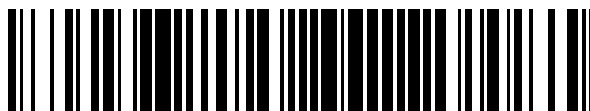


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 897**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2013 PCT/US2013/055417**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14028875**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2013 E 13830006 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2885641**

54 Título: **Procedimientos de predicción del riesgo de desarrollar hipertensión**

30 Prioridad:

16.08.2012 US 201261683956 P

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

28.02.2018

73 Titular/es:

**CRITICAL CARE DIAGNOSTICS, INC. (100.0%)
3030 Bunker Hill St., Suite 115A
San Diego, California 92109, US**

72 Inventor/es:

SNIDER, JAMES, V.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 656 897 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

Procedimientos de predicción del riesgo de desarrollar hipertensión

Campo técnico

5 Esta invención se refiere al campo de la biología molecular y la medicina cardiovascular, incluyendo procedimientos que usan biomarcadores, por ejemplo, los niveles séricos de la ST2, para predecir el riesgo de desarrollar hipertensión, así como procedimientos para el tratamiento de sujetos para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión y procedimientos para la selección y/o la estratificación de sujetos para ensayos clínicos de tratamientos para reducir el riesgo de hipertensión.

Antecedentes de la invención

10 La hipertensión, a menudo denominada coloquialmente "presión arterial elevada", es una afección caracterizada por la presencia de una presión arterial sistólica ≥ 140 mm de Hg y de una presión arterial diastólica ≥ 90 mm de Hg (denominadas 140/90). Las presiones arteriales de entre 120/80 y 140/90 se consideran normalmente una prehipertensión, mientras que una presión inferior a 120/80 es normal. Salvo por el embarazo, el tratamiento de hipertensión es la razón más común de visitas al médico y de uso de fármacos de prescripción entre los adultos
15 estadounidenses (Egan et al., JAMA 303 (20): 2043, 2010). La hipertensión es el principal factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular: se estima que un 69 % de los pacientes con un episodio de infarto de miocardio, y un 74 % con un episodio de insuficiencia cardíaca, tienen una hipertensión previa (Roger et al., Circulation 125: e2-e220, 2012). El tratamiento y el control de la hipertensión reduce el riesgo de estas enfermedades cardiovasculares (Meredith, Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System, 7 (2): 64-73, 2006). Por lo tanto, la identificación de los
20 sujetos que están en riesgo de desarrollar hipertensión, y su tratamiento para reducir ese riesgo, reduciría su riesgo de enfermedad cardiovascular.

Dhillon et al, American Heart Journal vol. 161, nº 6, marzo de 2011, págs. 1163-1170 desvelan que unos niveles elevados de la ST2 predicen un resultado adverso en un infarto de miocardio sin elevación ST.

25 El documento US2010/055683 describe procedimientos para la determinación de la probabilidad de la presencia de una enfermedad cardiovascular (CVD) o de una enfermedad pulmonar en un sujeto usando la ST-2/IL1RL1 y/o la IL-33, y un biomarcador de la CVD.

Ky et al, Circulation: Heart Failure, vol. 4, nº 2, diciembre de 2010, págs. 180-187 desvelan que la ST2 es un marcador de riesgo en la insuficiencia cardíaca crónica, y sugieren su uso con el NT-proBNP.

30 Sabatine et al, Circulation, vol. 117, nº 15, abril de 2008, págs.1936-1944 indican que unos elevados niveles de la ST2 son predictivos de una muerte cardiovascular y de una insuficiencia cardíaca, y sugieren la combinación de la ST2 y el NT-proBNP.

Braunwald, NEJM, vol. 358, nº 20, enero de 2008, págs. 2148-2159 describen biomarcadores útiles para la identificación de pacientes en riesgo de una insuficiencia cardíaca.

35 El documento WO2007/127749 describe procedimientos para predecir la mortalidad y detectar la presencia de una enfermedad grave mediante la medición de los niveles circulantes de la ST2 y/o de la IL-33.

El documento US2011/250703 describe el uso del IL1RL-1 como biomarcador de la enfermedad cardiovascular.

El documento WO2008/131039 describe la asignación de un índice a los biomarcadores cardiovasculares para describir la utilidad de cada biomarcador para la evaluación del riesgo del estado de enfermedad cardiovascular. No se menciona la ST2.

40 El documento WO2010/040564 describe biomarcadores útiles para la predicción de eventos coronarios y cardiovasculares.

Sumario

45 La invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que los sujetos que no tienen hipertensión, pero tienen un nivel elevado de la ST2 soluble, tienen un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión. Por lo tanto, la invención proporciona un método para la evaluación del riesgo de desarrollar hipertensión en un sujeto sano que no tiene hipertensión, comprendiendo el procedimiento:

- la determinación de un nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto;
- la comparación del nivel de la ST2 soluble de la muestra biológica con un nivel de referencia de la ST2 soluble; y
- 50 la identificación de que el sujeto que tiene un nivel elevado de la ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble tiene un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión, o
- la identificación de que un sujeto que tiene un bajo nivel reducido de la ST2 soluble en la muestra biológica en

comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble tiene una disminución en el riesgo de desarrollar hipertensión.

Los aspectos adicionales de la invención se establecen en las reivindicaciones dependientes.

5 En el presente documento también se divulgan procedimientos para la selección de un tratamiento para un sujeto que incluyen la determinación de un nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, la comparación del nivel de la ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de la ST2 soluble, y la selección de un tratamiento antihipertensivo (denominado también en el presente documento terapia antihipertensiva) para un sujeto que tiene un nivel elevado de la ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble. También se divulgan procedimientos para el tratamiento de un sujeto que incluyen la determinación de un nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, la comparación del nivel de la ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de la ST2 soluble, y la administración a un sujeto que tiene un nivel elevado de la ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble, de un agente antihipertensivo. También se divulgan procedimientos para la selección de un sujeto para su participación en un estudio clínico de un tratamiento para la reducción del riesgo de desarrollar hipertensión, y procedimientos de evaluación del riesgo de desarrollar hipertensión en un sujeto que incluyen la determinación de un nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto. También se divulgan kits que contienen un anticuerpo que se une específicamente a la ST2 soluble para su uso en cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

20 También se divulgan procedimientos para la determinación de la eficacia de un tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión en un sujeto que incluyen la determinación de un primer nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica obtenida de un sujeto en un primer punto temporal, (2) la determinación de un segundo nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica obtenida del sujeto en un segundo punto temporal, en los que entre en el primer punto temporal y el segundo punto temporal, al sujeto se le han administrado dos o más (por ejemplo, más de cinco, más de diez o más de veinte) dosis de un tratamiento (por ejemplo, un tratamiento antihipertensivo, por ejemplo, uno o más agentes antihipertensivos), (3) la comparación entre el segundo nivel y el primer nivel de la ST2 soluble, y (4) la identificación del tratamiento administrado al sujeto que tiene una disminución en el segundo nivel de la ST2 soluble en comparación con el primer nivel de la ST2 soluble como eficaz para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión en el sujeto, o como alternativa, la identificación del tratamiento administrado al sujeto que no tiene ningún cambio sustancial o una elevación en el segundo nivel de la ST2 soluble en comparación con el primer nivel de la ST2 soluble como no eficaz para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión en un sujeto.

En cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, el sujeto es un sujeto sano que no tiene hipertensión. En otras realizaciones de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, el sujeto es un sujeto sano que no tiene hipertensión y al que no se le ha diagnosticado ni presenta dos o más síntomas de una cualquiera de una enfermedad cardíaca, una enfermedad cardiovascular o una enfermedad renal.

35 En cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, el valor de referencia de la ST2 soluble o el uno o más marcadores adicionales, es el nivel de la ST2 soluble o el uno o más marcadores adicionales en un sujeto de control (por ejemplo, un sujeto sano) que no tiene hipertensión y que no está en riesgo o tiene un riesgo bajo de desarrollar hipertensión.

40 También se divulga el uso de un agente farmacéutico para reducir la hipertensión (por ejemplo, cualquiera de los agentes farmacéuticos ejemplares para reducir la hipertensión descritos en el presente documento) para el tratamiento de un sujeto identificado como que tiene un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión usando cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

Por el término hipertensión se entiende una afección médica que está caracterizada por una presión arterial anormal elevada (es decir, una presión arterial sistólica ≥ 140 mm de Hg, y una presión arterial diastólica ≥ 90 mm de Hg).

45 Por el término "ST2 soluble" se entiende una proteína soluble que contiene una secuencia idéntica en al menos el 90 % (por ejemplo, idéntica en al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 %) al n° de registro del NCBI NP_003847.2 (SEQ ID NO: 1) o que contiene una secuencia idéntica en al menos el 90 % (por ejemplo, idéntica en al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 %) a los aminoácidos 19-328 de la SEQ ID NO: 1, o un ácido nucleico que contiene una secuencia idéntica en al menos el 90 % (por ejemplo, idéntica en al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 %) al n° de registro del NCBI NM_003856.2 o que contiene una secuencia idéntica en al menos el 90 % (por ejemplo, idéntica en al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 %) a los nucleótidos 285 a 1214 del n° de registro del NCBI NM_003856.2.

