs1441162, no-CT en rs993650, no-AG en rs993648, AA en rs16867450, no-TT en rs16867452 y CC en rs6433927.

20 En algunas realizaciones, el método comprende, además, determinar el genotipo CYP2D6 del individuo.

La presente invención proporciona un método de administrar un compuesto capaz de prolongar un intervalo QT a un individuo que padece síndrome de QT largo (LQTS), comprendiendo el método: determinar al menos una parte de

una secuencia del gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo; y administrar al individuo una cantidad del compuesto basado en la secuencia del gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo.

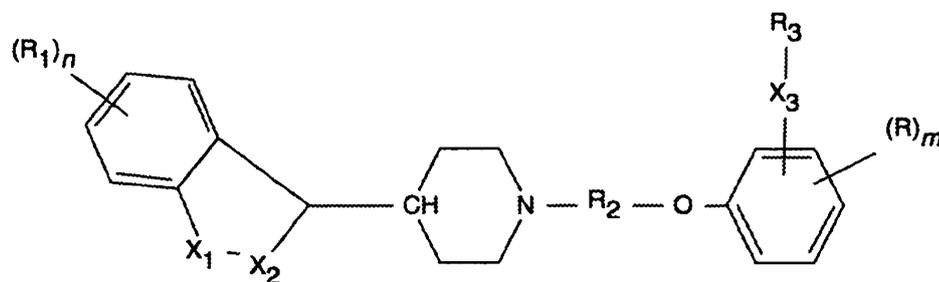
Preferiblemente, determinar incluye determinar al menos un locus de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) del genotipo de un individuo seleccionado del grupo que consiste en: rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452 y rs6433927.

De manera adecuada, el genotipo asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT se selecciona del grupo que consiste en: no-AT en rs895901, no-AA en rs1441162, no-CT en rs993650, no-AG en rs993648, AA en rs16867450, no-TT en rs16867452 y CC en rs6433927.

En algunas realizaciones, el método comprende, además, determinar el genotipo CYP2D6 de un individuo.

El compuesto se puede seleccionar del grupo que consiste en:
 amiodarona, trióxido arsénico, bepridil, cloroquina, clorpromazina, cisaprida, claritromicina, disopiramida, dofetilida, domperidona, droperidol, eritromicina, halofantrina, haloperidol, ibutilida, iloperidona, levometadilo, mesoridazina, metadona, pentamidina, pimozida, procainamida, quinidina, sotalol, esparfloxacina, tioridazina;
 alfuzosina, amantadina, azitromicina, cloral hidrato, clozapina, dolasetron, felbamato, flecainida, foscarnet, fosfenitoína, gatifloxacina, gemifloxacina, granisetron, indapamida, isradipina, levofloxacina, litio, moexipril, moxifloxacina, nifedipina, octreotida, ofloxacina, ondansetron, quetiapina, ranolazina, risperidona, roxitromicina, tacrolimus, tamoxifen, telitromicina, tizanidina, vardenafil, venlafaxina, voriconazol, ziprasidona;
 albuterol, amitriptilina, amoxapina, anfetamina, dextroanfetamina, atomoxetina, cloroquina, ciprofloxacina, citalopram, clomipramina, cocaína, desipramina, dexmetilfenidato, dobutamina, dopamina, doxepin, efedrina, epinefrina, fenfluramina, fluconazol, fluoxetina, galantamina, imipramina, isoproterenol, itraconazol, ketoconazol, levalbuterol, metaproterenol, metilfenidato, mexiletina, midodrina, norepinefrina, nortriptilina, paroxetina, fentermina, fenilefrina, fenilpropanolamina, protriptilina, pseudoefedrina, ritodrina, salmeterol, sertralina, sibutramina, solifenacina, terbutalina, tolterodina, trimetoprim-sulfa, trimipramina, y metabolitos, sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos.

