

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 796**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2012 PCT/EP2012/058935**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12156370**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2012 E 12727319 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2710149**

54 Título: **Identificación de la trombosis o del riesgo de hemorragia en un individuo con y sin terapia antiplaquetaria**

30 Prioridad:

14.05.2011 EP 11166142

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

31.07.2017

73 Titular/es:

**ROYAL COLLEGE OF SURGEONS IN IRELAND
(100.0%)
123 St. Stephens Green
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**STANTON, ALICE y
MCCARTHY, NINA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 627 796 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

Identificación de la trombosis o del riesgo de hemorragia en un individuo con y sin terapia antiplaquetaria

Introducción

5 La invención se refiere a un método para identificar a individuos con un riesgo mayor de trombosis o de un evento aterotrombótico o un evento hemorrágico importante. La invención también se refiere a un método para identificar a individuos adecuados para la terapia antiplaquetaria.

10 El tromboxano se libera de las plaquetas activadas y desempeña un papel clave en la prevención del sangrado excesivo promoviendo la formación de tapones plaquetarios (trombosis) cuando los vasos sanguíneos se lesionan. Sin embargo, las trombosis plaquetarias, al bloquear los vasos sanguíneos arteriales en la circulación coronaria y cerebral, son el paso final en la mayoría de los ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, respectivamente. Por lo tanto, uno de los fármacos antiplaquetarios más comúnmente recetados, la aspirina, despliega sus efectos beneficiosos a través de la inhibición de la formación de plaquetas de tromboxano. Predeciblemente, el efecto adverso principal de los fármacos antiplaquetarios, tales como la aspirina, es el sangrado excesivo.

15 El tromboxano, después de la liberación de las plaquetas, se metaboliza rápidamente en un metabolito inactivo, el 11-deshidro-tromboxano B2 (TxM) que se excreta en la orina. Los niveles urinarios de TxM sirven como una medida del recambio de tromboxano y de la tendencia trombótica. En consonancia con la formación excesiva de tromboxano o del recambio que desempeñan un papel causal en los eventos cardiovasculares, recientemente se ha demostrado que los altos niveles de TxM urinario en la línea de base, tanto con como sin terapia antiplaquetaria (aspirina) predicen los ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares en un número de grandes estudios epidemiológicos y ensayos clínicos.

20 Actualmente, la aspirina y otros fármacos antiplaquetarios se prescriben ampliamente para proporcionar protección contra los eventos aterotrombóticos. El sangrado es el efecto adverso más grave de la aspirina a largo plazo y de otras terapias antiplaquetarias, siendo consideradas la hemorragia cerebral (accidente hemorrágico, hemorragia intracraneal) y la hemorragia gastrointestinal los eventos mayores. Por lo tanto, la prescripción de la terapia antiplaquetaria está guiada actualmente por los riesgos relativos de los eventos aterotrombóticos y del sangrado, como se describe a continuación:

25 Prevención secundaria: En los individuos donde el riesgo de un evento aterotrombótico es grande (ataque cardíaco previo o accidente cerebrovascular isquémico), los beneficios protectores de la terapia antiplaquetaria única (más comúnmente la aspirina) han demostrado claramente que superan los riesgos del sangrado (BMJ 2002; 324; 71).

30 Además, mientras que la terapia antiplaquetaria dual (aspirina y antagonistas del receptor de ADP, tales como clopidogrel y prasugrel) ha demostrado ser beneficiosa en el manejo del infarto agudo de miocardio y también en pacientes sometidos a angioplastia, la terapia antiplaquetaria dual en pacientes con enfermedad cardiovascular estable no reduce los resultados cardiovasculares adversos en comparación con la aspirina sola, y se ha asociado con un mayor riesgo hemorrágico (N. Engl J Med. 2006; 354: 1706 - 1717).

35 Prevención primaria: En individuos que sólo tienen uno o varios factores de riesgo cardiovascular (alta presión arterial, tabaquismo, diabetes, colesterol alto u obesidad) y no han sufrido un evento mórbido hasta el momento, la situación no es clara. En este grupo, aunque la aspirina reduce el número de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, casi la misma cantidad de episodios hemorrágicos importantes (accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y hemorragias gastrointestinales graves que amenazan la vida) están causados por la aspirina (Lancet 2009; 373; 1849-60)

40 Actualmente no han sido establecidas en la práctica clínica evaluaciones de la tendencia trombótica basal o del riesgo hemorrágico con la terapia antiplaquetaria. La cuantificación exacta de la TxM urinaria es compleja y costosa, y sigue siendo una herramienta de investigación exclusivamente. La conclusión de una comparación reciente de las pruebas de la función plaquetaria actualmente disponibles fue que las precisiones predictivas de los resultados cardiovasculares eran, en el mejor de los casos, modestas y que ninguna prueba proporcionaba información pronóstica exacta sobre los riesgos hemorrágicos (JAMA, 2010, 303: 754-762). Otras cuestiones incluyeron una mala reproducibilidad, un largo tiempo de procesamiento de muestras, la necesidad de técnicos especializados y/o gastos.

45 En Irlanda, y en la mayor parte del mundo desarrollado, más del 50% de los mayores de 45 años tienen al menos 2 factores de riesgo cardiovascular. El hecho de que varios ensayos clínicos de gran envergadura estén actualmente buscando continuamente identificar cuál de estos pacientes obtiene más beneficio que daño de la terapia antiplaquetaria, demuestra que se trata de un importante problema clínico actual, que atrae financiación de la industria farmacéutica y de las autoridades gubernamentales. Estos incluyen el estudio ARRIVE (aspirina para reducir el riesgo de eventos vasculares iniciales - Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de grupos paralelos para evaluar la eficacia (reducción de eventos de enfermedad cardiovascular) y la seguridad de 100 mg de ácido acetilsalicílico revestido entérico en 12.000 pacientes con riesgo moderado de enfermedad cardiovascular. Bayer Healthcare AG financió un estudio que costó al menos 36 millones de euros) y el

Proyecto de Prevención Primaria de Japón - JPPP (Un ensayo aleatorio, abierto y controlado de aspirina frente a la ausencia de aspirina en 14.466 pacientes con múltiples factores de riesgo de eventos vasculares. Financiado por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar del Japón y la Fundación Waksman de Japón Inc.)

Un objeto de la invención es superar al menos uno de los problemas mencionados anteriormente.

5 Declaraciones de invención

El solicitante ha descubierto que la presencia de ciertas variantes de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) se asocian significativamente a una mayor TxM, y que la asociación de TxM con los SNP está casi totalmente dirigida por los pacientes que no toman aspirina, mientras que hay poca o ninguna asociación estadísticamente significativa entre cualquiera de estos SNPs con TxM entre los sujetos que han tomado aspirina.

10 La invención se define por las reivindicaciones 1-12. Las variantes de SNP empleadas en la presente descripción están situadas en cuatro genes, a saber, PPARGC1 β , CNTN4, LZTS1 y KCNE4.

15 PPARGC1 β codifica el co-activador del receptor gamma activado por proliferador del peroxisoma 1 β . A través de la formación de complejos multiméricos con el receptor nuclear, el receptor gamma activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR γ), PPARGC1 β influye en la actividad transcripcional y la expresión génica en una serie de vías metabólicas. Ambos PPARGC1 β y PPAR γ se expresan en el tejido hematopoyético, pero los efectos de la activación de PPAR γ en la formación de megacariocitos de plaquetas, o en la trombosis, no se han estudiado.

20 CNTN4 codifica la contactina 4, un miembro de la familia contactina de las inmunoglobulinas. Los contactinas son moléculas de adhesión celular asociadas a los axones que funcionan en la formación de la red neuronal y en la plasticidad. La contactina 4 se expresa principalmente en el cerebro, aunque se han demostrado niveles más bajos de expresión en otros tejidos. Hasta el momento, no hay datos que sugieran un papel de la contactina 4 en la trombosis.

25 LZTS1 codifica la cremallera de leucina, un supuesto supresor tumoral 1, una proteína supresora de tumores que se expresa de forma ubicua en tejidos normales. Está implicada en la regulación del crecimiento celular y puede estabilizar el complejo activo de CDC2-ciclina B1 y, de este modo, evitar la proliferación celular incontrolada. De nuevo, hasta ahora no hay datos que sugieran un papel para este gen en la trombosis.

30 KCNE4 codifica el canal de potasio abierto por voltaje, familia Isk, miembro 4. Este miembro es una proteína de membrana de tipo I, una proteína auxiliar que se ensambla como una subunidad beta con un complejo de canales de potasio abierto por voltaje de subunidades alfa que forman poros, modulando la cinética de sincronización y aumentando la estabilidad del complejo multimérico. Poco se sabe sobre la función de este canal de potasio específicamente; los canales de potasio abiertos por voltaje tienen funciones diversas incluyendo la regulación de la liberación de neurotransmisores, la frecuencia cardíaca, la secreción de insulina, la excitabilidad neuronal, el transporte de electrolitos epiteliales, la contracción del músculo liso y el volumen celular. Este gen se expresa de forma prominente en el embrión y en el útero adulto, y no se sabe si desempeña algún papel en la trombosis.

35 Los hallazgos anteriores ilustran claramente que las variantes genéticas en PPARGC1 β , CNTN4, LZTS1 y KCNE4 influyen fuertemente en la formación de tromboxano - el transporte de uno de estos SNPs se asoció con un incremento en TxM de magnitud similar al decremento en TxM asociado con la toma de aspirina. Además, puesto que las asociaciones sólo se observaron en pacientes que no tomaban aspirinas, parece que la aspirina bloquea completamente o en gran parte el exceso de producción de tromboxano en los portadores de las variantes genéticas PPARGC1 β , CNTN4, LZTS1 y KCNE4.

40 Dada la diferencia muy dramática en la TxM urinaria según el genotipo de PPARGC1 β , CNTN4, LZTS1 y KCNE4, la identificación de las variantes de PPARGC1 β , CNTN4, LZTS1 y KCNE4 permite la identificación de sujetos con mayor y menor riesgo de trombosis y hemorrágico. Permite la identificación de los sujetos que obtendrán el mayor beneficio de la terapia antiplaquetaria (portadores de las variantes genéticas pro-trombóticas PPARGC1 β , CNTN4, LZTS1 y KCNE4), y también aquellos con más probabilidades de sufrir complicaciones hemorrágicas cuando se recetan fármacos antiplaquetarios y también otros fármacos que influyen en la hemostasia, tales como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y anticoagulantes (no portadores).

45 Otras aplicaciones para el genotipo PPARGC1 β , CNTN4, LZTS1 y KCNE4 incluyen la identificación de sujetos con más probabilidades de sufrir efectos secundarios trombóticos con fármacos ampliamente utilizados tales como inhibidores de COX2 y glitazonas -estos eventos adversos hasta ahora impredecibles han llevado a la retirada del mercado de algunos agentes populares tales como la nimesulida oral (inhibidor de COX2 ahora solo disponible como gel tópico) y la emisión de una advertencia en caja negra para la rosiglitazona (glitazona). Los antagonistas de COX2 inhiben la formación de prostaciclina (antagonista natural de tromboxano) en mayor medida que la formación de tromboxano y, por lo tanto, el uso de los antagonistas de COX2 en los portadores de las variantes genéticas pro-trombóticas PPARGC1 β , CNTN4, LZTS1 y KCNE4 sería más probable que condujera a eventos trombóticos. Las glitazonas, tales como la rosiglitazona son agonistas de PPAR γ , y por lo tanto su uso en portadores de variantes genéticas PPARGC1 β pro-trombóticas bien puede ser la explicación del exceso de eventos trombóticos.