55 Por el término "elevado/a" o "elevación" se entiende una diferencia, por ejemplo, un aumento estadísticamente significativo o detectable en un nivel determinado o medido (por ejemplo, un nivel de la proteína ST2 soluble humana) en comparación con un nivel de referencia (por ejemplo, un nivel de la ST2 soluble humana en un sujeto (o en una población de sujetos) que no tiene un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión, o un nivel umbral de la ST2 soluble humana). En algunas realizaciones, la referencia es un nivel umbral, y cualquier nivel por encima se considera "elevado". Los niveles de referencia adicionales de la ST2 soluble humana se describen en el presente

documento y son conocidos en la materia.

Según se usa en el presente documento, una "muestra biológica" incluye uno o más de sangre, suero, plasma, orina y tejido corporal. Generalmente, una muestra biológica es una muestra que contiene suero, sangre o plasma.

5 Por el término "centros sanitarios" se entiende una ubicación en la que un sujeto puede recibir asistencia o tratamiento médico por parte de un profesional sanitario (por ejemplo, una enfermera, un médico o un médico adjunto). Algunos ejemplos no limitantes de centros sanitarios incluyen hospitales, clínicas, centros quirúrgicos y centros de cuidados asistidos (por ejemplo, una residencia de ancianos).

10 Por el término "nivel de referencia" se entiende un nivel umbral o un nivel en un sujeto de control o en una población de pacientes de control. Un nivel de referencia dependerá del ensayo realizado, y puede ser determinado por el experto habitual en la materia. Un nivel de referencia puede ser un nivel inicial o un nivel en el mismo paciente medido en un punto temporal anterior. En algunas realizaciones, un nivel de referencia es un nivel de la ST2 soluble en un sujeto de control o en una población de sujetos de control que no tiene un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión. En algunas realizaciones, un nivel de referencia es un nivel de la ST2 soluble en un sujeto sano. Algunos ejemplos adicionales de niveles de referencia de la ST2 soluble y de procedimientos para la determinación de los mismos son conocidos en la materia y se describen en el presente documento.

15 En algunas realizaciones, la proporción entre los dos niveles de la ST2 soluble en un sujeto se compara con una proporción de referencia (por ejemplo, una proporción de los niveles de la ST2 soluble medidos en un sujeto de control, por ejemplo, cualquiera de los sujetos de control descritos en el presente documento, o el mismo sujeto en puntos temporales anteriores). Algunos ejemplos adicionales de proporciones de referencia de la ST2 soluble son conocidos en la materia y se describen en el presente documento.

20 Según se usa en el presente documento, un "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un ser humano. En todas las realizaciones pueden usarse ácidos nucleicos humanos, polipéptidos humanos y sujetos humanos.

25 Por el término "sujeto sano" se entiende un sujeto que no tiene una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad cardíaca). Por ejemplo, un sujeto sano al que no se le ha diagnosticado una enfermedad y que no presenta dos o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) síntomas de un estado patológico. En algunas realizaciones, el sujeto sano no tiene hipertensión.

30 Por el término "estado patológico" se entiende la manifestación de uno o más (por ejemplo, de al menos dos, tres, cuatro o cinco) síntomas en un sujeto que indican una disminución anormal en la viabilidad y/o una disminución anormal/disfunción de una actividad biológica de uno o más (por ejemplo, de al menos dos, tres, cuatro o cinco) tejidos del cuerpo del sujeto. Algunos ejemplos no limitantes de estados patológicos en un sujeto incluyen una enfermedad cardíaca (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina), inflamación, apoplejía, insuficiencia renal, obesidad, colesterol alto y dislipidemia.

35 Por la frase "síntomas físicos asociados con un estado patológico" se entiende uno o más (por ejemplo, al menos dos, tres o cuatro) síntomas que son manifestados por un sujeto que tiene un estado patológico en particular. Los síntomas físicos asociados con estados patológicos graves son conocidos en la materia por los profesionales sanitarios (por ejemplo, médicos). Algunos ejemplos no limitantes de síntomas físicos asociados con una enfermedad cardíaca (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina) incluyen disnea, palpaciones, taquicardia, debilidad, mareos, náuseas, sudoración, molestias o presión en el pecho, dolor pectoral, dolor en un brazo, plenitud, indigestión, sudoración, sibilancias, apnea del sueño y ansiedad.

40 Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado al comprendido habitualmente por el experto habitual en la materia a la que pertenece esta invención. Los procedimientos y los materiales se describen en el presente documento para su uso en la presente invención; también pueden usarse otros procedimientos y materiales adecuados conocidos en la materia. Los materiales, procedimientos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

45 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se establecen en los dibujos anexos y en la descripción que sigue. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

50 **Descripción detallada**

55 La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que los sujetos que tienen un nivel elevado de la ST2 soluble o un aumento en la ST2 soluble con el tiempo, tienen un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión. Por lo tanto, en el presente documento se describen procedimientos para la identificación de los sujetos que tienen un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión. También se describen en el presente documento procedimientos para la selección de un tratamiento para un sujeto que incluyen la determinación de un nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, la comparación del nivel de la ST2 soluble en la muestra

biológica con un nivel de referencia de la ST2 soluble, y la selección de una terapia antihipertensiva (denominada también en el presente documento tratamiento antihipertensivo) para un sujeto que tiene un nivel elevado de la ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble. También se divulgan procedimientos para el tratamiento de un sujeto que incluyen la determinación de un nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, la comparación del nivel de la ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de la ST2 soluble, y la administración a un sujeto que tiene un nivel elevado de la ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble, de una terapia antihipertensiva. También se divulgan procedimientos para la selección de un sujeto para su participación en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión, y procedimientos de evaluación del riesgo de desarrollar hipertensión en un sujeto que incluyen la determinación de un nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto. También se divulgan kits que contienen un anticuerpo que se une específicamente a la ST2 soluble e instrucciones para la realización de cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

ST2

El gen ST2 es un miembro de la familia de los receptores de la interleucina 1, cuyo producto proteico existe tanto en una forma transmembranaria como en un receptor soluble, que es detectable en suero (Kieser et al., FEBS Lett. 372 (2-3): 189-93 (1995); Kumar et al., J. Biol. Chem. 270 (46): 27905-13 (1995); Yanagisawa et al., FEBS Lett. 302 (1): 51-3 (1992); Kuroiwa et al., Hybridoma 19 (2): 151-9 (2000)). Recientemente se ha descrito que el ST2 está notablemente regulado por aumento en un modelo experimental de insuficiencia cardiaca (Weinberg et al., Circulation 106 (23): 2961-6 (2002)), y los resultados preliminares sugieren que las concentraciones de ST2 pueden estar elevadas en la insuficiencia cardiaca grave crónica (Weinberg et al., Circulation 107 (5): 721-6 (2003)), así como en los sujetos con infarto agudo de miocardio (MI) (Shimpo et al., Circulation 109 (18): 2186-90 (2004)).

Se cree que la forma transmembranaria del ST2 juega un papel en las respuestas moduladoras de los linfocitos T colaboradores de tipo 2 (Lohning et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 95 (12): 6930-6935 (1998); Schmitz et al., Immunity 23 (5): 479-90 (2005)), y puede jugar un papel en el desarrollo de tolerancia en los estados de inflamación grave o crónica (Brint et al., Nat. Immunol. 5 (4): 373-9 (2004)), mientras que la forma soluble del ST2 está regulada por aumento en los fibroblastos con el crecimiento estimulado (Yanagisawa et al., 1992, *supra*). Los datos experimentales sugieren que el gen ST2 está notablemente regulado por aumento en los estados de distensión de los miocitos (Weinberg et al., 2002, *supra*) de manera análoga a la inducción del gen del BNP (Bruneau et al., Cardiovasc. Res. 28 (10): 1519-25 (1994)).

Tominaga, FEBS Lett. 258: 301-304 (1989), aislaron genes murinos que eran expresados específicamente mediante una estimulación del crecimiento de células BALB/c-3T3; denominaron a uno de estos genes St2. El gen St2 codifica dos productos proteicos: la ST2 (IL1RL1), que es una forma soluble secretada; y la ST2L, una forma de receptor transmembranario que es muy similar a los receptores de la interleucina 1. El HUGO Nomenclature Committee denominó al homólogo humano del ST2, cuya clonación fue descrita en Tominaga et al., Biochim. Biophys. Acta. 1171: 215-218 (1992), como el receptor de la interleucina 1 de tipo 1 (IL1RL1). Los dos términos se usan de forma intercambiable en el presente documento.

La secuencia de ADNc de la isoforma soluble más corta del ST2 humano pueden encontrarse en el n° de registro del GenBank NM_003856.2 (SEQ ID NO: 2), y la secuencia del polipéptido es el n° de registro del GenBank NP_003847.2 (SEQ ID NO: 1; mostrada a continuación). La secuencia del ARNm de la forma más larga del ST2 humano es el n° de registro del GenBank NM_016232.4; y la secuencia del polipéptido es el n° de registro del GenBank NP_057316.3. Hay disponible información adicional en las bases de datos públicas de GeneID: 9173, MIM ID # 601203 y UniGene n° Hs.66. En general, en los procedimientos descritos en el presente documento, se mide la forma soluble del polipéptido ST2. Algunos ejemplos no limitantes de la proteína soluble ST2 incluyen proteínas que contienen una secuencia idéntica en al menos el 90 % (por ejemplo, idéntica en al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 %) a la secuencia de la SEQ ID NO: 1. Algunos ejemplos no limitantes de ácidos nucleicos de la ST2 soluble incluyen los ácidos nucleicos que contienen una secuencia idéntica en al menos el 90 % (por ejemplo, idéntica en al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 %) a la secuencia del n° de registro del NCBI NM_003856.2 (SEQ ID NO: 2).