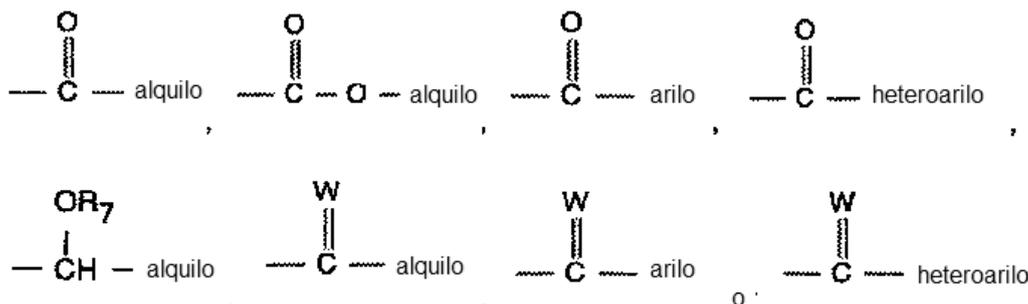
El compuesto puede tener la fórmula:



(1).

en donde:

R es, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, carboxilo, hidroxicetona inferior, alcohil inferior, ácido hidroxilacético, ácido pirúvico, etanodiol, cloro, flúor, bromo, yodo, amino, mono- o di-alquil inferior-amino, nitro, alquil inferior-tio, trifluorometoxi, ciano, acilamino, trifluorometilo, trifluoroacetilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, formilo,



alquilo es alquilo inferior, ramificado o lineal y saturado o insaturado;
 acilo es alquilo inferior o alquilo inferior unido a través de un carbonilo;

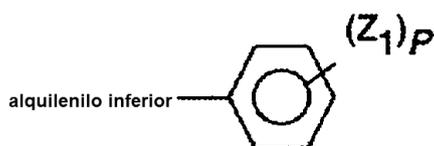
arilo es fenilo o fenilo sustituido con al menos un grupo, R_5 , en donde cada uno de R_5 es, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, yodo, monoalquil inferior-amino, dialquil inferior-amino, nitro, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi;

heteroarilo es un anillo de arilo de cinco o seis miembros que tiene al menos un heteroátomo, Q_3 , en donde cada uno de los Q_3 es, independientemente, -O-, -S-, -N(H)- o -C(H)=N-,

5 W es CH_2 o CHR_8 o N- R_9 ;

R_1 es -H, alquilo inferior, -OH, halo, alcoxi inferior, trifluorometilo, nitro o amino;

R_2 es alquilenilo, alquenileno (cis o trans) o alquinileno C_2-C_5 , opcionalmente sustituido con al menos un grupo alquilo C_1-C_6 lineal, grupo fenilo o



10 en que Z_1 es alquilo inferior, -OH, alcoxi inferior, - CF_3 , - NO_2 , - NH_2 o halógeno;

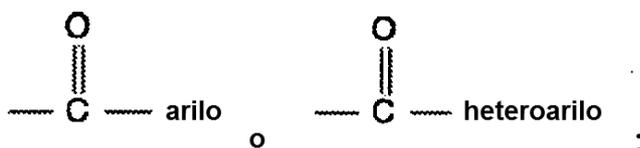
R_3 es alquilo inferior o hidrógeno;

R_7 es hidrógeno, alquilo inferior o acilo;

R_8 es alquilo inferior;

15 R_9 es hidroxilo, alcoxi inferior o - NHR_{10} ;

R_{10} es hidrógeno, alquilo inferior, acilo C_1-C_3 , arilo,



X_1 , X_2 y X_3 son, independientemente, -O-, -S-, =N-, o - $N(R_3)$ -, o X_1 y X_2 no están unidos covalentemente uno con otro y son, independientemente, -OH, =O, - R_3 o = NR_3 ;

20 inferior es 1-4 átomos de carbono;

m es 1, 2 ó 3; y

n es 1 ó 2.