Se proporciona en este documento un método para la identificación de un individuo con un riesgo mayor de trombosis o de sufrir un evento aterotrombótico, que comprende una etapa de ensayar una muestra biológica del individuo para una variante alélica menor seleccionada de la SECUENCIA ID NO 1 a 25, en la que la presencia de una variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 1 a 24 o la ausencia de la variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 25 se correlaciona con el individuo que tiene mayor riesgo de una trombosis o de padecer un evento aterotrombótico.

Además se describe un método para la identificación de un individuo con un riesgo mayor de padecer un evento hemorrágico mayor, que comprende una etapa de ensayar una muestra biológica del individuo para una variante alélica menor seleccionada de la SECUENCIA ID NO 1 a 25, donde la ausencia de cualesquiera (es decir, todas) variantes alélicas menores de la SECUENCIA ID NO 1 a 24 se correlaciona con el individuo que tiene mayor riesgo de padecer un evento hemorrágico mayor, y en el que la presencia de la variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 25 se correlaciona con el individuo en riesgo mayor de padecer una hemorragia importante.

También se proporciona un método para identificar un individuo con mayor probabilidad de obtener beneficios de la terapia antiplaquetaria única en la prevención primaria de eventos cardiovasculares, comprendiendo el método una etapa de ensayo de una muestra biológica del individuo para una variante alélica menor seleccionada de SECUENCIA ID NO 1 a 25, en el que la presencia de una variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 1 a 24 o la ausencia de la variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO: 25 se correlaciona con el individuo que es adecuado para la terapia única antiplaquetaria.

También se proporciona un método para identificar un individuo adecuado para el tratamiento con una dosis alta de terapia antiplaquetaria, comprendiendo el método una etapa de ensayar una muestra biológica del individuo para una variante alélica menor seleccionada de la SECUENCIA ID NO 1 a 25, en la que la presencia de una variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 1 a 24 o la ausencia de la variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO: 25 se correlaciona con el individuo que es adecuado para una dosis alta de terapia antiplaquetaria.

La descripción también proporciona un método para identificar un individuo con mayor probabilidad de beneficiarse de la terapia antiplaquetaria dual en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, comprendiendo el método una etapa de ensayo de una muestra biológica del individuo para una variante alélica menor seleccionada de la SECUENCIA ID NO 1 a 25, en el que la presencia de una variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 1 a 24 o la ausencia de la variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO: 25 se correlaciona con el individuo que es adecuado para la terapia antiplaquetaria dual.

Se describe además un método para identificar un individuo susceptible de sufrir una complicación hemorrágica significativa cuando se somete a tratamiento con fármacos que influyen en la hemostasia, comprendiendo el método una etapa de ensayo de una muestra biológica del individuo para una variante alélica menor seleccionada de la SEQUENCE ID NO 1 a 25, en la que la ausencia de cualesquiera variantes alélicas menores (es decir, todas) de la SECUENCIA ID NO 1 a 24 o la presencia de la variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO: 25 se correlaciona con la probabilidad de que el individuo sufra una complicación hemorrágica significativa cuando se somete a tratamiento con un fármaco que influye en la hemostasia.

También se describe en este documento un método de identificación de un individuo susceptible de sufrir una complicación trombótica cuando se le prescribe con un antagonista de COX2 o un agonista de PPAR γ , comprendiendo el método una etapa de ensayo de una muestra biológica del individuo para una variante alélica menor seleccionada de la SECUENCIA ID NO 1 a 25, en la que la presencia de una variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 1 a 24 o la ausencia de la variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO: 25 se correlaciona con el individuo que es probable que sufra una complicación trombótica cuando se le prescribe con un antagonista de COX2 o un agonista de PPAR γ .

La invención también proporciona un método para la prevención o el tratamiento de la trombosis o un evento aterotrombótico en un individuo, cuyo método que emplea una etapa de identificación de un individuo con un riesgo mayor de trombosis o de padecer un evento aterotrombótico de acuerdo con un método de la reivindicación 1, en el que un individuo identificado como que tiene mayor riesgo de trombosis o de un evento aterotrombótico se trata con un agente antiplaquetario.

La invención también proporciona un método para la prevención de un evento hemorrágico mayor en un individuo, cuyo método emplea una etapa de identificar un individuo con mayor riesgo de tener un evento hemorrágico mayor de acuerdo con un método de la reivindicación 2, en el que el individuo identificado como que tiene mayor riesgo de sufrir un episodio hemorrágico importante se saca de la terapia antiplaquetaria.

La invención también proporciona un método para la prevención primaria de un evento cardiovascular en un individuo, cuyo método emplea una etapa de identificación de un individuo con mayor probabilidad de obtener beneficios de la terapia antiplaquetaria única en la prevención primaria de eventos cardiovasculares de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el individuo identificado se trata con un único agente antiplaquetario.

La invención también proporciona un método de tratamiento de un individuo con terapia antiplaquetaria en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, cuyo método emplea una etapa de identificación de un

individuo adecuado para el tratamiento con una dosis alta de terapia antiplaquetaria de acuerdo con un método de la reivindicación 4, en donde un individuo identificado se trata con una dosis alta de agente antiplaquetario.

5 La invención también proporciona un método para la prevención secundaria de un evento cardiovascular en un individuo, cuyo método emplea una etapa de identificación de un individuo con mayor probabilidad de beneficiarse de la terapia antiplaquetaria dual en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares de acuerdo con un método de la reivindicación 5, en el que un individuo identificado se trata con una terapia antiplaquetaria dual.

10 Típicamente, los métodos, ensayos y sistemas pueden emplear más de una variante, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 o más. Por ejemplo, los métodos, ensayos o sistemas pueden emplear 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 variantes alélicas menores seleccionadas de la SECUENCIA ID Nos.: 1, 2, 9, 22, 23, 24 y 25. Idealmente, la variante alélica menor se selecciona de la SECUENCIA ID Nos.: 1, 2 y 9. Preferiblemente, se emplean al menos 2, e idealmente 3, de las variantes alélicas menores seleccionadas de la SECUENCIA ID Nos: 1, 2 y 9. Generalmente, el uso de dos o más variantes en los métodos/ensayos y sistemas de la invención proporciona un diagnóstico más potente.

15 La descripción también proporciona un ensayo para identificar un sujeto como teniendo una probabilidad mayor de sufrir un evento trombótico o aterotrombótico que comprende: (a) identificar al menos un alelo de un polimorfismo de un solo nucleótido seleccionado del grupo que consiste en la SECUENCIA ID NO 1 a 25 en una muestra biológica obtenida de un sujeto; y (b) comparar el al menos un alelo identificado con una lista de alelos de alto riesgo correspondientes seleccionados entre las variantes alélicas menores de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 24 y la variante alélica principal de la SECUENCIA ID NO 25 y si la muestra biológica comprende uno o más de los alelos de riesgo identificando entonces al sujeto como teniendo una mayor probabilidad de sufrir un evento trombótico o aterotrombótico.

20 La descripción también proporciona un ensayo para identificar a un sujeto que tiene una mayor probabilidad de sufrir un evento hemorrágico mayor que comprende: (a) identificar al menos a un alelo de un polimorfismo de un solo nucleótido seleccionado del grupo que consiste en las SECUENCIAS ID Nos 1 a 25 en una muestra biológica obtenida de un sujeto que tiene mayor riesgo de padecer un episodio hemorrágico importante; y (b) comparar el al menos un alelo identificado con una lista de los alelos de alto riesgo correspondientes seleccionados de las variantes alélicas principales de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 24 y la variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 25 y si la muestra biológica comprende uno o más de los alelos de riesgo identificando entonces al sujeto como teniendo una mayor probabilidad de sufrir un evento hemorrágico mayor.

25 La descripción también proporciona un ensayo para seleccionar un régimen de tratamiento primario o secundario para un sujeto con un riesgo mayor de trombosis o acontecimiento aterotrombótico que comprende: (a) someter una muestra de ensayo del sujeto a al menos un análisis para determinar los alelos de un polimorfismo de un solo nucleótido seleccionado del grupo que consiste en las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 25; y (b) comparar el al menos un alelo identificado con una lista de los alelos de alto riesgo correspondientes seleccionados entre las variantes alélicas menores de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 24 y la variante alélica principal de la SECUENCIA ID NO 25 y si la muestra biológica comprende uno o más de los alelos de riesgo seleccionando entonces una sola terapia antiplaquetaria como un régimen de tratamiento en la prevención primaria de un evento cardiovascular o terapia antiplaquetaria dual como un régimen de tratamiento en la prevención secundaria de un evento cardiovascular.

30 La descripción también proporciona un ensayo para seleccionar un régimen de tratamiento para un individuo con un riesgo mayor de trombosis o de padecer un evento aterotrombótico, comprendiendo el ensayo: (a) someter una muestra de ensayo del sujeto a al menos un análisis para determinar los alelos de un polimorfismo de un solo nucleótido seleccionado del grupo que consiste en las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 25; y (b) comparar el al menos un alelo identificado con una lista de los alelos de alto riesgo correspondientes seleccionados entre las variantes alélicas menores de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 24 y la variante alélica principal de la SECUENCIA ID NO 25 y si la muestra biológica comprende uno o más de los alelos de riesgo, seleccionando después una dosis alta de terapia antiplaquetaria.

35 La descripción también proporciona un ensayo para seleccionar un régimen de tratamiento para un individuo sometido a tratamiento con un fármaco que influye en la hemostasia: (a) someter una muestra de ensayo del sujeto a al menos un análisis para determinar los alelos de un polimorfismo de un solo nucleótido seleccionado del grupo que consiste en las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 25; y (b) comparar el al menos un alelo identificado con una lista de alelos de alto riesgo correspondientes seleccionados de las variantes alélicas principales de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 24 y la variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 25 y si la muestra biológica comprende uno o más de los alelos de riesgo, seleccionando entonces un tratamiento que no incluya a un agente antiplaquetario.

40 En los ensayos de la invención, la etapa de comparación se realiza preferiblemente con una máquina no humana, por ejemplo, un ordenador.

45 También se describe un sistema para obtener datos de al menos una muestra de ensayo obtenida de al menos un individuo, comprendiendo el sistema:

- un módulo de determinación configurado para recibir al menos una muestra de ensayo y realizar al menos un análisis de ensayo en la muestra de ensayo para determinar la presencia o ausencia de una o más variantes alélicas menores de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 25

5 - opcionalmente, un sistema de almacenamiento para almacenar datos de variantes alélicas generados por el sistema de determinación; y

- un módulo de visualización para mostrar un contenido basado en parte en la salida de datos desde dicho módulo de determinación, en el que el contenido comprende una señal indicativa de la presencia o ausencia de al menos una de las variantes alélicas menores de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 25.

10 Típicamente, el sistema es para identificar el riesgo de un individuo de trombosis o de padecer un evento aterotrombótico, en el que el sistema comprende un módulo de correlación para correlacionar datos de variantes alélicas del módulo de determinación con riesgo de trombosis o de padecer un evento aterotrombótico, en donde la presencia de una variante alélica menor de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 24 o la ausencia de una variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 25 se correlaciona con el individuo en riesgo mayor de trombosis o de padecer un evento aterotrombótico, y en el que el módulo de visualización muestra un contenido basado en parte en los datos del sistema de correlación, comprendiendo opcionalmente el contenido una señal indicativa del riesgo de los individuos de padecer trombosis o un evento aterotrombótico.