Proteína soluble humana ST2 (SEQ ID NO: 1)

```

1   mgfwilailt ilmystaakf skqswglene alivrcprqg kpsytvdwyy
   sqtnksipt
61  ernrvfasgq llkflpaava dsgiytcivr sptfnrtgya nvtiykkqsd
   cnvpdylmys
121 tvsgseknsk iycptidlyn wtaplewfkncqalqgsryr ahksflvidn
   vmtedagdyt
181 ckfihnenga nysvtatrsf tvkdeqgfsf fpvigapaqn eikeveigkn
   anlcsacfg
241 kgtqflaavl wqlngtkitd fgepriqqee gqnqsfngl acldmvlria
   dvkeedlllq
301 ydclalnlhg lrrhtvrlsr knpskecf

```

5 Los procedimientos para la detección y la medición de la ST2 soluble son conocidos en la materia, por ejemplo, según se describen en las Publicaciones de Solicitudes de Patente de EE.UU. nº 2003/0124624, 2004/0048286 y 2005/0130136. En algunas realizaciones, los procedimientos incluyen la determinación de la identidad de la secuencia de nucleótidos con la Ref. SNP ID: rs1041973.

10 Los kits para la medición del polipéptido ST2 soluble también están disponibles comercialmente, por ejemplo, el kit ST2 ELISA fabricado por Medical & Biological Laboratories Co., Ltd. (MBL International Corp., Woburn, MA), nº 7638, y el Presage® ST2 Assay, Critical Care Diagnostics, San Diego, CA. Además, los dispositivos para la medición de la ST2 soluble y de otros biomarcadores se describen en la Publicación de Patente de EE.UU. nº 2005/0250156. Los niveles de la proteína ST2 soluble también pueden medirse usando los anticuerpos producidos a partir del hibridoma depositado en la American Type Culture Collection y denominado Patent Deposit Designation PPA-10432, y de los anticuerpos descritos en las Publicaciones de Solicitudes de Patente de EE.UU. nº 2011/0256635 y WO 2011/127412.

15 **Niveles de referencia de la ST2**

Una vez que se ha determinado un nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, el nivel puede compararse con un nivel de referencia (por ejemplo, cualquiera de los niveles de referencia descritos en el presente documento o conocidos en la materia). En algunas realizaciones, por ejemplo, cuando el nivel de la ST2 soluble se determina usando un ELISA, el nivel de referencia puede representar un nivel umbral, por encima del cual se identifica que el sujeto tiene un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión o se selecciona para su participación en un estudio clínico de un tratamiento para la prevención o la reducción del riesgo de desarrollar hipertensión. El nivel de referencia elegido puede depender de la metodología (por ejemplo, el anticuerpo o el kit ELISA en particular) usada para la medición de los niveles de la ST2 soluble. Los niveles de referencia de la ST2 soluble son conocidos en la materia y pueden ser fácilmente determinados por el experto en la materia. En algunas realizaciones, el nivel umbral o de referencia es el nivel mediano de la ST2 en una población de sujetos, en la que aquellos por encima del nivel mediano tienen un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión. En algunas realizaciones, el nivel umbral o de referencia es un nivel que representa un corte cuando se divide la población, por ejemplo, dividida según el riesgo o según los niveles de la ST2, por ejemplo, el nivel de corte para el cuartil superior o el tercil superior.

30 Los niveles umbrales no limitantes de la ST2 soluble pueden representar el nivel mediano de la ST2 soluble en poblaciones de pacientes en particular, por ejemplo, en sujetos con un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión; en algunas realizaciones, los sujetos son estratificados según diversas características, por ejemplo, los que tienen un IMC de menos de 25, de 25-29, o de más de 30; los sujetos con una función renal normal o deteriorada; los sujetos sin ninguna enfermedad cardíaca (por ejemplo, sin un diagnóstico de cualquiera de las enfermedades cardíacas descritas en el presente documento); o sanos (por ejemplo, sin ninguna enfermedad diagnosticada, que tienen un bajo riesgo de desarrollar una enfermedad y que no presentan dos o más síntomas de una enfermedad), hombres, mujeres o niños. Por ejemplo, un valor umbral de la ST2 soluble puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 1,0 y 10 ng/ml, de entre 5,0 ng/ml y 10 ng/ml, de entre aproximadamente 10,0 ng/ml y 20,0 ng/ml, de entre aproximadamente 10,0 ng/ml y 15,0 ng/ml, de entre aproximadamente 15,0 ng/ml y 20,0 ng/ml, de entre aproximadamente 20,0 ng/ml y 40 ng/ml, de entre aproximadamente 20 ng/ml y 30 ng/ml, de entre aproximadamente 20 ng/ml y 25 ng/ml, de entre aproximadamente 25 ng/ml y 30 ng/ml, de entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 40 ng/ml, de entre aproximadamente 30 ng/ml y 35 ng/ml, de entre aproximadamente 35 ng/ml y 40 ng/ml, de entre aproximadamente 40 ng/ml y aproximadamente 60 ng/ml, de entre

aproximadamente 40 ng/ml y aproximadamente 50 ng/ml y de entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 60 ng/ml. En algunas realizaciones, el valor umbral es de aproximadamente 25 ng/ml, por ejemplo, de aproximadamente 24,8 ng/ml.

5 En algunas realizaciones, el valor umbral de la ST2 soluble en hombres y en mujeres puede ser cualquier valor recogido en la Tabla 1. Por ejemplo, el valor umbral de la ST2 soluble en hombres puede ser de entre 17,0 ng/ml y 19,0 ng/ml, de entre 19,0 ng/ml y 21,0 ng/ml, de entre 21,0 ng/ml y 23,0 ng/ml, de entre 23,0 ng/ml y 25,0 ng/ml, de entre 25,0 ng/ml y 27,0 ng/ml, de entre 27,0 ng/ml y 29,0 ng/ml, de entre 29,0 ng/ml y 31,0 ng/ml, de entre 31,0 ng/ml y 33,0 ng/ml, de entre 33,0 ng/ml y 35,0 ng/ml, de entre 35,0 ng/ml y 37,0 ng/ml, de entre 37,0 ng/ml y 39,0 ng/ml, de entre 39,0 ng/ml y 41,0 ng/ml, de entre 41,0 ng/ml y 43,0 ng/ml, de entre 43,0 ng/ml y 45,0 ng/ml, de entre 45,0 ng/ml y 47,0 ng/ml, de entre 47,0 ng/ml y 49,0 ng/ml y de entre 49,0 ng/ml y 51,0 ng/ml. Algunos ejemplos de valores umbrales de la ST2 soluble en mujeres pueden ser de entre 12,0 ng/ml y 14,0 ng/ml, de entre 14,0 ng/ml y 16,0 ng/ml, de entre 16,0 ng/ml y 18,0 ng/ml, de entre 18,0 ng/ml y 20,0 ng/ml, de entre 20,0 ng/ml y 22,0 ng/ml, de entre 22,0 ng/ml y 24,0 ng/ml, de entre 24,0 ng/ml y 26,0 ng/ml, de entre 26,0 ng/ml y 28,0 ng/ml, de entre 28,0 ng/ml y 30,0 ng/ml, de entre 30,0 ng/ml y 32,0 ng/ml, de entre 32,0 ng/ml y 34,0 ng/ml, de entre 34,0 ng/ml y 36,0 ng/ml, de entre 36,0 ng/ml y 38,0 ng/ml y de entre 38,0 ng/ml y 40,0 ng/ml.

20 Como se ha mencionado anteriormente, un nivel umbral de la ST2 soluble puede variar dependiendo de la metodología usada para la medición de los niveles de la ST2 soluble. Por ejemplo, si se usa un anticuerpo producido a partir del hibridoma depositado en la American Type Culture Collection, denominado Patent Deposit Deposition PPA-10432, para la determinación de un nivel de la ST2 soluble, algunos valores umbrales no limitantes de la ST2 soluble pueden incluir: por debajo de 20 ng/ml, entre 5 ng/ml y 15 ng/ml, entre 5,0 ng/ml y 10 ng/ml, entre 10 ng/ml y 20 ng/ml, entre 10 ng/ml y 15 ng/ml, entre 14,5 ng/ml y 25,3 ng/ml, entre 15 ng/ml y 25 ng/ml, entre 15 ng/ml y 20 ng/ml, entre 18,0 ng/ml y 20,0 ng/ml, entre 18,1 ng/ml y 19,9 ng/ml, entre 20 ng/ml y 30 ng/ml, entre 20 ng/ml y 25 ng/ml, entre 25 ng/ml y 35 ng/ml, entre 25 ng/ml y 30 ng/ml, entre 30 ng/ml y 40 ng/ml, entre 30 ng/ml y 35 ng/ml, entre 35 ng/ml y 45 ng/ml, entre 35 ng/ml y 40 ng/ml y entre 40 ng/ml y 45 ng/ml, algunos valores de referencia adicionales de la ST2 soluble que pueden usarse, cuando se usa el anticuerpo producido a partir del hibridoma denominado PPA-10432 para la determinación de un nivel de la ST2 soluble, incluyen: para mujeres, entre 12,4 ng/ml y 19,9 ng/ml, entre 12,0 ng/ml y 20 ng/ml, entre 15,3 ng/ml y 17,4 ng/ml, entre 15,0 y 17,0 ng/ml, por debajo de 20 ng/ml y por debajo de 18 ng/ml; y para hombres, menor de 31,0 ng/ml, menor de 26,0 ng/ml, entre 17,6 ng/ml y 30,6 ng/ml, entre 17,0 ng/ml y 30,0 ng/ml, entre 21,3 ng/ml y 25,1 ng/ml y entre 21,0 ng/ml y 25,0 ng/ml.