De manera adecuada, R es - $C(O)CH_2OH$, - $CH(OH)C(O)CH_2OH$, - $C(O)OH$, $CH(OH)CH_3$ o $C(O)CH_3$;

R_1 es halo;

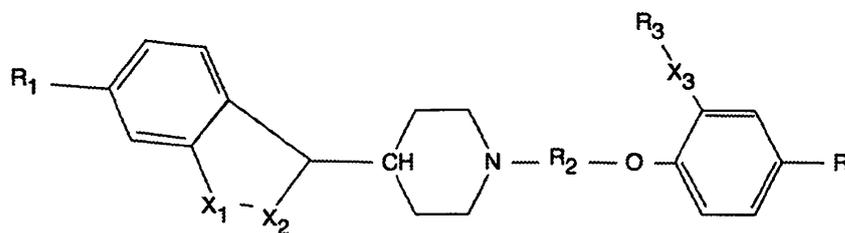
25 X_1 y X_2 son diferentes y son =O, -OH, =N- u -O-;

R_2 es alquilenilo o alquenileno C_2-C_4 ;

R_3 es hidrógeno, metilo o etilo;

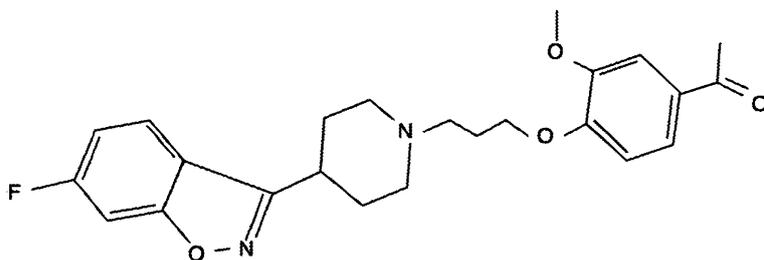
X_3 es -O-; y

R está sustituido tal como se muestra en la Fórmula 1A



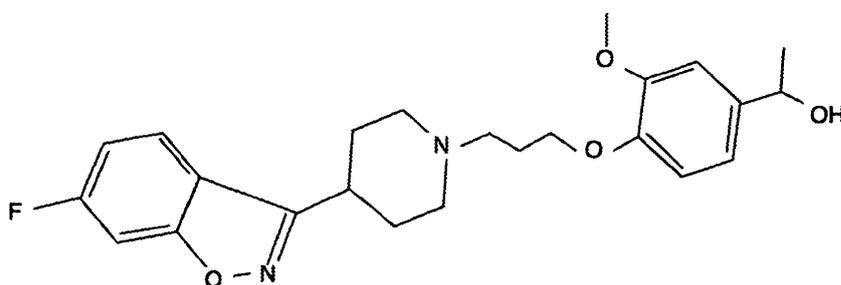
30 (1A).

De manera adecuada, el compuesto de Fórmula 1 puede ser 1-[4-3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]etanona tal como se muestra en la Fórmula 1B:



(1B).

De manera adecuada, el compuesto de Fórmula 1 puede ser 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]etanol tal como se muestra en la Fórmula 1C:



(1C).

- 5 La presente descripción proporciona un método de administrar a un individuo un compuesto capaz de prolongar el intervalo QT del individuo, comprendiendo el método:
 caracterizar un producto de expresión de un gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo; y
 en el caso de que el producto de expresión esté asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT,
 10 administrar al individuo una cantidad del compuesto menor que la que se administraría a un individuo que tiene un producto de expresión no asociado con un riesgo incrementado a una prolongación de QT.

De manera adecuada, el producto de expresión incluye al menos un producto de expresión seleccionado del grupo que consiste en: ARNm, un péptido y una proteína.

- 15 La presente descripción proporciona un método de determinar si un individuo está predispuesto a una prolongación del intervalo QT, comprendiendo el método:
 caracterizar un producto de expresión de un gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo.

De manera adecuada, el producto de expresión incluye al menos un producto de expresión seleccionado del grupo que consiste en: ARNm, un péptido y una proteína.

- 20 La presente descripción proporciona un método de administrar un compuesto capaz de prolongar un intervalo QT a un individuo que padece síndrome de QT largo (LQTS), comprendiendo el método: caracterizar un producto de expresión de un gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo; y administrar al individuo una cantidad del compuesto en base al producto de expresión caracterizado.

De manera adecuada, el producto de expresión incluye al menos un producto de expresión seleccionado del grupo que consiste en: ARNm, un péptido y una proteína.

- 25 La presente descripción proporciona un método de determinar si un compuesto es capaz de prolongar un intervalo QT en un individuo, comprendiendo el método: medir un producto de expresión del gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo; administrar al individuo una cantidad del compuesto; volver a medir el producto de expresión del gen CERKL del individuo; y determinar si el compuesto es capaz de prolongar el intervalo QT del individuo en base a una diferencia en las mediciones del producto de expresión del gen CERKL del individuo.