15 Típicamente, el sistema es para identificar el riesgo de un individuo de padecer un evento hemorrágico mayor, en el que el sistema comprende un módulo de correlación para correlacionar los datos de la variante alélica del módulo de determinación con el riesgo de un evento hemorrágico mayor, en donde la ausencia de cualesquiera (es decir, todas) variantes alélicas menores de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 24 o la presencia de una variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 25 se correlaciona con el individuo que tiene mayor riesgo de un evento hemorrágico mayor y en el que el módulo de visualización muestra un contenido basado en parte en los datos del sistema de correlación, comprendiendo opcionalmente el contenido una señal indicativa del riesgo del individuo de padecer un evento hemorrágico mayor.

20 Típicamente, el sistema es para llevar a cabo un método para la identificación de un individuo que tiene más probabilidad de beneficiarse de la terapia única antiplaquetaria en la prevención primaria de eventos cardiovasculares o la terapia antiplaquetaria dual en el tratamiento secundario de eventos cardiovasculares, en el que el sistema comprende un módulo de correlación para correlacionar los datos de la variante alélica del módulo de determinación con la probabilidad de que el individuo obtenga beneficios de la terapia única antiplaquetaria o la terapia antiplaquetaria dual, en la que la presencia de una variante alélica menor de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 24 o la ausencia de una variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 25 se correlaciona con una probabilidad de que el individuo obtenga beneficios de la terapia antiplaquetaria única en la prevención primaria de eventos cardiovasculares o la terapia antiplaquetaria dual en el tratamiento secundario de eventos cardiovasculares, y en el que el módulo visualizador muestra un contenido basado en parte en los datos del sistema de correlación, comprendiendo opcionalmente el contenido una señal indicativa de la probabilidad de que la ganancia individual se beneficia de una sola terapia antiplaquetaria en la prevención primaria de eventos cardiovasculares o la terapia antiplaquetaria dual en el tratamiento secundario de eventos cardiovasculares.

25 Típicamente, el sistema es para identificar un régimen de tratamiento para un individuo en riesgo de padecer trombosis o un evento aterotrombótico, en el que el sistema comprende un módulo de correlación para correlacionar datos de variantes alélicas del módulo de determinación con un régimen de tratamiento adecuado, en donde la presencia de una variante alélica menor de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 24 o la ausencia de una variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 25 se correlaciona con el individuo que es adecuado para el tratamiento con una dosis alta de terapia antiplaquetaria y en el que el módulo de visualización muestra un contenido basado en parte en los datos del sistema de correlación, comprendiendo opcionalmente el contenido una señal indicativa de un régimen de tratamiento adecuado para el individuo.

30 Típicamente, el sistema es para la identificación de un individuo en riesgo de sufrir una complicación hemorrágica significativa cuando se somete a un tratamiento con fármacos que influyen en la hemostasia, en los que el sistema comprende un módulo de correlación para correlacionar datos de variantes alélicas del módulo de determinación con riesgo de padecer un evento hemorrágico significativo, en el que la ausencia de cualesquiera variantes alélicas menores (es decir, todas) de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 24 o la presencia de una variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 25 se correlaciona con el individuo que tiene mayor riesgo de complicación hemorrágica significativa, y en el que el módulo de visualización muestra un contenido basado en parte en los datos del sistema de correlación, comprendiendo opcionalmente el contenido una señal indicativa del riesgo individual de sufrir una complicación hemorrágica significativa cuando se somete a un tratamiento con fármacos que influyen en la hemostasia.

35 Típicamente, el sistema es para la identificación del riesgo de un individuo que sufre una complicación trombótica cuando se prescribe un antagonista de COX2 o un agonista de PPAR γ , en el que el sistema comprende un módulo de correlación para correlacionar datos de las variantes alélicas del módulo de determinación con riesgo de una complicación trombótica, en el que la presencia de una variante alélica menor de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 24 o

la ausencia de una variante alélica menor de la SECUENCIA ID NO 25 se correlaciona con el riesgo de una complicación trombótica y en el que el módulo de visualización muestra un contenido basado en parte en los datos del sistema de correlación, comprendiendo opcionalmente el contenido una señal indicativa del riesgo de que el individuo sufra una complicación trombótica.

5 Idealmente, el sistema de determinación comprende un aparato de PCR.

Puede usarse un antagonista de PPARGC1 β en el tratamiento o la prevención de un trastorno arterial trombótico o hemorrágico.

Puede usarse un agonista de PPARGC1 β en el tratamiento o la prevención de un trastorno arterial trombótico o hemorrágico.

10 Preferiblemente, el antagonista de PPARGC1 β es una molécula de siRNA.

Se describe en este documento un kit o dispositivo capaz de identificar una variante alélica seleccionada de los polimorfismos de nucleótido único de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 25, para su uso en la identificación de un individuo con mayor riesgo de padecer trombosis o un episodio aterotrombótico o un evento principal hemorrágico.

15 También se describe un kit o dispositivo capaz de identificar una variante alélica seleccionada de los polimorfismos de nucleótido único de las SECUENCIAS ID N° 1 a 25, para su uso en (a) la identificación de un individuo adecuado para el tratamiento por terapia antiplaquetaria (b) un régimen de tratamiento adecuado para un individuo en riesgo de trombosis o un evento aterotrombótico.

Descripción detallada de la invención

20 Se describe en este documento un ensayo/método/sistema para identificar individuos que tienen tendencia a eventos trombóticos, aterotrombóticos o hemorrágicos o un ensayo/método/sistema para identificar regímenes de tratamiento adecuados para individuos que lo necesitan. La variable de diagnóstico/pronóstico es una de un grupo de variantes de SNP identificadas en las Tablas 1 y 2 a continuación, localizadas en los genes PPARGC1 β , CNTN4, LZTS1 y KCNE4. La identificación de estos individuos es útil ya que permitiría a un médico adaptar la intervención clínica basada en el riesgo identificado por el ensayo. La descripción se refiere también a un ensayo 25 farmacogenómico para identificar a individuos que son adecuados para una terapia antiplaquetaria, en los que el biomarcador es uno o más de un grupo de variables de SNP identificadas en las Tablas 1 y 2 a continuación, localizadas en los genes PPARGC1 β , CNTN4, LZTS1 y KCNE4. El ensayo es útil ya que ayuda a identificar individuos para los cuales los beneficios antitrombóticos del fármaco antiplaquetario superan los riesgos hemorrágicos.

30 Los detalles de los SNP se proporcionan en las Tablas 1 y 2 a continuación, y la lista de secuencias adjunta, como sigue:

- SEQ ID NO: 1 (rs4235745) es un cambio C \rightarrow T situado en la posición 149171304 del gen PPARGC1 β , en el que T es el alelo menor.

35 - SEQ ID NO: 2 (rs32582) es un cambio C \rightarrow A situado en la posición 149185610 del gen PPARGC1 β , en el que A es el alelo menor.

- SEQ ID NO: 3 (rs28282) es un cambio C \rightarrow G situado en la posición 149182399 del gen PPARGC1 β , en el que G es el alelo menor.

- SEQ ID NO: 4 (rs32581) es un cambio G \rightarrow T situado en la posición 149185823 del gen PPARGC1 β , en el que T es el alelo menor.

40 - SEQ ID NO: 5 (rs32574) es un cambio C \rightarrow A situado en la posición 149199079 del gen PPARGC1 β , en el que A es el alelo menor.

- SEQ ID NO: 6 (rs17110447) es un cambio A \rightarrow G situado en la posición 149173039 del gen PPARGC1 β , en el que G es el alelo menor.

45 - SEQ ID NO: 7 (rs2161257) es un cambio A \rightarrow G situado en la posición 149170190 del gen PPARGC1 β , en el que G es el alelo menor.

- SEQ ID NO: 8 (rs32579) es un cambio C \rightarrow T situado en la posición 149191041 del gen PPARGC1 β , en el que T es el alelo menor.

- SEQ ID NO: 9 (rs10515638) es un cambio G \rightarrow T situado en la posición 149132724 del gen PPARGC1 β , en el que T es el alelo menor.

- SEQ ID NO: 10 (rs32586) es un cambio A → G situado en la posición 149181113 del gen PPARGC1β, en el que G es el alelo menor.
- SEQ ID NO: 11 (rs32588) es un cambio T → C localizado en la posición 1491180236 del gen PPARGC1β, en el que C es el alelo menor.
- 5 - SEQ ID NO: 12 (rs32589) es un cambio G → A situado en la posición 149180082 del gen PPARGC1β, en el que A es el alelo menor.
- SEQ ID NO: 13 (rs251464) es un cambio G → C situado en la posición 149176427 del gen PPARGC1β, en el que C es el alelo menor.
- 10 - SEQ ID NO: 14 (rs251468) es un cambio C → T situado en la posición 149174678 del gen PPARGC1β, en el que T es el alelo menor.
- SEQ ID NO: 15 (rs17110375) es un cambio A → G situado en la posición 149104421 del gen PPARGC1β, en el que G es el alelo menor.
- SEQ ID NO: 16 (rs251460) es un cambio T → C localizado en la posición 149177423 del gen PPARGC1β, en el que C es el alelo menor.
- 15 - SEQ ID NO: 17 (rs251463) es un cambio G → A localizado en la posición 149176522 del gen PPARGC1β, en el que A es el alelo menor.
- SEQ ID NO: 18 (rs2052490) es un cambio C → A localizado en la posición 149158366 del gen PPARGC1β, en el que A es el alelo menor.
- 20 - SEQ ID NO: 19 (rs12189417) es un cambio G → C localizado en la posición 149168322 del gen PPARGC1β, en el que C es el alelo menor.
- SEQ ID NO: 20 (rs32577) es un cambio G → A localizado en la posición 149192993 del gen PPARGC1β, en el que A es el alelo menor.
- SEQ ID NO: 21 (rs741580) es un cambio A → G localizado en la posición 149181863 del gen PPARGC1β, en el que G es el alelo menor.
- 25 - SEQ ID NO: 22 (rs10510230) es un cambio A → C localizado en la posición 2257130 del gen CNTN4, en el que C es el alelo menor.
- SEQ ID NO: 23 (rs10503687) es un cambio A → G localizado en la posición 20628221 del gen LZTS1, en el que G es el alelo menor.
- 30 - SEQ ID N°: 24 (rs10190010) es un cambio A → T localizado en la posición 223714451 del gen KCNE4, en el que T es el alelo menor.
- SEQ ID NO: 25 (rs4684343) es un cambio G → A localizado en la posición 2366098 del gen CNTN4, en el que A es el alelo menor.

35 En esta memoria descriptiva, el término "trombosis" se refiere a la formación de un coágulo sanguíneo dentro de un vaso sanguíneo que obstruye el flujo sanguíneo dentro del vaso. La expresión "evento aterotrombótico" se refiere a un evento causado por el bloqueo de una arteria por un trombo, dando como resultado una obstrucción local del flujo sanguíneo que conduce a condiciones hipóxicas o anóxicas. Ejemplos de eventos aterotrombóticos incluyen el ataque cerebral y el ataque cardíaco.

40 En esta memoria descriptiva, las expresiones "evento hemorrágico principal" y "complicación hemorrágica significativa" son términos reconocidos en la técnica que serían entendidos por un cardiólogo preventivo. Los términos y expresiones deben entenderse que incluyen episodios hemorrágicos tales como la hemorragia cerebral (como el accidente cerebrovascular hemorrágico o la hemorragia intracraneal) o el sangrado gastrointestinal.