30 Algunos valores umbrales adicionales no limitantes que pueden usarse cuando se mide un nivel de la ST2 soluble usando el anticuerpo producido a partir del hibridoma denominado PPA-10432, incluyen: 10 ng/ml, 11 ng/ml, 12 ng/ml, 13 ng/ml, 14 ng/ml, 15 ng/ml, 16 ng/ml, 17 ng/ml, 18 ng/ml, 19 ng/ml, 20 ng/ml, 21 ng/ml, 22 ng/ml, 23 ng/ml, 24 ng/ml, 25 ng/ml, 26 ng/ml, 27 ng/ml, 28 ng/ml, 29 ng/ml, 30 ng/ml o 31 ng/ml.

Tabla 1. Concentraciones séricas de la ST2 en varones y mujeres sanos

Percentiles	ST2 (ng/ml)		
	Combinado	Varón	Mujer
2,5	8,0	8,6	7,3
25	14,5	17,6	12,4
50	18,8	23,6	16,2
75	25,3	30,6	19,9
90	34,3	37,2	23,7
95	37,9	45,4	29,0
97,5	45,6	48,5	33,1
99	50,2	52,7	39,9

35 En algunos ejemplos adicionales no limitantes, cuando se mide un nivel de la ST2 soluble usando el Kit ST2 ELISA (MBL International Corp., Woburn, MA), los niveles umbrales de la ST2 soluble incluyen: entre 0,1 ng/ml y 0,6 ng/ml, entre 0,2 ng/ml y 0,6 ng/ml, entre 0,2 ng/ml y 0,5 ng/ml, entre 0,3 ng/ml y 0,5 ng/ml, entre 0,2 ng/ml y 0,3 ng/ml, entre 0,3 ng/ml y 0,4 ng/ml y entre 0,4 ng/ml y 0,5 ng/ml. Algunos valores umbrales adicionales no limitantes que pueden usarse cuando se usa el kit ST2 ELISA (MBL International Corp.) para la medición de un nivel de la ST2 soluble incluyen: 0,17 ng/ml, 0,18 ng/ml, 0,19 ng/ml, 0,20 ng/ml, 0,21 ng/ml, 0,22 ng/ml, 0,23 ng/ml, 0,24 ng/ml, 0,25 ng/ml, 0,26 ng/ml, 0,27 ng/ml, 0,28 ng/ml o 0,29 ng/ml de sangre, suero o plasma.

45 En algunas realizaciones, el nivel de referencia de la ST2 soluble es un nivel de la ST2 soluble presente en un sujeto de control (por ejemplo, en un sujeto sano) que no tiene, no está en riesgo o tiene un bajo riesgo, de desarrollar hipertensión, según se determina mediante los procedimientos empíricos habituales. En algunas realizaciones, al sujeto de control (por ejemplo, un sujeto sano) no se le ha diagnosticado hipertensión, no está en riesgo o tiene un bajo riesgo de desarrollar hipertensión, tiene un índice de masa corporal de menos de 25, y tiene un perfil de

colesterol (colesterol total, lipoproteínas de alta densidad y/o lipoproteínas de baja densidad) y de triglicéridos en un intervalo normal.

Marcadores adicionales

5 Algunas realizaciones de todos los procedimientos descritos en el presente documento pueden incluir
 10 adicionalmente la determinación del nivel de uno o más (por ejemplo, de al menos dos, tres, cuatro o cuatro)
 15 marcadores adicionales en una muestra biológica del sujeto. Los marcadores adicionales pueden seleccionarse
 20 entre el grupo de: el proANP, el NT-proANP, el ANP, el proBNP, el NT-proBNP, el BNP, la troponina, la CRP, la creatinina, el nitrógeno ureico en sangre (BUN), la galectina, las enzimas de la función hepática, la albúmina y las endotoxinas bacterianas. El uno o más marcadores adicionales pueden medirse en cualquiera de las muestras biológicas del presente documento. La presencia de un nivel elevado (por ejemplo, de al menos el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 100 %, el 110 %, el 120 %, el 130 %, el 140 %, el 150 %, el 160 %, el 170 %, el 180 %, el 190 %, el 200 %, el 210 %, el 220 %, el 230 %, el 240 %, el 250 %, el 260 %, el 270 %, el 280 %, el 290 % o el 300 %) de uno o más (por ejemplo, de al menos dos, tres o cuatro) del proANP, el NT-proANP, el ANP, el proBNP, el NT-proBNP, el BNP, la troponina, la CRP, la creatinina, el nitrógeno ureico en sangre (BUN), la galectina, las enzimas de la función hepática, la albúmina y las endotoxinas bacterianas en un sujeto en comparación con un nivel de referencia para cada uno de estos biomarcadores adicionales, puede indicar adicionalmente que el sujeto tiene un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión, el sujeto podría recibir un tratamiento (por ejemplo, un tratamiento para un paciente hospitalizado), o el sujeto podría ser seleccionado para su participación en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión.

Una vez que se ha determinado un nivel de un biomarcador adicional en una muestra biológica de un sujeto, el nivel puede compararse con un nivel de referencia del biomarcador adicional (por ejemplo, cualquiera de los niveles de referencia descritos en el presente documento o conocidos en la materia). En algunas realizaciones, por ejemplo, cuando se determina el nivel de un biomarcador adicional usando un ELISA, el nivel de referencia puede representar un nivel umbral, por encima del cual se identifica que el sujeto tiene un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión, es seleccionado para un tratamiento antihipertensivo, o es seleccionado para su participación en un estudio clínico de un tratamiento para la prevención del desarrollo de hipertensión. El nivel de referencia del biomarcador adicional elegido puede depender de la metodología (por ejemplo, del anticuerpo en particular o del kit de ELISA) usada para la medición de los niveles del biomarcador adicional. Los niveles de referencia de los biomarcadores adicionales son conocidos en la materia y pueden ser fácilmente determinados por el experto en la materia.

Los niveles umbrales no limitantes de los biomarcadores adicionales pueden representar el nivel mediano de un biomarcador adicional en poblaciones de pacientes en particular, por ejemplo, de sujetos con un IMC de menos de 25, de sujetos con una función renal normal, de sujetos sin ninguna enfermedad cardíaca (por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cardíacas descritas en el presente documento), de hombres sanos (por ejemplo, sin ninguna enfermedad diagnosticada, que tienen un bajo riesgo de desarrollar una enfermedad y que no presentan dos o más síntomas de una enfermedad), de mujeres sanas (por ejemplo, sin ninguna enfermedad diagnosticada, que tienen un bajo riesgo de desarrollar una enfermedad y que no presentan dos o más síntomas de una enfermedad) y de niños sanos (por ejemplo, sin ninguna enfermedad diagnosticada, que tienen un bajo riesgo de desarrollar una enfermedad y que no presentan dos o más síntomas de una enfermedad).

En algunas realizaciones, el nivel de referencia de un biomarcador adicional es un nivel de un biomarcador adicional presente en un sujeto sano (por ejemplo, un sujeto que no tiene ninguna enfermedad (por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cardíacas descritas en el presente documento), al que no se le ha diagnosticado una enfermedad ni/o presenta dos o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) síntomas de un estado patológico). En algunas realizaciones, un nivel de referencia de un biomarcador adicional es un nivel del biomarcador adicional del mismo sujeto en un punto temporal anterior. En algunas realizaciones, el nivel de referencia de un biomarcador adicional es un nivel del biomarcador adicional de un sujeto que no tiene una enfermedad cardíaca, al que no se le ha diagnosticado una enfermedad cardíaca y/o que no tiene dos o más síntomas asociados con una enfermedad cardíaca (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina), inflamación, apoplejía, insuficiencia renal, obesidad, colesterol elevado o dislipidemia. En algunas realizaciones, el nivel de referencia de un biomarcador adicional es un nivel del biomarcador adicional de un sujeto al que no se le ha diagnosticado una enfermedad cardíaca y que no está en riesgo o tiene un bajo riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina).

En algunas realizaciones, la proporción entre dos niveles diferentes de un biomarcador adicional en un sujeto se compara con una proporción de referencia del biomarcador adicional. En algunas realizaciones, la proporción de referencia de un biomarcador adicional puede ser una proporción umbral (por ejemplo, una proporción de referencia de 1,00, de 1,00, de 1,1, de 1,2, de 1,3, de 1,4, de 1,5, de 1,6, de 1,7, de 1,8 o de 2,0). En algunas realizaciones, la proporción de referencia de un biomarcador adicional es una proporción de dos niveles del biomarcador adicional medidos en un sujeto de control (por ejemplo, en cualquiera de los sujetos de control descritos en el presente

documento o el mismo sujeto). Por ejemplo, una proporción de referencia de un biomarcador adicional puede ser una proporción de los niveles de un biomarcador adicional recogidos en dos puntos temporales diferentes en un sujeto sano (por ejemplo, un sujeto que no tiene ninguna enfermedad (por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cardíacas descritas en el presente documento), al que no se le ha diagnosticado una enfermedad ni/o presenta dos o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) síntomas de un estado patológico). En algunas realizaciones, una proporción de referencia es una proporción de los niveles de un biomarcador adicional del mismo sujeto en un punto temporal anterior. En algunas realizaciones, la proporción de referencia de un biomarcador adicional es la proporción de los niveles de un biomarcador adicional de un sujeto que no tiene una enfermedad cardíaca, al que no se le ha diagnosticado una enfermedad cardíaca y/o que no tiene dos o más síntomas asociados con una enfermedad cardíaca (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina). En algunas realizaciones, la proporción de referencia es una proporción de los niveles de un biomarcador adicional de un sujeto al que no se le ha diagnosticado una enfermedad cardíaca y que no está en riesgo o tiene un riesgo bajo de desarrollar una enfermedad cardíaca (por ejemplo, arritmia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardiovascular, síndrome coronario agudo y angina).