- 30 De manera adecuada, el producto de expresión incluye al menos un producto de expresión seleccionado del grupo que consiste en: ARNm, un péptido y una proteína.

5 La presente descripción proporciona un método de determinar si un compuesto es capaz de prolongar un intervalo QT en un individuo, comprendiendo el método: medir un intervalo QT de cada uno de una pluralidad de organismos de ensayo, incluyendo la pluralidad un primer organismo de ensayo que tiene un genotipo similar a ceramida quinasa (CERKL) asociado con una predisposición para la prolongación de un intervalo QT y un segundo organismo que tiene un genotipo CERKL no asociado con una predisposición para la prolongación de un intervalo QT; administrar una cantidad del compuesto a cada uno de la pluralidad de organismos de ensayo; volver a medir un intervalo QT de al menos el primer organismo de ensayo; y determinar que el compuesto es capaz de prolongar un intervalo QT en un individuo en el caso de que el intervalo QT vuelto a medir sea mayor que el intervalo QT medido.

10 De manera adecuada, cada uno de la pluralidad de los organismos de ensayo se selecciona del grupo que consiste en: seres humanos, animales y líneas celulares.

15 La presente descripción proporciona un método para determinar el genotipo de un individuo para el gen CERKL que comprende determinar el genotipo del individuo en al menos un locus de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) seleccionado del grupo que consiste en: rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452 y rs6433927.

Este método comprende, de manera adecuada, determinar el genotipo del individuo en rs993648.

20 La presente descripción proporciona un método para informar de un genotipo de una persona para el gen CERKL, que comprende determinar e informar del genotipo del individuo en al menos un locus de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) seleccionado del grupo que consiste en: rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452 y rs6433927.

Este método comprende adecuadamente determinar e informar del genotipo del individuo en rs993648.

25 La presente descripción proporciona un kit para determinar un genotipo de un individuo para el gen CERKL, que comprende uno o más reactivos para determinar el genotipo del individuo en al menos un locus de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) seleccionado del grupo que consiste en: rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452 y rs6433927.

El kit comprende preferiblemente uno o más reactivos para determinar el genotipo del individuo en rs993648.

30 El kit comprende preferiblemente un conjunto de oligonucleótidos que se hibridan selectivamente a regiones de variantes seleccionadas del gen CERKL que comprenden uno o más SNPs seleccionados del grupo que consiste en: rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452 y rs6433927.