En esta memoria descriptiva, la expresión "terapia antiplaquetaria dual" debe entenderse que significa el tratamiento con aspirina (o un variante/análogo de la aspirina) y un segundo agente antiplaquetario tal como un antagonista del receptor de ADP (es decir, clopidogrel, ticlopidina o prasugrel) o dipiridamol.

45 La expresión "dosis alta", tal como se aplica a los agentes antiplaquetarios, debe entenderse que significa una dosis que es más alta que la prescrita convencionalmente para los pacientes. Por lo tanto, para la aspirina o el clopidogrel, por ejemplo, una dosificación alta significa una dosificación superior a 100 mg diarios, por ejemplo, una dosificación de 150 a 300 mg o superior.

- 5 En esta memoria descriptiva, la expresión "prevención primaria de eventos cardiovasculares" debe entenderse como el tratamiento de individuos que sólo tienen uno o varios factores de riesgo cardiovascular (alta PA, tabaquismo, diabetes, colesterol elevado u obesidad) y que no han sufrido un evento mórbido hasta ahora. En este grupo, mientras que la aspirina reduce el número de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, casi la misma cantidad de los episodios hemorrágicos importantes (accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y hemorragias gastrointestinales graves que amenazan la vida) están causados por la aspirina (Lancet, 2009; 373; 1849-60)
- 10 En esta memoria descriptiva, la expresión "tratamiento secundario de eventos cardiovasculares" se refiere al tratamiento de individuos donde el riesgo de un evento aterotrombótico es grande (ataque cardíaco previo o accidente cerebrovascular isquémico) y los beneficios protectores de la terapia única antiplaquetaria (más comúnmente aspirina) han demostrado claramente que superan los riesgos hemorrágicos (BMJ, 2002; 324; 71).
- En esta memoria descriptiva, la expresión "fármacos que influyen en la hemostasia" debe entenderse como fármacos antiplaquetarios, anticoagulantes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y fibrinolíticos/trombolíticos.
- En esta memoria descriptiva, la expresión "trastorno trombótico" debe entenderse que significa un mayor riesgo de formación de trombosis intravasculares patológicas.
- 15 En esta memoria descriptiva, la expresión "trastorno hemorrágico" debe entenderse como una mayor probabilidad de que se produzcan episodios hemorrágicos patológicos.
- 20 Generalmente, la variable de diagnóstico es una variante alélica de la SECUENCIA ID NO de 1 a 25, e idealmente es una variante alélica seleccionada de la SECUENCIA ID NO 1, 2 ó 9. Por lo tanto, el transporte de una variante alélica menor de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 24 o una variante alélica principal de la SECUENCIA ID NO 25 indica riesgo de trombosis o de padecer un evento aterotrombótico. Del mismo modo, la ausencia de cualquiera de estas variantes indicaría un bajo riesgo de trombosis o una aterotrombosis. Además, la ausencia de cualquiera de las variantes alélicas menores de la SECUENCIA ID NO 1 a 24 o una variante alélica principal de la SECUENCIA ID NO 25 indica el riesgo de un evento hemorrágico importante en un individuo, especialmente un individuo en terapia antiplaquetaria.
- 25 Los métodos de la invención son aplicables a individuos sanos así como a individuos que padecen enfermedad cardiovascular establecida o a individuos que se considera que están en riesgo de padecer un evento aterotrombótico, tal como un ataque al corazón o un accidente cerebrovascular o un evento hemorrágico importante. Convenientemente, los métodos de la invención son para individuos que son considerados por un médico que corren el riesgo de padecer una trombosis o un evento aterotrombótico.
- 30 La expresión "terapia antiplaquetaria", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere al tratamiento de un individuo con un antagonista de plaquetas con el objetivo de atenuar la actividad plaquetaria. Ejemplos de agentes antiplaquetarios incluyen los inhibidores de COX-1 (es decir, análogos de aspirina y aspirina), inhibidores del receptor de ADP, inhibidores de la recaptación de adenosina, y similares. La expresión "terapia antiplaquetaria única" significa el tratamiento con un solo antagonista de plaquetas.
- 35 La expresión "análogo de aspirina", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a las variantes de la aspirina (acetilsalicílico) que retienen la actividad inhibidora de COX-1 de las plaquetas. Ejemplos de análogos de aspirina en la bibliografía incluyen Alagha et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 19, Issue 15, August 2009). La expresión "terapia de aspirina" se refiere al tratamiento con aspirina o un análogo de aspirina.
- 40 Para un individuo positivo para cualquiera de las variantes alélicas menores de las SEQ ID N° 1 a 24, las expresiones "riesgo mayor de trombosis" o "riesgo mayor de evento aterotrombótico" deben entenderse como un riesgo mayor de trombosis (típicamente trombosis arterial) o un evento aterotrombótico en comparación con un individuo que no porta ninguna de las variantes alélicas menores de las SEQ ID Nos. 1 a 24. Para un negativo individual para la variante alélica menor de SEQ ID NO 25, la expresión "riesgo mayor de trombosis" o "riesgo mayor de un episodio aterotrombótico" debe entenderse como un riesgo mayor de trombosis (típicamente trombosis arterial) o aterotrombótica en comparación con un individuo que es positivo para la variante alélica menor de SEQ ID NO 25.
- 45 Para un individuo negativo para cualquiera de las variantes alélicas menores de las SEQ ID Nos. 1 a 24, debe entenderse que la expresión "riesgo mayor de un episodio hemorrágico importante" significa que es más probable que el individuo sufra un episodio hemorrágico mayor que un individuo que porta una o más de las variantes alélicas menores de SEQ ID NO 1 a 24. Para un individuo positivo para la variante alélica menor de SEQ ID NO 25, la expresión "riesgo mayor de un episodio hemorrágico importante" debe entenderse que significa que el individuo es más propenso a sufrir un episodio hemorrágico importante, en comparación con un individuo que es negativo para la variante alélica menor de SEQ ID NO 25.
- 50 La expresión "trombosis arterial" debe entenderse como trombosis que está predominantemente mediada por la adhesión y agregación plaquetaria y que es la causa principal de la mayoría de los ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares y es distinta de la trombosis venosa que es una forma de trombosis predominantemente mediada por la cascada de la coagulación.
- 55

La expresión "muestra biológica" se refiere a cualquier material biológico del individuo, por ejemplo, sangre, suero, orina, saliva, tejido, líquido cefalorraquídeo y similares. Típicamente, la muestra biológica es, o se obtiene de, sangre, por ejemplo como preparación de células sanguíneas o preparación de linfocitos obtenida a partir de la sangre del individuo.

5 En esta memoria descriptiva, el término "tratar" se refiere a la administración de un medicamento, por ejemplo uno o más agentes antiplaquetarios (o en ciertos casos un agonista o antagonista de PPARGC1 β) a un individuo que tiene, o está predispuesto a desarrollar, un trastorno trombótico, aterotrombótico o hemorrágico con el propósito de curar, sanar, prevenir, aliviar, aplacar, alterar, remediar, reparar o mejorar el trastorno trombótico o hemorrágico. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del medicamento, por ejemplo, un agente antiplaquetario o, en algunos casos, un agonista o antagonista de PPARGC1 β que se requiere para conferir el efecto terapéutico deseado en el individuo, cantidad que variará dependiendo del tipo de medicamento, la vía de administración, el tipo y el estado del trastorno trombótico o hemorrágico, y la posible inclusión de otros agentes terapéuticos o excipientes.

15 Para la práctica de los métodos descritos en este documento, la composición farmacéutica descrita anteriormente puede administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverización por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral", tal como se usa en la presente memoria, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal. Una composición inyectable estéril, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el manitol, el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión (p. ej., mono- o di-glicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, así como aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite pueden contener también diluyentes o dispersantes de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares. Otros tensioactivos de uso común tales como Tweens o Spans u otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables sólidas, líquidas u otras formas de dosificación también se pueden usar con fines de formulación.

25 Una composición para la administración oral puede ser cualquier forma de dosificación aceptable oralmente incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz secado. Cuando se administran oralmente suspensiones o emulsiones acuosas, el ingrediente activo puede suspenderse o disolverse en una fase aceitosa combinada con agentes emulsionantes o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. Se puede preparar un aerosol nasal o una composición de inhalación de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. Una composición que contiene un compuesto multicíclico fusionado también se puede administrar en forma de supositorios para su administración rectal.

35 El vehículo en la composición farmacéutica debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con el ingrediente activo de la formulación (y preferiblemente, capaz de estabilizarlo) y no dañino para el sujeto a tratar. Por ejemplo, pueden utilizarse uno o más agentes solubilizantes, que forman complejos más solubles con los compuestos multicíclicos fusionados, o más agentes solubilizantes, como vehículos farmacéuticos para el suministro de los compuestos activos. Ejemplos de otros vehículos incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y D & C Yellow # 10.

40 La expresión "antagonista/agonista de PPARGC1 β " se refiere a un compuesto que es capaz de disminuir/aumentar la actividad de PPARGC1 β in vivo, respectivamente. La actividad puede disminuirse de varias maneras diferentes que resultarán evidentes para cualquier persona experta en la técnica, incluyendo la reducción de la expresión de la proteína (por ejemplo mediante antagonistas/inhibidores de bajo peso molecular tales como, por ejemplo, siRNA o shRNA), o inhibiendo directamente la actividad de la proteína mediante la administración de un inhibidor químico o un anticuerpo que tiene afinidad de unión específica para PPARGC1 β o una subunidad de PPARGC1 β . Preferiblemente, el inhibidor es un antagonista/inhibidor de bajo peso molecular de la expresión de PPARGC1 β , cuyos detalles serán bien conocidos por el experto en el campo de la biología molecular y que incluyen siRNA, shRNA, miARN, oligonucleótidos antisentido y moléculas de ribozima. Los microARN (miRNAs) son pequeños (~22nt) ARN no codificantes (ncRNAs) que regulan la expresión génica en el nivel de traducción. Alternativamente, las pequeñas moléculas del ARN de horquilla (shRNA) son moléculas de ARN cortas que tienen un pequeño bucle en horquilla en su estructura terciaria que puede emplearse para silenciar genes. El diseño de las moléculas de miRNA

o shRNA capaces de silenciar PPARGC1 β será evidente para los expertos en el campo del diseño de moléculas de miRNA o shRNA. Como alternativa, el nivel de expresión de PPARGC1 β puede ser modulado usando aproximaciones antisentido o ribozimáticas para inhibir o impedir la traducción de transcritos de ARNm de PPARGC1 β o aproximaciones de triple hélice para inhibir la transcripción del gen PPARGC1 β . Los enfoques antisentido implican el diseño de oligonucleótidos (ya sea ADN o ARN) que son complementarios al ARNm de PPARGC1 β . Los oligonucleótidos antisentido se unirán a los transcritos de mRNA complementarios e impedirán la traducción. Las moléculas de ribozima diseñadas para escindir catalíticamente los transcritos de ARNm de PPARGC1 β también pueden usarse para evitar la traducción y expresión de PPARGC1 β . (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional PCT W090/11364, publicada el 4 de octubre de 1990, Sarver et al., 1990, Science 247: 1222-1225).