Los procedimientos para la determinación de los niveles de estos marcadores adicionales son conocidos en la materia. Los kits para la determinación de estos marcadores adicionales están disponibles en el mercado.

Procedimientos para la selección de un tratamiento para un sujeto

En el presente documento se describen procedimientos para la selección de un tratamiento para un sujeto que incluyen la determinación de un nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, la comparación del nivel de la ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de la ST2 soluble (por ejemplo, cualquiera de los niveles de referencia de la ST2 soluble descritos en el presente documento) y la selección de un tratamiento antihipertensivo (denominado también en el presente documento terapia antihipertensiva) (por ejemplo, con un agente antihipertensivo, por ejemplo, uno o más de diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), bloqueantes del receptor de la angiotensina II (ARA), bloqueantes de los canales de calcio, alfabloqueantes, fármacos de acción central, vasodilatadores y/o inhibidores de la renina; véase, por ejemplo, Kaplan, "Systemic hypertension: Treatment." En: Bonow et al., eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9^o ed. Filadelfia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: cap. 46) o un aumento en la monitorización (por ejemplo, un aumento en la frecuencia de las pruebas de función cardíaca) para un sujeto que tiene un nivel elevado de la ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble, u opcionalmente la selección de una baja frecuencia (por ejemplo, anual o bienal) de monitorización como paciente externo (por ejemplo, de la presión arterial o de los niveles de la ST2) para un sujeto que tiene un cambio reducido o ningún cambio significativo en el nivel de la ST2 soluble en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble.

También se describen procedimientos para la selección de un tratamiento para un sujeto que incluyen la determinación de un primer nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto en un primer punto temporal, la determinación de un segundo nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica del sujeto en un segundo punto temporal, la comparación del segundo nivel de la ST2 soluble con el primer nivel de la ST2 soluble, y la selección de un tratamiento antihipertensivo (por ejemplo, con un agente antihipertensivo), por ejemplo, uno o más de diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), bloqueantes del receptor de la angiotensina II (ARA), bloqueantes de los canales de calcio, alfabloqueantes, fármacos de acción central, vasodilatadores y/o inhibidores de la renina; véase, por ejemplo, Kaplan, "Systemic hypertension: Treatment." En: Bonow et al., eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9^a ed. Filadelfia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: cap. 46) o un aumento en la monitorización (por ejemplo, un aumento en la frecuencia de las pruebas de función cardíaca) para un sujeto que tiene un segundo nivel elevado de la ST2 soluble en comparación con el primer nivel de la ST2 soluble, o la selección de una baja frecuencia (por ejemplo, anual o bienal) de monitorización como paciente externo (por ejemplo, de la presión arterial o de los niveles de la ST2) para un sujeto que tiene un cambio reducido o ningún cambio significativo en el segundo nivel de la ST2 soluble en comparación con el primer nivel de la ST2 soluble.

Los procedimientos descritos en el presente documento pueden ser realizados por un profesional sanitario (por ejemplo, un médico, un médico adjunto, una enfermera, una enfermera adjunta o un técnico de laboratorio) o un profesional veterinario. Estos procedimientos pueden realizarse en un hospital, en una clínica, en un centro de asistencia primaria (por ejemplo, en una residencia de ancianos) o en un laboratorio clínico, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la muestra biológica, la primera muestra biológica y/o la segunda muestra biológica contiene sangre, suero, o plasma. En algunas realizaciones, la muestra biológica, la primera muestra biológica y/o la segunda muestra biológica se conservan (por ejemplo, a una temperatura por debajo de 25 °C, por ejemplo, a una temperatura por debajo de 15 °C o de 0 °C) durante un periodo de tiempo (por ejemplo, de al menos 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36 o 48 horas) antes de la determinación del nivel de la ST2 soluble y/o de la determinación del nivel de uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, del BNP, del proBNP o del NT-proBNP).

En algunas realizaciones, el nivel de la ST2 soluble se determina usando un ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA) (por ejemplo, usando cualquiera de los kits de ELISA para la ST2 soluble descritos en el presente documento o conocidos en la materia).

5 Algunas realizaciones incluyen adicionalmente la detección de un nivel de uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, cualquiera de los biomarcadores adicionales descritos en el presente documento, por ejemplo, el BNP, el proBNP y el NT-proBNP) en la muestra biológica del sujeto. En estas realizaciones, puede seleccionarse un
 10 tratamiento antihipertensivo o un aumento en la monitorización cardíaca para un sujeto que tiene una elevación en el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica en comparación con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales, o se selecciona una baja frecuencia (por ejemplo, anual o bienal) de
 15 monitorización como paciente externo (por ejemplo, de los niveles de la ST2 o de la presión arterial) para un sujeto que tiene una reducción o ningún cambio significativo en el nivel del uno o más marcadores adicionales en comparación con el nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales. Algunas realizaciones incluyen
 20 adicionalmente la determinación de un primer nivel de uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, de cualquiera de los biomarcadores adicionales descritos en el presente documento, por ejemplo, del BNP, del proBNP y del NT-proBNP) en una muestra biológica del sujeto en un primer punto temporal, la determinación de un segundo nivel del uno o más biomarcadores adicionales en una muestra biológica en un segundo punto temporal, la
 comparación entre el primer nivel y el segundo nivel del uno o más biomarcadores adicionales, y la selección de un
 tratamiento antihipertensivo o de un aumento en la monitorización cardíaca para un sujeto que tiene un segundo
 nivel elevado del uno o más biomarcadores adicionales en comparación con el primer nivel del uno o más
 biomarcadores adicionales, o la selección de una baja frecuencia de monitorización como paciente externo para un
 sujeto que tiene una reducción o ningún cambio significativo en el segundo nivel del uno o más marcadores
 adicionales en comparación con el primer nivel del uno o más marcadores adicionales.

Procedimientos para el tratamiento de un sujeto

25 También se describen procedimientos para el tratamiento de un sujeto que incluyen la determinación de un nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, la comparación del nivel de la ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de la ST2 soluble, la identificación de que el sujeto tiene un aumento en el riesgo
 30 de desarrollar hipertensión (basándose en un nivel elevado de la ST2 soluble en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble), y la administración al sujeto que tiene un nivel elevado de la ST2 soluble de un agente antihipertensivo o la realización de un aumento en la monitorización cardíaca del sujeto, o la monitorización (por
 ejemplo, la monitorización con una baja frecuencia de un paciente externo) de un sujeto que tiene un bajo nivel de la
 ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble.

35 Según se describe en el presente documento, el aumento en la monitorización cardíaca puede ser, por ejemplo, la monitorización de la función cardíaca en un sujeto (por ejemplo, un electrocardiograma (por ejemplo, una electrocardiografía ambulatoria), una placa de tórax, una ecocardiografía, una prueba de estrés, una tomografía
 40 computerizada, una resonancia magnética, una tomografía de emisión de positrones y una cateterización cardíaca) o la monitorización de los niveles de la ST2 soluble en el sujeto con el tiempo, o la monitorización de la presión arterial del sujeto con el tiempo. Un aumento en la monitorización cardíaca también puede incluir un aumento en la
 frecuencia de las visitas médicas (por ejemplo, aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez
 cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses o una vez cada seis meses).

45 También se describen procedimientos para el tratamiento de un sujeto que incluyen la determinación de un primer nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto en un primer punto temporal, la determinación de un
 50 segundo nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica del sujeto en un segundo punto temporal, la comparación del segundo nivel con el primer nivel de la ST2 soluble, y (1) la identificación de que un sujeto que tiene un segundo nivel elevado de la ST2 soluble en comparación con el primer nivel de la ST2 soluble tiene un aumento en el riesgo
 de desarrollar hipertensión, y la administración al sujeto identificado con un aumento en el riesgo de hipertensión
 (basándose en la comparación entre el segundo y el primer nivel de la ST2 soluble) de un agente antihipertensivo, o
 la realización de un aumento en la monitorización cardíaca del sujeto, o (2) la identificación de que el sujeto que
 tiene un cambio reducido o ningún cambio significativo en el segundo nivel de la ST2 soluble en comparación con el
 primer nivel de la ST2 soluble tiene un riesgo reducido de desarrollar hipertensión y la monitorización (por ejemplo,
 la monitorización con una baja frecuencia como paciente externo) del sujeto identificado con un riesgo reducido de
 desarrollar hipertensión (basándose en la comparación entre el segundo y el primer nivel de la ST2 soluble).