REIVINDICACIONES

1. Iloperidona para uso en el tratamiento de un individuo cuya secuencia del gen CERKL está asociada con un riesgo incrementado de prolongación de QT, en donde la cantidad del compuesto administrado al individuo es menor que la que se administraría a un individuo que tiene una secuencia de un gen similar a ceramida quinasa (CERKL) no asociada con un riesgo incrementado de prolongación de QT, en donde el individuo tiene un genotipo asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT si el individuo tiene un genotipo CERKL seleccionado del grupo que consiste en: no-AT en rs895901, no-AA en rs1441162, no-CT en rs993650, no-AG en rs993648, AA en rs16867450, no-TT en rs16867452 y CC en rs6433927, y en donde el tratamiento comprende genotipar dicho individuo para dicho genotipo asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT.
2. Iloperidona para uso en el tratamiento de un individuo que padece síndrome de QT largo (LQTS), en donde la cantidad del compuesto administrado al individuo se basa en la secuencia de un gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo, en donde el individuo tiene un genotipo asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT si el individuo tiene un genotipo CERKL seleccionado del grupo que consiste en: no-AT en rs895901, no-AA en rs1441162, no-CT en rs993650, no-AG en rs993648, AA en rs16867450, no-TT en rs16867452 y CC en rs6433927, y en donde el tratamiento comprende genotipar dicho individuo para dicho genotipo asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT.
3. Iloperidona para uso en el tratamiento de un individuo que padece síndrome de QT largo (LQTS), en donde la cantidad del compuesto administrado al individuo se basa en el producto de expresión de un gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo, en donde el individuo tiene un genotipo asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT si el individuo tiene un genotipo CERKL seleccionado del grupo que consiste en: no-AT en rs895901, no-AA en rs1441162, no-CT en rs993650, no-AG en rs993648, AA en rs16867450, no-TT en rs16867452 y CC en rs6433927, y en donde el tratamiento comprende genotipar dicho individuo para dicho genotipo asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT.
4. Iloperidona de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el producto de expresión incluye al menos un producto de expresión seleccionado del grupo que consiste en: ARNm, un péptido y una proteína.
5. Un método de determinar si un individuo está predispuesto a una prolongación del intervalo QT, comprendiendo el método:
caracterizar el gen similar a ceramida quinasa (CERKL) de un individuo o un producto de expresión del mismo, en el que el individuo está predispuesto a una prolongación del intervalo QT si el individuo tiene un genotipo asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT seleccionado del grupo que consiste en: no-AT en rs895901, no-AA en rs1441162, no-CT en rs993650, no-AG en rs993648, AA en rs16867450, no-TT en rs16867452 y CC en rs6433927.
6. Un método de determinar si iloperidona es capaz de prolongar un intervalo QT en un individuo, comprendiendo el método:
medir un intervalo QT de cada uno de una pluralidad de organismos de ensayo, seleccionados de un animal no humano o una pluralidad de líneas celulares, incluyendo la pluralidad un primer organismo de ensayo que tiene un genotipo similar a ceramida quinasa (CERKL) asociado con una predisposición para la prolongación del intervalo QT y un segundo organismo que tiene un genotipo CERKL no asociado con una predisposición para la prolongación del intervalo QT;
administrar una cantidad de iloperidona a cada uno de la pluralidad de organismos de ensayo o líneas celulares; volver a medir un intervalo QT de al menos el primer organismo de ensayo o línea celular; y determinar que iloperidona es capaz de prolongar un intervalo QT en un individuo en el caso de que el intervalo QT vuelto a medir sea mayor que el intervalo QT medido, en donde el organismo de ensayo o línea celular tiene un genotipo asociado con un riesgo incrementado de prolongación de QT seleccionado del grupo que consiste en: no-AT en rs895901, no-AA en rs1441162, no-CT en rs993650, no-AG en rs993648, AA en rs16867450, no-TT en rs16867452 y CC en rs6433927.
7. Uso de un kit para determinar un genotipo de un individuo para el gen similar a ceramida quinasa (CERKL), que comprende uno o más reactivos para determinar el genotipo de un individuo en al menos un locus de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) seleccionado del grupo que consiste en: rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452 y rs6433927 para determinar si el individuo está en riesgo de una prolongación de QT si es tratado con iloperidona.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el kit comprende uno o más reactivos para determinar el genotipo del individuo en rs993648.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el kit comprende un conjunto de oligonucleótidos que se hibridan selectivamente a regiones de variantes seleccionadas del gen similar a ceramida quinasa (CERKL) que comprenden uno o más SNPs seleccionados del grupo que consiste en: rs895901, rs1441162, rs993650, rs993648, rs16867450, rs16867452 y rs6433927.
- 5 10. Iloperidona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en donde el genotipo comprende no-AT en rs895901; o un uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 9, en donde el SNP comprende rs895901.
- 10 11. Iloperidona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en donde el genotipo comprende no-AA en rs1441162; o un uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 9, en donde el SNP comprende rs1441162.
12. Iloperidona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en donde el genotipo comprende no-CT en rs993650; o un uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 9, en donde el SNP comprende rs993650.
- 15 13. Iloperidona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en donde el genotipo comprende no-AG en rs993648; o un uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 9, en donde el SNP comprende rs993648.
14. Iloperidona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en donde el genotipo comprende AA en rs16867450; o un uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 9, en donde el SNP comprende rs16867450.
- 20 15. Iloperidona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en donde el genotipo comprende no-TT en rs16867452; o un uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 9, en donde el SNP comprende rs16867452.
- 25 16. Iloperidona de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en donde el genotipo comprende CC en rs6433927; o un uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 9, en donde el SNP comprende rs6433927.