El antagonista/inhibidor de PPARGC1 β es preferiblemente un antagonista de PPARGC1 β . Un ejemplo de un antagonista de PPARGC1 β es un anticuerpo anti-PPARGC1 β (es decir, un anticuerpo que se une específicamente a la proteína PPARGC1 β humana). Un ejemplo de tal anticuerpo es un anticuerpo policlonal anti-PPARGC1 β vendido por Abnova con el número de catálogo H00133522-A01. En particular, se puede usar PPARGC1 β purificado para producir anticuerpos o para examinar bibliotecas de agentes farmacéuticos para identificar aquellos que se unen específicamente a PPARGC1 β . Los anticuerpos para PPARGC1 β también pueden generarse usando métodos que son bien conocidos en la técnica. Dichos anticuerpos pueden incluir, pero no se limitan a, anticuerpos policlonales, monoclonales, quiméricos y de cadena sencilla, fragmentos Fab y fragmentos producidos por una biblioteca de expresión Fab. Los anticuerpos neutralizantes (es decir, los que inhiben la formación de dímeros) son generalmente preferidos para su uso terapéutico. Los anticuerpos de cadena única (por ejemplo, de camellos o llamas) pueden ser potentes inhibidores enzimáticos y pueden tener ventajas en el diseño de miméticos de péptidos y en el desarrollo de inmunoabsorbentes y biosensores (Muyldermans, S. (2001) J. Biotechnol. 74: 277 - 302). Para la producción de anticuerpos, se pueden inmunizar varios huéspedes incluyendo cabras, conejos, ratas, ratones, camellos, dromedarios, llamas, seres humanos y otros mediante la inyección con PPARGC1 β o con cualquier fragmento u oligopéptido del mismo que tenga propiedades inmunogénicas (especialmente el fragmento especificado anteriormente). Dependiendo de la especie huésped, pueden usarse diversos adyuvantes para aumentar la respuesta inmunológica. Tales coadyuvantes incluyen, pero no se limitan a, Freund, geles minerales tales como hidróxido de aluminio, y sustancias activas superficiales tales como lisolecitina, polioles plurónicos, polianiones, péptidos, emulsiones de aceite, KLH y dinitrofenol.

Se prefiere que los oligopéptidos, péptidos o fragmentos utilizados para inducir anticuerpos a PPARGC1 β tengan una secuencia de aminoácidos que consista en al menos aproximadamente 5 aminoácidos y generalmente consistirá en al menos aproximadamente 10 aminoácidos. También es preferible que estos oligopéptidos, péptidos o fragmentos sean idénticos a una porción de la secuencia de aminoácidos de la proteína natural. Los anticuerpos monoclonales contra PPARGC1 β pueden prepararse usando cualquier técnica que proporcione la producción de moléculas de anticuerpo por líneas celulares continuas en cultivo. Estos incluyen, pero no se limitan a, la técnica del hibridoma, la técnica del hibridoma de células B humanas y la técnica del hibridoma EBV. (Véase, por ejemplo, Kohler, G. et al. (1975) Nature 256: 495 - 497; Kozbor, D. et al. (1985) J. Immunol. Methods 81: 31 - 42; Cote, R. J. et al. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 2026 - 2030; y Cole, S.P. et al. (1984) Mol. Cell. Biol. 62: 109 - 120).

Además, se pueden usar técnicas desarrolladas para la producción de "anticuerpos quiméricos", tales como el empalme de genes de anticuerpo de ratón a genes de anticuerpo humano para obtener una molécula con especificidad de antígeno y actividad biológica apropiadas (véase, por ejemplo, Morrison, S.L. et al. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851 - 6855; Neuberger, M. S. et al. (1984) Nature 312: 604 - 608; y Takeda, S. et al. (1985) Nature 314: 452 - 454). Alternativamente, las técnicas descritas para la producción de anticuerpos de cadena única pueden ser adaptadas, usando métodos conocidos en la técnica, para producir anticuerpos de cadena única específicos de PPARGC1 β . Los anticuerpos con especificidad relacionada, pero de composición idiotípica distinta, pueden generarse por arrastre de cadena a partir de bibliotecas combinatorias aleatorias de inmunoglobulina (véase, por ejemplo, Burton, D. R. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 10134 - 10137). Los anticuerpos también pueden producirse induciendo la producción in vivo en la población de linfocitos o seleccionando bibliotecas de inmunoglobulina o paneles de reactivos de unión altamente específicos como se describe en la bibliografía (véase, por ejemplo, Orlandi, R. et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 3833 - 3837).

También se pueden generar fragmentos de anticuerpos que contienen sitios de unión específicos para PPARGC1 β . Por ejemplo, tales fragmentos incluyen, pero no se limitan a, fragmentos F(ab')₂ producidos por digestión con pepsina de la molécula de anticuerpo y fragmentos Fab generados por reducción de los puentes disulfuro de los fragmentos F(ab')₂. Alternativamente, pueden construirse bibliotecas de expresión Fab para permitir la rápida y fácil identificación de fragmentos Fab monoclonales con la especificidad deseada (véase, por ejemplo, Huse, W. D. et al. (1989) Science 246: 1275 - 1281).

Pueden usarse diversos inmunoensayos para el cribado para identificar anticuerpos que tienen la especificidad deseada. Son bien conocidos en la técnica numerosos protocolos para ensayos de unión competitiva o inmunoradiométricos que usan anticuerpos policlonales o monoclonales con especificidades establecidas. Tales inmunoensayos implican típicamente la medición de la formación de complejos entre PPARGC1 β y su anticuerpo específico. En general se utiliza un inmunoensayo basado en monoclonales de dos sitios que utiliza anticuerpos

monoclonales reactivos a dos epítomos de PPARGC1 β no interferentes, pero también se puede emplear un ensayo de unión competitiva (Pound, supra). Pueden usarse diversos métodos tales como el análisis de Scatchard junto con técnicas de radioinmunoensayo para evaluar la afinidad de anticuerpos para PPARGC1 β . La afinidad se expresa como una constante de asociación, K_a , que se define como la concentración molar del complejo PPARGC1 β -anticuerpo dividido por las concentraciones molares de antígeno libre y anticuerpo libre bajo condiciones de equilibrio. La K_a determinada para una preparación de anticuerpos policlonales, que son heterogéneos en sus afinidades para epítomos PPARGC1 β múltiples, representa la afinidad media, o avidéz, de los anticuerpos por PPARGC1 β . La K_a determinada para una preparación de anticuerpos monoclonales, que son monoespecíficos para un epítomo particular de PPARGC1 β , representa una medida verdadera de la afinidad. Se prefieren preparaciones de anticuerpos de alta afinidad con K_a que varían de aproximadamente 10^9 a 10^{12} L/mol para su uso en inmunoensayos.

El título y la avidéz de las preparaciones de anticuerpos policlonales pueden evaluarse adicionalmente para determinar la calidad y la idoneidad de tales preparaciones para ciertas aplicaciones aguas abajo. Por ejemplo, se emplea generalmente una preparación de anticuerpo policlonal que contiene al menos 1-2 mg de anticuerpo específico/ml, preferiblemente 5-10 mg de anticuerpo específico/ml, en procedimientos que requieren la precipitación de complejos PPARGC1 β -anticuerpo. Los procedimientos para evaluar la especificidad, el título y la avidéz del anticuerpo, y las pautas para la calidad del anticuerpo y el uso en diversas aplicaciones, están generalmente disponibles.

Se describen en este documento sistemas (y medios legibles por ordenador para originar sistemas informáticos) para realizar un método para detectar y/o identificar un paciente que está en riesgo de trombosis o de padecer un evento aterotrombótico o un evento hemorrágico importante.

Las realizaciones de la descripción se pueden describir a través de módulos funcionales, que están definidos por instrucciones ejecutables por ordenador registradas en medios legibles por ordenador y que hacen que un ordenador realice pasos de método cuando se ejecutan. Los módulos son segregados por la función en aras de la claridad. Sin embargo, debe entenderse que los módulos/sistemas no deben corresponder a bloques discretos de código y las funciones descritas pueden llevarse a cabo mediante la ejecución de varias porciones de código almacenadas en diversos medios y ejecutadas en diversos momentos. Además, debe apreciarse que los módulos pueden realizar otras funciones, por lo tanto los módulos no se limitan a tener funciones o conjunto de funciones particulares.

El medio de almacenamiento legible por ordenador # 30 puede ser cualquier medio tangible disponible al que pueda acceder una computadora. Los medios de almacenamiento legibles por ordenador incluyen medios tangibles volátiles y no volátiles, removibles y no removibles implementados en cualquier método o tecnología para el almacenamiento de información tal como instrucciones legibles por ordenador, estructuras de datos, módulos de programa u otros datos. Los medios de almacenamiento legibles por ordenador incluyen, pero no se limitan a, RAM (memoria de acceso aleatorio), ROM (memoria de sólo lectura), EPROM (memoria de lectura programable borrable), EEPROM (memoria de lectura programable borrable eléctricamente), memoria flash u otra tecnología de memoria, CD-ROM (memoria de discos compactos de sólo lectura), discos DVD (discos versátiles digitales) u otros soportes ópticos de almacenamiento, cintas de casete, cintas magnéticas, discos magnéticos u otros soportes magnéticos, otros tipos de memoria volátil y no volátil, y cualquier otro medio tangible que pueda usarse para almacenar la información deseada y que pueda ser accedido por un ordenador incluyendo cualquier combinación adecuada de lo anterior.

Los datos legibles por ordenador incorporados en uno o más medios de almacenamiento legibles por ordenador pueden definir instrucciones, por ejemplo, como parte de uno o más programas, que, como resultado de ser ejecutados por una computadora, instruyan a la computadora a realizar uno o más de las funciones descritas en la presente memoria, y/o diversas realizaciones, variaciones y combinaciones de las mismas. Dichas instrucciones pueden escribirse en cualquiera de una pluralidad de lenguajes de programación, por ejemplo, Java, J#, Visual Basic, C, C#, C++, Fortran, Pascal, Eiffel, Basic, lenguaje de ensamblaje COBOL y similares, o cualquier variedad de combinaciones de los mismos. Los medios de almacenamiento legibles por ordenador en los que se realizan tales instrucciones pueden residir en uno o más de los componentes de cualquiera de un sistema, o un medio de almacenamiento legible por ordenador descrito en el presente documento puede distribuirse a través de uno o más de dichos componentes.

Los medios de almacenamiento legibles por ordenador pueden ser transportables de tal manera que las instrucciones almacenadas en los mismos se puedan cargar en cualquier recurso informático para implementar los aspectos de la presente invención discutidos en la presente memoria. Además, debe apreciarse que las instrucciones almacenadas en el medio legible por ordenador, descrito anteriormente, no se limitan a instrucciones incorporadas como parte de un programa de aplicación que se ejecuta en un ordenador principal. Más bien, las instrucciones pueden estar incorporadas como cualquier tipo de código informático (por ejemplo, software o microcódigo) que se pueda emplear para programar un ordenador para implementar aspectos de la presente invención. Las instrucciones ejecutables por ordenador pueden escribirse en un lenguaje informático adecuado o en una combinación de varios lenguajes. Los métodos de biología computacional básica son conocidos por los expertos

5 en la técnica y se describen, por ejemplo, en Setubal y Meidanis et al., Introduction to Computational Biology Methods (PWS Publishing Company, Boston, 1997); Salzberg, Searles, Kasif, (Ed.), Computational Methods in Molecular Biology, (Elsevier, Amsterdam, 1998); Rashidi y Buehler, Bioinformatic Basics: Application in Biological Sciences and Medicine (CRC Press, Londres, 2000) y Ouelette and Bzevanis Bioinformatics: A Practical Guide for Analysis of Gene and Proteins (Wiley & Sons, Inc., 2ª ed., 2001) .