55 Algunas realizaciones incluyen adicionalmente la detección de un nivel de uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, de cualquiera de los biomarcadores adicionales descritos en el presente documento, por ejemplo, del BNP, del proBNP y del NT-proBNP) en una muestra biológica del sujeto (por ejemplo, la muestra biológica, la
 60 primera muestra biológica y/o la segunda muestra biológica). En estas realizaciones, al sujeto que tiene una elevación en el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica en comparación con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, cualquiera de los niveles de referencia del uno o más biomarcadores adicionales descritos en el presente documento) se le administra un agente antihipertensivo o se aumenta la monitorización cardíaca, o un sujeto que tiene un cambio reducido o ningún cambio significativo en el
 nivel del uno o más biomarcadores adicionales en comparación con un nivel de referencia del uno o más
 biomarcadores adicionales es monitorizado con una baja frecuencia como paciente externo. Algunas realizaciones

incluyen adicionalmente la determinación de un primer nivel de uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, de cualquiera de los biomarcadores adicionales descritos en el presente documento, por ejemplo, del BNP, del proBNP y del NT-proBNP) en una muestra biológica del sujeto en el primer punto temporal, la determinación de un segundo nivel del uno o más biomarcadores adicionales en una muestra biológica en el segundo punto temporal, la comparación entre el primer nivel y el segundo nivel del uno o más biomarcadores adicionales, y la administración de un agente antihipertensivo o la realización de un aumento en la monitorización cardíaca de un sujeto que tiene una elevación en el segundo nivel del uno o más biomarcadores adicionales en comparación con el primer nivel del uno o más biomarcadores adicionales, o la monitorización (por ejemplo, la monitorización con una baja frecuencia como paciente externo) de un sujeto que tiene una disminución o ningún cambio significativo en el segundo nivel del uno o más biomarcadores adicionales en comparación con el primer nivel del uno o más biomarcadores adicionales.

Algunas realizaciones incluyen adicionalmente la administración al sujeto de uno o más (por ejemplo, de dos, tres o cuatro) agentes farmacéuticos seleccionados entre el grupo de: diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), bloqueantes del receptor de la angiotensina II (ARA), bloqueantes de los canales de calcio, alfabloqueantes, fármacos de acción central, vasodilatadores y/o inhibidores de la renina; véase, por ejemplo, Kaplan, "Systemic hypertension: Treatment." En: Bonow et al., eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9ª ed. Filadelfia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: cap. 46.

Procedimientos para la determinación del riesgo de desarrollar hipertensión

También se proporcionan procedimientos para la evaluación del riesgo de desarrollar hipertensión en un sujeto que incluyen la determinación de un nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, la comparación del nivel de la ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de la ST2 soluble, y la identificación de que un sujeto que tiene un nivel elevado de la ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble tiene un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión, o la identificación de que un sujeto que no tiene ningún cambio significativo o una disminución en el nivel de la ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble tiene una disminución en el riesgo de desarrollar hipertensión. En algunas realizaciones, un sujeto que tiene un nivel elevado de la ST2 soluble (con respecto a un nivel de referencia de la ST2 soluble) tiene un aumento en el riesgo (por ejemplo, un aumento en el riesgo de al menos el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 100 %, el 110 %, el 120 %, el 130 %, el 140 %, el 150 %, el 160 %, el 170 %, el 180 %, el 190 % o el 200 % mayor que un sujeto de referencia, por ejemplo, un sujeto de control según se describe en el presente documento) de desarrollar hipertensión. En algunas realizaciones, un sujeto que tiene un bajo nivel de la ST2 soluble en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble indica que tiene un riesgo reducido (por ejemplo, un riesgo reducido en al menos el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 % o el 80 %) de desarrollar hipertensión.

También se proporcionan procedimientos para la evaluación de los cambios en el riesgo de desarrollar hipertensión en un sujeto con el tiempo; estos procedimientos incluyen la determinación de un primer nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto en un primer punto temporal, la determinación de un segundo nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto en un segundo punto temporal, la comparación entre el segundo y el primer nivel de la ST2 soluble, y la identificación de que un sujeto que tiene un segundo nivel elevado de la ST2 soluble en comparación con el primer nivel de la ST2 soluble tiene un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión con el tiempo entre el primer y el segundo punto temporal, o la identificación de que un sujeto que no tiene ningún cambio significativo o un segundo nivel reducido de la ST2 soluble en comparación con el primer nivel de la ST2 soluble tiene una reducción en el riesgo de desarrollar hipertensión con el tiempo entre el primer y el segundo punto temporal. En algunas realizaciones, un sujeto que tiene un segundo nivel elevado de la ST2 soluble (con respecto al primer nivel de la ST2 soluble) tiene un aumento en el riesgo (por ejemplo, un aumento en el riesgo de al menos el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 100 %, el 110 %, el 120 %, el 130 %, el 140 %, el 150 %, el 160 %, el 170 %, el 180 %, el 190 % o el 200 % mayor que un sujeto de referencia, por ejemplo, un sujeto de control según se describe en el presente documento) de desarrollar hipertensión. En algunas realizaciones, un sujeto que tiene un segundo nivel bajo de la ST2 soluble en comparación con el primer nivel de la ST2 soluble indica que el sujeto tiene un riesgo reducido (por ejemplo, un riesgo reducido en al menos el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 % o el 80 %) de desarrollar hipertensión. En algunas realizaciones, el sujeto ha recibido dos o más dosis de un tratamiento (por ejemplo, un tratamiento antihipertensivo, por ejemplo, uno o más agentes antihipertensivos) entre el primer y el segundo punto temporal. Algunas realizaciones incluyen adicionalmente la administración de dos o más dosis de un tratamiento (por ejemplo, de un tratamiento antihipertensivo, por ejemplo, de uno o más agentes antihipertensivos) para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión en el sujeto entre el primer y el segundo punto temporal.

Los procedimientos anteriores pueden usarse para la determinación del riesgo de desarrollar hipertensión a 3 años (por ejemplo, del riesgo de desarrollar hipertensión a 3 años, a 1 año, a 9 meses, a 6 meses o a 30 días del punto en el que se obtuvo la muestra biológica del sujeto).

5 Algunas realizaciones incluyen adicionalmente la detección de un nivel de uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, de cualquiera de los biomarcadores adicionales descritos en el presente documento, por ejemplo, del BNP, del proBNP y del NT-proBNP) en una muestra biológica del sujeto (por ejemplo, la muestra biológica, la primera muestra biológica y/o la segunda muestra biológica). En estas realizaciones, se identifica que un sujeto que tiene una elevación en el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica en comparación con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales tiene un elevado riesgo de desarrollar hipertensión, o se identifica que un sujeto que no tiene ningún cambio significativo o tiene una reducción en el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en comparación con el nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales tiene un riesgo reducido de desarrollar hipertensión.

10 Algunas realizaciones incluyen adicionalmente la administración de al menos un agente antihipertensivo o la realización de un aumento en la monitorización cardíaca de un sujeto identificado con un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión (usando cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento), o la realización de una baja frecuencia de monitorización como paciente externo de un sujeto identificado con una reducción en el riesgo de desarrollar hipertensión (usando cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento).

15 Algunas realizaciones incluyen uno o más de: la actualización de la historia clínica de un sujeto (por ejemplo, un medio legible por ordenador) para indicar el riesgo de desarrollar hipertensión determinado del sujeto, y el tratamiento sugerido basándose en el riesgo de desarrollar hipertensión determinado del sujeto, informar al sujeto identificado con un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión de los síntomas de la hipertensión, instruir a un sujeto identificado con un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión para que se auto-monitoree a sí mismo los síntomas de la hipertensión, instruir a un sujeto para que realice cambios en su estilo de vida (por ejemplo, realizar o aumentar la terapia de ejercicio, cambiar la dieta, reducir la ingesta de sal y cesar o disminuir el consumo de tabaco), comprobar o determinar el riesgo de hipertensión en un miembro directo de la familia de un sujeto al que se le ha determinado que tiene un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión, llevar a cabo una o más pruebas diagnósticas de confirmación en un sujeto al que se le ha identificado un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión, e informar a un miembro directo de la familia sobre el aumento del riesgo de desarrollar hipertensión determinado del sujeto.

20 También se proporcionan procedimientos para la determinación de la eficacia de un tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión en un sujeto. Estos procedimientos incluyen (1) la determinación de un primer nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica obtenida de un sujeto en un primer punto temporal, (2) la determinación de un segundo nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica obtenida del sujeto en un segundo punto temporal, en los que entre el primer punto temporal y el segundo punto temporal al sujeto se le han administrado dos o más (por ejemplo, más de cinco, más de diez o más de veinte) dosis de un tratamiento (por ejemplo, de un tratamiento antihipertensivo, por ejemplo, de uno o más agente antihipertensivos), (3) la comparación entre el segundo nivel y el primer nivel de la ST2 soluble, y (4) la identificación de que el tratamiento administrado a un sujeto que tiene una disminución en el segundo nivel de la ST2 soluble en comparación con el primer nivel de la ST2 soluble es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión en el sujeto, o como alternativa, la identificación de que el tratamiento administrado a un sujeto que no tiene ningún cambio sustancial o una elevación en el segundo nivel de la ST2 soluble en comparación con el primer nivel de la ST2 soluble no es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión en un sujeto. En algunas realizaciones, cuando se identifica que el tratamiento no es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión en un sujeto, se selecciona un nuevo tratamiento (por ejemplo, un tipo o una clase diferente de agente antihipertensivo) para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión en el sujeto para el sujeto y/o se le administra al sujeto. En algunas realizaciones, cuando se identifica que el tratamiento es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión en un sujeto, se selecciona el tratamiento (por ejemplo, un tratamiento antihipertensivo, por ejemplo, uno o más agente antihipertensivos) para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión en el sujeto para el sujeto y/o se administra adicionalmente al sujeto.