10 Los módulos funcionales incluyen como mínimo un sistema de determinación #40, un dispositivo de almacenamiento #30, un módulo de comparación #80 y un módulo de presentación #110. Los módulos funcionales se pueden ejecutar en uno o varios ordenadores, o utilizando una o varias redes informáticas. El sistema de determinación tiene instrucciones ejecutables por ordenador para proporcionar, por ejemplo, información de secuencia en una forma legible por ordenador.

El sistema de determinación #40 puede comprender cualquier sistema para detectar al menos una de las variantes alélicas asociadas con el riesgo de trombosis/evento aterotrombótico/evento hemorrágico mayor. Pueden utilizarse procedimientos estándar tales como RT-PCR.

15 Además, se pueden determinar otros factores tales como la presión arterial, la altura, el peso, la circunferencia de la cintura, los brazos, las piernas, el hábito de fumar, el perfil lipídico, la presencia de diabetes, la glucosa en ayunas, la hemoglobina glicosilada y otros biomarcadores más recientes incluyendo, pero sin limitación, la proteína C-reactiva del plasma, la actividad enzimática de la fosfolipasa A₂ asociada a la lipoproteína, el grosor común de la íntima media de la carótida y el calcio de la arteria coronaria. Estos factores pueden usarse conjuntamente con los biomarcadores de variantes genéticas.

20 La información determinada en el sistema de determinación puede ser leída por el dispositivo de almacenamiento #30. Tal como se utiliza en la presente memoria, el "dispositivo de almacenamiento" está destinado a incluir cualquier aparato de cómputo o procesamiento adecuado u otro dispositivo configurado o adaptado para almacenar datos o información. Ejemplos de un aparato electrónico adecuado para su uso con la presente invención incluyen un aparato informático independiente, redes de telecomunicaciones de datos, incluyendo redes de área local (LAN),
25 redes de área amplia (WAN), Internet, Intranet y Extranet y sistemas de procesamiento informático distribuidos. Los dispositivos de almacenamiento también incluyen, pero no se limitan a: medios de almacenamiento magnético, tales como disquetes, soportes de almacenamiento de discos duros, cintas magnéticas, medios de almacenamiento ópticos tales como CD-ROM, DVD, medios de almacenamiento electrónico tales como RAM, ROM, EPROM, EEPROM y similares, discos duros generales e híbridos de estas categorías, tales como medios de almacenamiento magnéticos/ópticos. El dispositivo de almacenamiento está adaptado o configurado para registrar en él información
30 de secuencias de ácidos nucleicos. Dicha información puede proporcionarse en forma digital que puede ser transmitida y leída electrónicamente, por ejemplo, a través de Internet, en disquete, a través de USB (bus serie universal) o a través de cualquier otro modo de comunicación adecuado.

35 Tal como se utiliza en este documento, "almacenado" se refiere a un proceso para codificar información sobre el dispositivo de almacenamiento. Los expertos en la técnica pueden adoptar fácilmente cualquiera de los métodos actualmente conocidos para grabar información sobre medios conocidos para generar productos fabricados que comprenden información relacionada con estas variantes alélicas.

40 En una realización, los datos de referencia almacenados en el dispositivo de almacenamiento para ser leídos por el módulo de comparación se comparan; por ejemplo, la identidad de la variante alélica menor para cada SNP que se va a detectar y se correlaciona con el riesgo.

45 El "módulo de comparación" #80 puede utilizar una variedad de programas de software y formatos disponibles para la operación de comparación para comparar datos de información de la secuencia determinados en el sistema de determinación a muestras de referencia y/o datos de referencia almacenados. En una realización, el módulo de comparación está configurado para utilizar técnicas de reconocimiento de patrones para comparar la información de una o más entradas con uno o más patrones de datos de referencia. El módulo de comparación puede configurarse utilizando el software disponible comercialmente o libremente disponible para comparar patrones, y puede optimizarse para las comparaciones de datos particulares que se realizan. El módulo de comparación proporciona información legible por ordenador relacionada con el genotipo de la muestra.

50 El módulo de comparación, o cualquier otro módulo de la invención, puede incluir un sistema operativo (por ejemplo, UNIX) en el que se ejecuta un sistema de gestión de base de datos relacional, una aplicación de World Wide Web y un servidor World Wide Web. La aplicación World Wide Web incluye el código ejecutable necesario para la generación de instrucciones de lenguaje de base de datos (por ejemplo, instrucciones "Structure Query Language" (SQL)). Generalmente, los ejecutables incluirán instrucciones SQL incorporadas. Además, la aplicación World Wide Web puede incluir un archivo de configuración que contiene punteros y direcciones para las diversas entidades de software que componen el servidor, así como las distintas bases de datos externas e internas a las que se debe acceder para responder a los requerimientos de los usuarios. El archivo de configuración también dirige los requerimientos de recursos del servidor al hardware adecuado, según sea necesario si el servidor se distribuye en dos o más ordenadores separados. En una realización, el servidor World Wide Web admite un protocolo TCP/IP. Las redes locales como ésta a veces se denominan "Intranets". Una ventaja de estas Intranets es que permiten una

comunicación fácil con las bases de datos de dominio público que residen en la World Wide Web (por ejemplo, el sitio web del GenBank o Swiss Pro World Wide Web). Por lo tanto, en una realización preferida particular de la presente invención, los usuarios pueden acceder directamente a datos (a través de enlaces de hipertexto, por ejemplo) que residen en las bases de datos de Internet utilizando una interfaz HTML proporcionada por navegadores Web y servidores Web.

El módulo de comparación proporciona un resultado de comparación legible por ordenador que se puede procesar en una forma legible por ordenador mediante criterios predefinidos o criterios definidos por un usuario para proporcionar un contenido basado en parte en el resultado de comparación que se puede almacenar y enviar cuando se solicita por un usuario utilizando un módulo de visualización #110.

En una realización, el contenido basado en el resultado de comparación se muestra en un monitor de ordenador #120. En una realización, el contenido basado en el resultado de comparación se muestra a través del medio imprimible #130, #140. El módulo de visualización puede ser cualquier dispositivo adecuado configurado para recibir desde un ordenador y mostrar la información legible por ordenador a un usuario. Ejemplos no limitativos incluyen, por ejemplo, computadoras de propósito general, tales como las basadas en procesadores tipo Intel PENTIUM, procesadores Motorola PowerPC, Sun UltraSPARC, Hewlett-Packard PA-RISC, cualquiera de una variedad de procesadores disponibles de Advanced Micro Devices AMD) de Sunnyvale, California, o cualquier otro tipo de procesador, dispositivos de visualización visual tales como pantallas planas, tubos de rayos catódicos y similares, así como impresoras de computadoras de diversos tipos.

En una realización, se utiliza un navegador de World Wide Web para proporcionar una interfaz de usuario para la visualización del contenido basado en el resultado de comparación. Debe entenderse que otros módulos pueden adaptarse para tener una interfaz de navegador web.

A través del navegador Web, un usuario puede construir solicitudes para recuperar datos del módulo de comparación. Por lo tanto, el usuario suele apuntar y hacer clic en elementos de la interfaz de usuario tales como botones, menús desplegados, barras de desplazamiento y similares convencionalmente empleados en interfaces gráficas de usuario.

Por lo tanto, los métodos descritos en este documento proporcionan sistemas (y medios legibles por ordenador para originar sistemas informáticos) que realizan métodos como los descritos en las Declaraciones de la Invención anterior, por ejemplo (a) métodos para identificar un individuo en riesgo de trombosis, un evento aterotrombótico o un evento hemorrágico importante (b) métodos para identificar a un individuo con más probabilidades de beneficiarse de la terapia antiplaquetaria única en la prevención primaria de eventos cardiovasculares, (c) métodos para identificar a un individuo con mayor probabilidad de obtener beneficios de la terapia antiplaquetaria dual en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, (d) los métodos para identificar a un individuo susceptible de sufrir complicaciones hemorrágicas importantes cuando se someten a tratamiento con fármacos que influyen en la hemostasia, (e) métodos para identificar a un individuo susceptible de sufrir complicaciones trombóticas cuando se prescriben antagonistas de COX2 o agonistas de PPAR γ , y (f) métodos para identificar a un individuo adecuado para el tratamiento con una dosis mayor de terapia antiplaquetaria.

Los módulos de la máquina, o los utilizados en el medio legible por ordenador, pueden asumir numerosas configuraciones. Por ejemplo, la función puede proporcionarse en una sola máquina o distribuirse en varias máquinas.

Parte experimental

Los determinantes genéticos de TxM urinario fueron investigados. 540 participantes en el sub-estudio de la enfermedad cardiovascular asociada a la hipertensión (HACVD) de ASCOT dieron muestras de orina en dos puntos de tiempo separados. La TxM se midió usando cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem, expresada como pg/mg de creatinina para corregir la concentración de orina. Todos los sujetos fueron genotipados en el chip CVD50K, un chip cardiovascular específico con > 50.000 SNPs. Se aplicaron las medidas habituales de control de calidad. Se realizó el análisis de regresión lineal, asumiendo un modelo genético aditivo, ajustándose a las covariables; edad, sexo, hábito de fumar, diabetes, presión arterial sistólica, IMC, HDL, LDL, aspirina y régimen antihipertensivo.

Como se esperaba, se encontró que los niveles de TxM eran significativamente más bajos en los pacientes que tomaban aspirina (n = 268) versus aquellos que no tomaban aspirina (n = 272) (mediana [intervalo intercuartil] 324 [211,404] versus 716 [460,913] pg/mg; p<0,0001). 21 SNPs en el gen PPARGC1 β (véase la Tabla 1 más adelante) se asociaron significativamente con una mayor TxM (rango de valores beta: + 123- + 223 pg/mg, rango de p-valores, 0,000004-0,008). Otros análisis condicionales y de haplotipos demostraron que 3 de las 21 variantes se asociaron independientemente con TxM (rs4235745, rs32582, rs10515638). Lo más interesante de todo fue la observación de que la asociación de TxM con los 21 SNPs del gen de PPARGC1 β fue impulsada casi totalmente por los pacientes que no tomaban aspirina (rango de valores beta: + 184- + 392 pg/mg rango de valores p: 0,00002-0,06), mientras que las asociaciones entre estos mismos 21 SNPs y TxM entre los sujetos que tomaron aspirinas eran en gran parte no estadísticamente significativas (rango de los valores beta: -10- + 134 pg/mg, rango de valores p, 0,02-0,97).

Los hallazgos anteriores ilustran claramente que las variantes genéticas en PPARGC1β influyen fuertemente en la formación de tromboxano - el transporte de uno de estos SNPs se asoció con un incremento en TxM de magnitud similar al decremento en TxM asociado con la toma de aspirina. Además, puesto que la asociación sólo se observó en pacientes que no tomaban aspirina, parece que la aspirina bloquea completamente, o en gran parte, el exceso de producción de tromboxano en los portadores de las variantes genéticas PPARGC1β.

Dado que previamente se ha demostrado que TxM predice futuros eventos cardiovasculares tales como los accidentes cerebrovasculares y los infartos de miocardio, las mismas variantes genéticas en PPARGC1β servirán como un nuevo biomarcador genético para la identificación de individuos con mayor riesgo de trombosis y eventos aterotrombóticos. El solicitante también ha mostrado una asociación entre las variantes genéticas y la trombosis y los eventos aterotrombóticos, que es independiente de los factores de riesgo cardiovasculares establecidos: edad, sexo, régimen de tratamiento hipotensor, régimen de tratamiento hipolipemiante, tabaco, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, presencia de diabetes y niveles de glucosa, triglicéridos, HDL y colesterol total.

Además, dado que los portadores de las variantes genéticas de PPARGC1β tienen mayor riesgo de trombosis y eventos aterotrombóticos y la aspirina invierte este riesgo de trombosis en exceso, es probable que estos sujetos tengan una relación riesgo/beneficio mejor mientras tomen aspirinas y/o otros fármacos antiplaquetarios.

Se llevó a cabo otro estudio de asociación genómica, utilizando el chip CNV370 para buscar determinantes genéticos adicionales del TxM urinario. El chip CNV370 (Illumina Inc, San Diego, CA, EE.UU.) contiene 318.000 polimorfismos de nucleótido único (SNPs) uniformemente espaciados e informativos y 52.167 marcadores CNV. Los SNP genotipados en el chip CNV370-Duo se utilizaron para imputar los genotipos de otros 1.884.210 SNPs no genotipados utilizando los datos del haplotipo en fase de los individuos densamente genotipados (de ascendencia europea) de la colección del panel de referencia HapMap II liberación 22 CEU, utilizando el programa MACH . Se aplicaron medidas de control de calidad similar y se realizaron análisis de regresión lineal similares en los datos de CNV370 como en los datos de CVD50K.

Cuatro SNPs adicionales de 3 regiones génicas (CNTN4: rs10510230, rs4684343, LZTS1: rs10503687, KCNE4: rs10190010), se asociaron significativamente con los niveles de TxM. Véase la Tabla 2 para obtener más detalles.

En conjunto, los SNP de las cuatro regiones genéticas (PPARGC1β, CNTN4, LZTS1 y KCNE4 explican una proporción considerable de la variabilidad en TxM en sujetos que no toman aspirina)- en un análisis multivariado se encontró que el genotipo PPARGC1β explica el 9% de la variabilidad y los genotipos CNTN4, LZTS1 y KCNE4 explicaron los otros 3%, 8% y 5%, respectivamente.

Tabla 1

TOMANDO LA ASPIRINA (N = 268) NO TOMANDO ASPIRINA (N = 272)

SNP	CHR	BP	A1	A2	TODOS LOS SUJETOS (N = 540)					TOMANDO ASPIRINA (N = 268)					NO TOMANDO ASPIRINA (N = 272)				
					A1	NMISS	BETA	P	MAF	A1	NMISS	BETA	P	MAF	A1	NMISS	BETA	P	MAF
rs4235745	5	149171304	T	C	T	540	167	4.3E-06	0.30	T	268	50	0.06	0.31	T	272	285	2.2E-05	0.29
rs32582	5	149185610	A	C	A	540	201	9.1E-06	0.17	A	268	45	0.18	0.17	A	272	353	2.1E-05	0.17
rs28282	5	149182399	G	C	G	540	157	1.1E-05	0.31	G	268	49	0.07	0.31	G	272	262	6.2E-05	0.31
rs32581	5	149185823	T	G	T	540	159	2.1E-05	0.28	T	268	53	0.06	0.29	T	272	260	1.4E-04	0.28
rs32574	5	149199079	A	C	A	539	165	5.1E-05	0.23	A	267	60	0.05	0.25	A	272	273	3.1E-04	0.21
rs17110447	5	149173039	G	A	G	540	149	6.0E-05	0.28	G	268	47	0.09	0.29	G	272	253	2.4E-04	0.27
rs2161257	5	149170190	G	A	G	540	123	2.7E-04	0.44	G	268	52	0.05	0.45	G	272	184	2.3E-03	0.43
rs32579	5	149191041	T	C	T	540	130	3.7E-04	0.30	T	268	34	0.21	0.30	T	272	221	9.2E-04	0.30
rs10515638	5	149132724	T	G	T	540	223	7.3E-04	0.07	T	268	75	0.12	0.07	T	272	392	1.9E-03	0.07
rs32586	5	149181113	G	A	G	540	173	7.6E-04	0.12	G	268	9	0.81	0.12	G	272	365	2.1E-04	0.11
rs32588	5	149180236	C	T	C	540	173	7.6E-04	0.12	C	268	9	0.81	0.12	C	272	365	2.1E-04	0.11
rs32589	5	149180082	A	G	A	540	173	7.6E-04	0.12	A	268	9	0.81	0.12	A	272	365	2.1E-04	0.11
rs251464	5	149176427	C	G	C	540	125	9.4E-04	0.26	C	268	23	0.41	0.26	C	272	237	9.3E-04	0.26
rs251468	5	149174678	T	C	T	540	125	9.4E-04	0.26	T	268	23	0.41	0.26	T	272	237	9.3E-04	0.26
rs17110375	5	149104421	G	A	G	540	208	1.3E-03	0.07	G	268	66	0.17	0.07	G	272	351	3.5E-03	0.08
rs251460	5	149177423	C	T	C	540	129	1.4E-03	0.21	C	268	-1	0.97	0.19	C	272	257	5.2E-04	0.22
rs251463	5	149176522	A	G	A	540	129	1.4E-03	0.21	A	268	-1	0.97	0.19	A	272	257	5.2E-04	0.22
rs2052490	5	149158366	A	C	A	540	154	1.7E-03	0.14	A	268	-7	0.84	0.13	A	272	327	3.7E-04	0.14
rs12189417	5	149168322	C	G	C	540	152	1.8E-03	0.14	C	268	-7	0.84	0.13	C	272	322	4.3E-04	0.15
rs32577	5	149192993	A	G	A	540	149	2.9E-03	0.13	A	268	-10	0.79	0.13	A	272	313	7.8E-04	0.13
rs741580	5	149181863	G	A	G	538	203	8.0E-03	0.05	G	267	134	0.02	0.05	G	271	262	5.6E-02	0.05

La Tabla 1 enumera los SNPs en PPARGC1B que se asociaron significativamente con TxM en todos los sujetos (N = 540, P <0,01). También se muestran los valores para los sujetos desglosados por los que toman aspirina, y aquellos que no toman aspirina, en el momento de la medición TxM. A1 significa el alelo menor o menos frecuente,

A2 el alelo mayor o más frecuente. MAF significa la frecuencia del alelo menor. Los valores BETA son el aumento de TxM (pg/mg creatinina) asociado con el portador de 1 alelo menor (A1).

Tabla 2

SNP	CHR	BP	A1	A2	TODOS LOS SUJETOS (N = 772)				SIN ASPIRINA (N = 396)				CON ASPIRINA (N = 396)						
					A1	NMISS	BETA	P	MAF	A1	NMISS	BETA	P	MAF	A1	NMISS	BETA	P	MAF
rs10510230	3	2257130	C	A	C	772	191.3	6.0E-07	0.16	C	396	328.9	1.9E-07	0.16	C	376	37.6	0.34	0.16
rs4684343	3	2366098	A	G	A	772	-133.4	8.9E-07	0.45	A	396	-194.6	2.5E-05	0.47	A	376	-65.2	0.02	0.43
rs10503687	8	20628221	G	A	G	772	263.7	5.4E-06	0.06	G	396	446.9	2.7E-06	0.06	G	376	50.1	0.41	0.06
rs10190010	2	223714451	T	A	T	772	218.1	5.7E-06	0.09	T	396	365.7	1.4E-05	0.09	T	376	72.9	0.11	0.09

5 Tabla 2: SNPs en CNTN4, LZTS1 y KCNE4 que se asociaron significativamente con TxM ($P < 10^{-5}$). Los valores se muestran para todos los sujetos y también para aquellos que tomaban aspirina, y los que no tomaban aspirina, en el momento de la medición TxM. A1 representa el alelo menor o menos frecuente, A2 el alelo mayor o más frecuente. MAF significa la menor frecuencia de los alelos. Los valores BETA son el cambio en TxM (pg/mg creatinina) asociado con el portador de 1 alelo menor (A1).

LISTA DE SECUENCIAS

	<110> Royal College of Surgeons in Ireland	
	<120> Identificación de la trombosis o del riesgo de hemorragia en un individuo con y sin terapia antiplaquetaria	
5	<130> P10685PC00	
	<150> EP11166142.7	
	<151> 14-05-2011	
10	<160> 25	
	<170> PatentIn versión 3.3	
15	<210> 1	
	<211> 61	
	<212> DNA	
	<213> Homo sapiens	
20	<220>	
	<221> variación	
	<222> (31)..(31)	
	<300>	
25	<308> rs4235745	
	<309> 17-01-2009	
	<313> (1) .. (61)	
	<300>	
30	<308> dbSNP/rs4235745	
	<309> 17-01-2009	
	<313> (1) .. (61)	
	<400> 1	
	agctgaatct tagtaaataa acaactaagt yggtagggagc agaccagctg aggctctcag	60
35	g	61
	<210> 2	
	<211> 61	
	<212> DNA	
40	<213> Homo sapiens	
	<220>	
	<221> variación	
	<222> (31)..(31)	
45	<300>	
	<308> dbSNP/rs32582	
	<309> 17-01-2009	
	<313> (1) .. (61)	
50	<400> 2	
	ccaccactgt catcatcatc atcgatcatgg magaaatcgt gtaacagtag cagcactagc	60
	a	61
	<210> 3	
55	<211> 61	
	<212> DNA	
	<213> Homo sapiens	
	<220>	
60	<221> variación	

<222> (31)..(31)

<300>
 <308> dbSNP/rs28282
 5 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)

<400> 3
 actgaatgaa tccttcgaca cgcagctctc stgatgcctc ctcttaaggc agttgggtcac 60

10 t 61

<210> 4
 <211> 61
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <220>
 <221> variación
 <222> (31)..(31)

20 <300>
 <308> dbSNP/rs32581
 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)

25 <400> 4
 gagaaagcta acttgctga gagccagag ktgctaagta tgggacctgg ggtacagccc 60

c 61

<210> 5
 <211> 61
 30 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> variación
 35 <222> (31)..(31)

<300>
 <308> dbSNP/rs32574
 <309> 17-01-2009
 40 <313> (1) .. (61)
 <400> 5
 gtcacccaac agggaggcgg tggggccaag mttcaaactc aagctgtctg actcacaagc 60

c 61

<210> 6
 <211> 61
 45 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> variación
 50 <222> (31)..(31)

<300>
 <308> dbSNP/rs17110447
 55 <309> 2008-12-18
 <313> (1) .. (61)

<400> 6
 cttgcctcag atcatcaaat acaacttctt rtcagtgaag gaggcaccaa gctggcagtc 60

g 61

ES 2 627 796 T3

<210> 7
 <211> 61
 <212> DNA
 5 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> variación
 <222> (31)..(31)
 10
 <300>
 <308> dbSNP/rs2161257
 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)
 15
 <400> 7
 ggggtggggg cctagctgac ctcggtgctg raggagggga gtctgggctc tgcacagcca 60
 c 61

 <210> 8
 20 <211> 61
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> variación
 <222> (31)..(31)
 25
 <300>
 <308> dbSNP/rs32579
 30 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)

 <400> 8
 agggagccca ttggagggtt taaagctctg ycatagacat ccagggtcaa agaacatccc 60
 t 61
 35
 <210> 9
 <211> 61
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 40
 <220>
 <221> variación
 <222> (31)..(31)
 45
 <300>
 <308> dbSNP/rs10515638
 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)
 50
 <400> 9
 gttgtactgt gaacatacct ggtgcttaag ktaaaggcgc tggctgtggt ggcgttgca 60
 g 61

 <210> 10
 <211> 61
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> variación
 <222> (31)..(31)
 60

ES 2 627 796 T3

<300>
 <308> dbSNP/rs32586
 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)

5

<400> 10
 gggcatgtaa tggctagcat ttcctgtaag raggcctctt acggaataat atgatgtctg 60
 g 61