Procedimientos para la selección de un sujeto para su participación en un estudio clínico

50 También se describen procedimientos para la selección de un sujeto para su participación en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión que incluyen la determinación de un nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto, la comparación del nivel de la ST2 soluble en la muestra biológica con un nivel de referencia de la ST2 soluble y la selección de un sujeto que tiene un nivel elevado de la ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble para su participación en el ensayo clínico, o la estratificación de los pacientes basándose en los niveles de la ST2 soluble. En algunas realizaciones, un sujeto puede ser excluido de su participación en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión si el sujeto tiene un bajo nivel de la ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble (por ejemplo, cualquiera de los niveles de referencia de la ST2 soluble descritos en el presente documento).

60 Los estudios clínicos pueden ser realizados por un profesional sanitario (por ejemplo, un médico, un médico adjunto, una enfermera, una enfermera especializada o un técnico de laboratorio) en un centro sanitario (por ejemplo, un hospital, una clínica o un centro de investigación). Las muestras biológicas pueden obtenerse a partir de los sujetos que presentan uno o más (por ejemplo, al menos dos, tres, cuatro o cinco) síntomas de un estado patológico (por

ejemplo, arritmia, enfermedad cardiovascular, angina o insuficiencia cardiaca), sujetos que son admitidos en un hospital, o sujetos que son asintomáticos.

Algunas realizaciones incluyen adicionalmente la detección de un nivel de uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, de cualquiera de los biomarcadores adicionales descritos en el presente documento, por ejemplo, del BNP, del proBNP y del NT-proBNP) en una muestra biológica del sujeto (por ejemplo, la muestra biológica, la primera muestra biológica y/o la segunda muestra biológica). En estas realizaciones, un sujeto que tiene una elevación en el nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica en comparación con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales es seleccionado para su participación en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión.

Algunos factores adicionales podrían indicar adicionalmente que el sujeto debería ser incluido en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión. Algunos ejemplos no limitantes de estos factores adicionales incluyen: un diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular, angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, inflamación o apoplejía; o que presente uno o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) de los siguientes síntomas: disnea, palpitaciones, aumento en la frecuencia cardiaca, debilidad, mareos, náuseas, sudoración, molestias o presión en el pecho, dolor pectoral, dolor en un brazo, plenitud, indigestión, sudoración, sibilancias, apnea del sueño y ansiedad. Algunos ejemplos de factores adicionales que indican que un sujeto debería ser incluido en un estudio clínico de un tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar hipertensión incluyen un IMC de 25-30, un IMC de más de 30, o una terapia continuada con uno o más (por ejemplo, al menos dos, tres, cuatro o cinco) agentes farmacéuticos seleccionados entre el grupo de nitratos, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, agentes trombolíticos, digitalis, agentes modulares del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (por ejemplo, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la renina y bloqueantes del receptor de la angiotensina II), y agentes hipocolesterolemiantes (por ejemplo, una estatina).

Kits

También se describen kits para su uso en un procedimiento descrito en el presente documento, que contienen un anticuerpo que se une específicamente a la ST2 soluble y opcionalmente instrucciones para el uso del kit (por ejemplo, los anticuerpos del kit) para llevar a cabo cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento. El anticuerpo que se une específicamente a la ST2 puede ser policlonal, monoclonal, recombinante, por ejemplo, un anticuerpo quimérico humanizado, completamente humano, no humano, por ejemplo, murino, mono-específico o de cadena única. También pueden proporcionarse cualquiera de los kits descritos en el presente documento en forma de un ensayo de ELISA (por ejemplo, pueden incluir adicionalmente uno o más anticuerpos secundarios y/o un sustrato para la detección). Por ejemplo, cualquiera de los kits descritos en el presente documento puede incluir un anticuerpo producido a partir del hibridoma depositado en la American Type Culture Collection y denominado Patent Deposit Designation PPA-10432, o cualquiera de los ejemplos de anticuerpos anti-ST2 descritos en el documento WO 2011/127412 o en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. nº 2011/0256635.

Cualquiera de los kits descritos en el presente documento puede incluir también uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) anticuerpos adicionales para uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) marcadores adicionales seleccionados entre el grupo de: el proANP, el NT-proANP, el ANP, el proBNP, el NT-proBNP, el BNP, la troponina, la CRP, la galectina, la creatinina, las enzimas de la función hepática, la albúmina y las endotoxinas bacterianas. Los anticuerpos contra la ST2, la galectina, el proANP, el NT-proANP, el ANP, el proBNP, el NT-proBNP, el BNP, la troponina, la CRP, la creatinina, las enzimas de la función hepática, la albúmina y las endotoxinas bacterianas están disponibles en el mercado.

Ejemplo

La invención se describe adicionalmente en el siguiente ejemplo, que no limita el ámbito de la invención descrito en las reivindicaciones.

Ejemplo 1. La ST2 soluble puede usarse para la evaluación del riesgo de desarrollar hipertensión en sujetos aparentemente sanos

Se llevó a cabo un conjunto de experimentos para determinar si la ST2 soluble (ST2s) es útil para la predicción de la aparición de hipertensión en individuos aparentemente sanos. El estudio FHS Offspring es un estudio prospectivo, observacional, basado en la comunidad. Los niños (y los cónyuges de los niños) de los participantes de las cohortes originales del FHS fueron incluidos en 1971 y desde entonces se les ha realizado un seguimiento con exámenes sucesivos. De los 3.532 participantes que asistieron al sexto examen (momento inicial, 1995-1998), 3.273 participantes volvieron para un seguimiento en el séptimo examen (1998-2001). De estos, 52 fueron excluidos debido a la ausencia de datos sobre la PA, 1.305 fueron excluidos debido a una hipertensión prevalente en el examen del momento inicial, 34 debido a ausencia de las mediciones de la ST2s, 8 debido a una insuficiencia cardiaca, 33 debido a una enfermedad coronaria cardiaca, 1 debido a una enfermedad renal crónica en fase IV (definida como una tasa de filtración glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m²), y 6 debido a covariables ausentes,

dejando 1.834 para su inclusión en este estudio. Todos los participantes proporcionaron el consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el apropiado comité de ética.

En estos experimentos se midió la ST2 soluble en muestras almacenadas procedentes de la visita del sexto examen. Los niveles de la ST2 soluble se determinaron usando un ELISA disponible comercialmente (Presage® ST2 Assay, Critical Care Diagnostics, San Diego, CA) (Dieplinger et al., Clin Chim Acta. 2009; 409:33-40; Lu et al, Clin Chim Acta 2010; 411: 1825-1826) según las instrucciones del fabricante.

El criterio de valoración primario que se iba a valorar en este estudio era el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de hipertensión. La hipertensión se definió como una presión arterial sistólica ≥ 140 mm de Hg, una presión arterial diastólica ≥ 90 mm de Hg, o el uso actual de un medicamento antihipertensivo. El cambio en la PA sistólica, en la PA diastólica y en la presión del pulso se definió como el cambio continuo entre los exámenes del momento inicial y de seguimiento. La presión arterial se midió en el brazo izquierdo usando un esfigmomanómetro de mercurio, con el sujeto en una posición sentada después de al menos cinco min de reposo. El examen de la PA era el promedio de las mediciones obtenidas por dos médicos.

Las tendencias al aumento en el riesgo de hipertensión se calcularon con una transformación logarítmica (ln) de la ST2s (HR 1,21 [IC al 95 % de 1,06-1,39] en un modelo ajustado por edad y género, P = 0,006 y HR 1,22 [IC al 95 % de 1,05-1,42], en un modelo completamente ajustado, P = 0,051 respectivamente). El modelo completo incluye la edad, el género, la PA sistólica y diastólica en el momento inicial, la diabetes sacarina, el índice de masa corporal y los hábitos tabáquicos. La siguiente Tabla 2 también muestra que las concentraciones más altas de la ST2s, definidas por el 4º cuartil, de 24,8 - 98,8 ng/ml, también son pronósticas de hipertensión tanto en el modelo mínimo como en el completamente ajustado.

Tabla 2

	Modelo ajustado por edad y género OR (IC al 95 %)	P	Modelo ajustado multivariable * OR (IC al 95 %)	P
Log-ST2s †	1,21 (1,06-1,39)	0,006	1,22 (1,05-1,42)	0,01
Cuartil 1	referente		Referente	
Cuartil 2	1,28 (0,87-1,90)		1,34 (0,88-2,04)	
Cuartil 3	1,52 (1,03-2,23)		1,43 (0,94-2,18)	
Cuartil 4	1,77 (1,20-2,62)		1,79 (1,17-2,73)	
P para la tendencia		0,003		0,008

En resumen, los datos demuestran que la medición de la ST2s puede usarse para la evaluación del riesgo de desarrollar hipertensión en individuos que por lo demás están aparentemente sanos.

25 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Critical Care Diagnostics, Inc.