<210> 11
 <211> 61
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

<220>
 <221> variación
 <222> (31)..(31)

15

<300>
 <308> dbSNP/rs32588
 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)

20

<400> 11
 ggagcaactc tatgctgact ttccagaact ygaacctctc cagctggatg ccagcgcactt 60
 t 61

25

<210> 12
 <211> 61
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30

<220>
 <221> variación
 <222> (31)..(31)

35

<300>
 <308> dbSNP/rs32589
 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)

40

<400> 12
 ctttccattt ctgggtcatt tggcaaaaac rggccttggc cacgggtcca gattagctgc 60
 a 61

<210> 13
 <211> 61
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<220>
 <221> variación
 <222> (31)..(31)

50

<300>
 <308> dbSNP/rs251464
 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)

55

<400> 13
 ctggttctaa agctgtttct aagaagcaag scctacaaag gtggctgctc tgagttactg 60
 g 61

ES 2 627 796 T3

<210> 14
 <211> 61
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 5
 <220>
 <221> variación
 <222> (31)..(31)
 10
 <300>
 <308> dbSNP/rs251468
 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)
 15
 <400> 14
 cacggtgagg gccagagag gccctacaca ygggccgtac aaacagtgtg tttggtccca 60
 g 61
 <210> 15
 <211> 61
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 20
 <220>
 <221> variación
 <222> (31)..(31)
 25
 <300>
 <308> dbSNP/rs17110375
 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)
 30
 <400> 15
 atttataaag tttgcatatt gttagcatatc rtaattcctt gatgaagcca gatgaatgag 60
 t 61
 35
 <210> 16
 <211> 61
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 40
 <220>
 <221> variación
 <222> (31)..(31)
 <300>
 <308> dbSNP/rs251460
 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)
 45
 <400> 16
 tgagtcttat ataacacagt gcctggetca yagtagcatt gaacatgcc actagaatgg 60
 c 61
 50
 <210> 17
 <211> 61
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 55
 <220>
 <221> variación
 <222> (31)..(31)
 <300>
 <308> dbSNP/rs251463
 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)
 60

ES 2 627 796 T3

<400> 17
gatcttattg ctgggggctt tgctggcctc rgaggcccca gctgcctagc aaccctgttc 60
t 61

5 <210> 18
<211> 61
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <220>
<221> variación
<222> (31)..(31)

15 <300>
<308> dbSNP/rs2052490
<309> 17-01-2009
<313> (1) .. (61)

<400> 18
agaaggctga ggcctagggc catggggtgg mctgattata atcacatagc tccagccaat 60
g 61

20 <210> 19
<211> 61
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<220>
<221> variación
<222> (31)..(31)

30 <300>
<308> dbSNP/rs12189417
<309> 17-01-2009
<313> (1) .. (61)

35 <400> 19
gtagaggggc ctggaaccag gaaagaaact saactctcag cgtttttgcc cccacagac 60
t 61

40 <210> 20
<211> 61
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45 <220>
<221> variación
<222> (31)..(31)

50 <300>
<308> dbSNP/rs32577
<309> 17-01-2009
<313> (1) .. (61)

<400> 20
caaagacagt caggcctccc ctggctgccc rtcctoggtg gaggaggtaa ggatcgagc 60
t 61

55 <210> 21
<211> 61
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
 <221> variación
 <222> (31)..(31)
 5
 <300>
 <308> dbSNP/rs741580
 <309> 17-01-2009
 <313> (1) .. (61)
 10
 <400> 21
 cctccatttt cttgcttgaa caatggggac rattcctttg ctatattggt cctttcctct 60
 t 61
 <210> 22
 <211> 52
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 15
 <220>
 <221> variación
 <222> (27) .. (27)
 20
 <300>
 <308> dbSNP/rs10510230
 <309> 13-11-2003
 <313> (1)..(49)
 25
 <400> 22
 ttcaaat accaacagca gatatcmaat gaccattact tcatactaga ag 52
 30
 <210> 23
 <211> 52
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 35
 <220>
 <221> variación
 <222> (27) .. (27)
 40
 <300>
 <308> dbSNP/rs10503687
 <309> 20-04-2007
 <313> (1)..(49)
 45
 <400> 23
 acctatgcat cattctaact ggtcacrtcc cactgtagcc aacctcagaa gt 52
 <210> 24
 <211> 52
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 50
 <220>
 <221> variación
 <222> (27) .. (27)
 55
 <300>
 <308> dbSNP/10190010
 <309> 05-11-2003
 <313> (1)..(49)
 60
 <400> 24
 caaacacat gcctagtgcc tcagacwgta cctggaactt ggtaggaact ta 52

ES 2 627 796 T3

<210> 25
<211> 52
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5

<220>
<221> variación
<222> (27) .. (27)

10

<300>
<308> dbSNP/4684343
<309> 12-02-2003
<313> (1)..(49)

15

<400> 25
gtacacaata acccttctaa ttgcacrtga aatgaaggac tgtaaacctc at 52

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para la identificación de un individuo con un riesgo mayor de trombosis o de padecer un evento aterotrombótico, que comprende una etapa de ensayar una muestra biológica del individuo para detectar la presencia de una variante alélica menor seleccionada de las SECUENCIAS ID NO 1 a 21, en la que la presencia de una variante alélica menor de las SECUENCIAS ID NO 1 a 21 se correlaciona con el individuo que tiene mayor riesgo de sufrir una trombosis o un evento aterotrombótico.
- 10 2. Un método para la identificación de un individuo con mayor riesgo de sufrir un episodio hemorrágico mayor seleccionado entre hemorragia cerebral y hemorragia gastrointestinal, que comprende una etapa de ensayar una muestra biológica del individuo para detectar la ausencia de una variante alélica menor seleccionada de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21, en el que la ausencia de una variante alélica menor de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21 se correlaciona con el individuo que tiene mayor riesgo de sufrir un episodio hemorrágico mayor seleccionado entre hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal.
- 15 3. Un método de identificación de un individuo con más probabilidades de beneficiarse de la terapia antiplaquetaria única en la prevención primaria de eventos cardiovasculares, comprendiendo el método una etapa de ensayo de una muestra biológica del individuo para detectar la presencia de una variante alélica menor seleccionada de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21, en la que la presencia de una variante alélica menor de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21 se correlaciona con el individuo que es adecuado para la terapia única antiplaquetaria.
- 20 4. Un método de identificación de un individuo adecuado para el tratamiento con una dosis alta de terapia antiplaquetaria, comprendiendo el método una etapa de ensayar una muestra biológica del individuo para detectar la presencia de una variante alélica menor seleccionada de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21, en el que la presencia de una variante alélica menor de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21 se correlaciona con el individuo que es adecuado para una dosis alta de terapia antiplaquetaria.
- 25 5. Un método de identificación de un individuo con más probabilidades de beneficiarse de la terapia antiplaquetaria dual en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, comprendiendo el método una etapa de ensayo de una muestra biológica del individuo para detectar la presencia de una variante alélica menor seleccionada de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21, en el que la presencia de una variante alélica menor de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21 se correlaciona con el individuo que es adecuado para la terapia antiplaquetaria dual.
- 30 6. Un método de identificación de un individuo susceptible de sufrir una complicación hemorrágica significativa cuando se somete a un tratamiento con fármacos que influyen en la hemostasia, comprendiendo el método una etapa de ensayo de una muestra biológica del individuo para detectar la ausencia de una variante alélica menor seleccionada de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21, en el que la ausencia de una variante alélica menor de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21 se correlaciona con el individuo que es probable que sufra una complicación hemorrágica significativa cuando se somete a un tratamiento con un fármaco que influye en la hemostasia.
- 35 7. Un método de identificación de un individuo susceptible de sufrir una complicación trombótica cuando se le prescribe un antagonista de COX2 o un agonista de PPAR γ , comprendiendo el método una etapa de ensayo de una muestra biológica del individuo para detectar la presencia de una variante alélica menor seleccionada de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21, en el que la presencia de una variante alélica menor de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21 se correlaciona con el individuo que es probable que sufra una complicación trombótica cuando se le prescribe un antagonista de COX2 o un agonista de PPAR γ .
- 40 8. Un ensayo para identificar un sujeto como que tiene una probabilidad mayor de sufrir un evento trombótico o aterotrombótico que comprende: (a) identificar al menos un alelo de un polimorfismo de un solo nucleótido seleccionado del grupo que consiste en las SECUENCIAS ID NO 1 a 21 en una muestra biológica obtenida de un sujeto; y (b) comparar al menos un alelo identificado con una lista de los alelos de alto riesgo correspondientes seleccionados de las variantes alélicas menores de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21 y si la muestra biológica comprende uno o más de los alelos de riesgo, entonces identificando al sujeto como que tiene una mayor probabilidad de sufrir un evento trombótico o aterotrombótico.
- 45 9. Un ensayo para identificar un sujeto que tiene una mayor probabilidad de sufrir un evento hemorrágico mayor que comprende: (a) identificar al menos un alelo de un polimorfismo de nucleótido único seleccionado del grupo que consiste en las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21 en una muestra biológica obtenida de un sujeto que tiene mayor riesgo de un evento hemorrágico mayor; y (b) comparar al menos un alelo identificado con una lista de los alelos de alto riesgo correspondientes seleccionados de las variantes alélicas principales de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21, y si la muestra biológica comprende uno o más de los alelos de riesgo, identificando entonces al sujeto como que tiene una mayor probabilidad de sufrir un evento hemorrágico importante.
- 50 10. Un ensayo para seleccionar un régimen de tratamiento primario o secundario para un sujeto con riesgo mayor de padecer trombosis o un evento aterotrombótico que comprende: (a) someter una muestra de ensayo del sujeto a al menos un análisis para determinar los alelos de un polimorfismo de nucleótido único seleccionado del grupo constituido por las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21; y (b) comparar el al menos un alelo identificado con una lista de los alelos de alto riesgo correspondientes seleccionados de las variantes alélicas menores de las SECUENCIAS ID
- 55

Nos. 1 a 21, y si la muestra biológica comprende uno o más de los alelos de riesgo, seleccionando entonces una única terapia antiplaquetaria como régimen de tratamiento en la prevención primaria de un evento cardiovascular o terapia antiplaquetaria dual como régimen de tratamiento en la prevención secundaria de un evento cardiovascular.

5 11. Un ensayo para seleccionar un régimen de tratamiento para un individuo con un riesgo mayor de padecer trombosis o un evento aterotrombótico, comprendiendo el ensayo: (a) someter una muestra de ensayo del sujeto a al menos un análisis para determinar los alelos de un polimorfismo de nucleótido único seleccionado del grupo que consiste en las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21; y (b) comparar el al menos un alelo identificado con una lista de los alelos de alto riesgo correspondientes seleccionados de las variantes alélicas menores de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21 y si la muestra biológica comprende uno o más de los alelos de riesgo, entonces seleccionar una dosificación alta de la terapia antiplaquetaria.

10 12. Un ensayo para seleccionar un régimen de tratamiento para un individuo sometido a tratamiento con un fármaco que influye en la hemostasia: (a) someter una muestra de ensayo del sujeto a al menos un análisis para determinar los alelos de un polimorfismo de nucleótido único seleccionado del grupo que consiste en las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21; y (b) comparar el al menos un alelo identificado con una lista de los alelos de alto riesgo correspondientes seleccionados entre las variantes alélicas principales de las SECUENCIAS ID Nos. 1 a 21 y si la muestra biológica comprende uno o más de los alelos de riesgo entonces seleccionar un tratamiento que no incluya un agente antiplaquetario.

Figura