<120> PROCEDIMIENTOS PARA LA PREDICCIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLAR HIPERTENSIÓN

30 <130> 20060-0026WO1

<150> US 61/683.956

<151> 16-08-2012

35 <160> 2

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

40 <210> 1

<211> 327

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

45 <400> 1

Met	Gly	Phe	Trp	Ile	Leu	Ala	Ile	Leu	Thr	Ile	Leu	Met	Tyr	Ser	Thr
1				5					10					15	
Ala	Ala	Lys	Phe	Ser	Lys	Gln	Ser	Trp	Gly	Leu	Glu	Asn	Glu	Ala	Leu
			20					25					30		
Ile	Val	Arg	Cys	Pro	Arg	Gln	Gly	Lys	Pro	Ser	Tyr	Thr	Val	Asp	Trp
		35					40					45			
Tyr	Tyr	Ser	Gln	Thr	Asn	Lys	Ser	Ile	Pro	Thr	Glu	Arg	Asn	Arg	Val
	50				55						60				
Phe	Ala	Ser	Gly	Gln	Leu	Leu	Lys	Phe	Leu	Pro	Ala	Ala	Val	Ala	Asp
65					70					75					80
Ser	Gly	Ile	Tyr	Thr	Cys	Ile	Val	Arg	Ser	Pro	Thr	Phe	Asn	Arg	Thr
				85					90					95	
Gly	Tyr	Ala	Asn	Val	Thr	Ile	Tyr	Lys	Lys	Gln	Ser	Asp	Cys	Asn	Val
			100					105					110		
Pro	Asp	Tyr	Leu	Met	Tyr	Ser	Thr	Val	Ser	Gly	Ser	Glu	Lys	Asn	Ser
		115					120					125			
Lys	Ile	Tyr	Cys	Pro	Thr	Ile	Asp	Leu	Tyr	Asn	Trp	Thr	Ala	Pro	Leu
	130					135					140				
Glu	Trp	Phe	Lys	Asn	Cys	Gln	Ala	Leu	Gln	Gly	Ser	Arg	Tyr	Arg	Ala
145				150						155					160
His	Lys	Ser	Phe	Leu	Val	Ile	Asp	Asn	Val	Met	Thr	Glu	Asp	Ala	Gly
			165						170					175	
Asp	Tyr	Thr	Cys	Lys	Phe	Ile	His	Asn	Glu	Asn	Gly	Ala	Asn	Tyr	Ser
			180					185					190		
Val	Thr	Ala	Thr	Arg	Ser	Phe	Thr	Val	Lys	Asp	Glu	Gln	Gly	Phe	Ser
		195					200					205			
Leu	Phe	Pro	Val	Ile	Gly	Ala	Pro	Ala	Gln	Asn	Glu	Ile	Lys	Glu	Val
	210					215					220				
Glu	Ile	Gly	Lys	Asn	Ala	Asn	Leu	Thr	Cys	Ser	Ala	Cys	Phe	Gly	Lys
225				230						235					240
Gly	Thr	Gln	Phe	Leu	Ala	Ala	Val	Leu	Trp	Gln	Leu	Asn	Gly	Thr	Lys
			245						250					255	
Ile	Thr	Asp	Phe	Gly	Glu	Pro	Arg	Ile	Gln	Gln	Glu	Glu	Gly	Gln	Asn
			260					265					270		
Gln	Ser	Phe	Ser	Asn	Gly	Leu	Ala	Cys	Leu	Asp	Met	Val	Leu	Arg	Ile
		275					280					285			
Ala	Asp	Val	Lys	Glu	Glu	Asp	Leu	Leu	Leu	Gln	Tyr	Asp	Cys	Leu	Ala
	290					295					300				
Leu	Asn	Leu	His	Gly	Leu	Arg	Arg	His	Thr	Val	Arg	Leu	Ser	Arg	Lys
305					310					315					320

Asn Pro Ser Lys Glu Cys Phe
325

<210> 2
 <211> 2542
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

gaggagggac ctacaaagac tggaaactat tcttagctcc gtcactgact ccaagttcat 60
ccoctctgtc tttcagtttg gttgagatat aggtactct tcccaactca gtcttgaaga 120
gtatcaccaa ctgcctcatg tgtggtgacc ttcactgtcg tatgccagtg actcatctgg 180
agtaatctca acaacgagtt accaatactt gctcttgatt gataaacaga atggggtttt 240
ggatcttagc aattctcaca attctcatgt attccacagc agcaaagttt agtaaacaat 300
catggggcct ggaaaatgag gctttaattg taagatgtoc tagacaagga aaacctagtt 360
acaccgtgga ttggtattac tcacaaacaa acaaaagtat tccactcag gaaagaaatc 420
gtgtgtttgc ctcaggccaa cttctgaagt ttctaccagc tgcagttgct gattctggta 480
tttataoctg tattgtcaga agtcccacat tcaataggac tggatatgog aatgtcacca 540
tatataaaaa acaatcagat tgcaatgttc cagattattt gatgtattca acagtatctg 600
gatcagaaaa aaattccaaa atttattgtc ctaccattga cctctacaac tggacagcag 660
ctcttgagtg gtttaagaat tgtcaggctc ttcaaggatc aaggtagagg ggcacagaat 720
catttttggg cattgataat gtgatgactg aggacgcagg tgattacacc tgtaaattta 780
tacacaatga aatggagcc aattatagtg tgacggcgac caggtccttc acggtcaagg 840
atgagcaagg cttttctctg tttocagtaa tcggagcccc tgcacaaaat gaaataaagg 900
aagtggaaat tggaaaaaac gcaaacctaa cttgctctgc ttgttttggg aaaggcactc 960
agttcttggc tgccgtcctg tggcagctta atggaacaaa aattacagac tttggtgaa 1020
caagaattca acaagaggaa gggcaaaatc aaagttttag caatgggctg gcttgtctag 1080
acatggtttt aagaatagct gacgtgaagg aagaggattt attgctgcag tacgactgtc 1140
tggccctgaa tttgcatggc ttgagaaggc acaccgtaag actaagtagg aaaaatccaa 1200
gtaaggagtg tttctgagac tttgatcacc tgaactttct ctagcaagtg taagcagaat 1260
ggagtgtggt tccaagagat ccatcaagac aatgggaatg gcctgtgcca taaaatgtgc 1320
ttctcttctt cgggatgttg tttgctgtct gatctttgta gactgttctt gtttctgagg 1380
agcttctctg ctgcttaaat tgttctctct ccccaactcc ctctatcgt tggtttctct 1440
agaacactca gctgcttctt tggctatcct tgttttctaa ctttatgaac tccctctgtg 1500
tcactgtatg tgaaaggaaa tgcaccaaca accgtaaaact gaacgtgttc ttttgtgctc 1560
ttttataact tgcattacat gttgtaagca tggctcgttc tatacotttt tctggtcata 1620
atgaacactc attttgttag cgagggtggt aaagtgaaca aaaaggggaa gtatcaaact 1680
actgccattt cagtgagaaa atcctaggtg ctactttata ataagacatt tgttaggcca 1740
ttcttgcatg gatataaaga aatacctgag actgggtgat ttatatgaaa agaggttaa 1800
ttggtcaca gttctgcagg ctgtatggga agcatggcgg catctgcttc tggggacacc 1860
tcaggagctt tactcatggc agaaggcaaa gcaaaggcag gcaottcaca cagtaaaagc 1920
aggagcgaga gagaggtgcc aactgaaac agccagatct catgagaagt cactcactat 1980
tgcaaggaca gcatcaaaga gatggtgcta aaccattcat gatgaactca ccccatgat 2040
ccaatcacct cccaccagge tccacctga atactgggga ttaccattca gcatgagatt 2100
tgggcaggaa cacagaccca aaccatacca cacacattat cattgttaa ctttgtaaag 2160
tatttaaggt acatggaaca cacgggaagt ctggtagctc agcccatttc tttattgcat 2220
ctgttattca ccatgtaatt caggtaccac gtattccagg gagectttct tggccctcag 2280
tttgagatg acacacttct caagtactct tgtagcatoc tgtttgtatc atagcactgg 2340
tcacattgcc ttacctaat ctgtttgaca gtctgtcaa cacgaotgca agctccatga 2400
gggcagggac atcatctctt ccatcttgg gtccttagtg caataoctgg cagctagcca 2460
gtgctcagct aaatatttgt tgactgaata aatgaatgca caacccaaaa aaaaaaaaaa 2520
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2542

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de evaluación del riesgo de desarrollar hipertensión en un sujeto sano que no tiene hipertensión, comprendiendo el procedimiento:
 - 5 la determinación de un nivel de la ST2 soluble en una muestra biológica de un sujeto;
 - la comparación del nivel de la ST2 soluble de la muestra biológica con un nivel de referencia de la ST2 soluble; y
 - la identificación de que un sujeto que tiene un nivel elevado de la ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble tiene un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión, o la identificación de que un sujeto que tiene un bajo nivel reducido de la ST2 soluble en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia de la ST2 soluble tiene un riesgo reducido de desarrollar hipertensión.
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el nivel de referencia de la ST2 soluble es un nivel de la ST2 soluble en un sujeto sano que tiene un bajo riesgo de desarrollar hipertensión.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el riesgo de desarrollar hipertensión es el riesgo de desarrollar hipertensión a tres años.
- 15 4. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente:
 - 20 la determinación del nivel de uno o más biomarcadores adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en: el péptido natriurético atrial (ANP), el proANP, el (NT)-proANP N-terminal, el péptido natriurético cerebral (BNP), el proBNP, el NT-proBNP, la troponina cardiaca I, la proteína C reactiva, la creatinina y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) en la muestra biológica;
 - la comparación del nivel del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica con un nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales; y la identificación de que un sujeto que tiene un nivel elevado del uno o más biomarcadores adicionales en la muestra biológica en comparación con el nivel de referencia del uno o más biomarcadores adicionales tiene un aumento en el riesgo de desarrollar hipertensión.
- 25 5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el uno o más biomarcadores adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en el BNP, el proBNP y el NT-proBNP.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la muestra biológica comprende sangre, suero o plasma.
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el sujeto es un ser humano.