

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 269**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2014 PCT/EP2014/055790**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14154606**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2014 E 14714628 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 2978859**

54 Título: **Marcadores genéticos para predecir el grado de respuesta al tratamiento**

30 Prioridad:

27.03.2013 EP 13161386

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

08.10.2018

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DUBÉ, MARIE-PIERRE;
NIESOR, ERIC J.;
TARDIF, JEAN-CLAUDE y
UPMANYU, RUCHI**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 685 269 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

Marcadores genéticos para predecir el grado de respuesta al tratamiento

5 El campo de la invención se refiere al tratamiento o profilaxis de un sujeto con trastorno cardiovascular.

Aunque hace 20 años, el enfoque adoptado que dio lugar a formidables fármacos “superventas” era el de un tratamiento para todo, actualmente, con la secuenciación del genoma humano y los avances en las tecnologías de perfiles moleculares, los enfoques con respecto al desarrollo de fármacos están adoptando un enfoque más
10 estratificado o personalizado. Estos avances permiten cada vez más la clasificación de los individuos en subpoblaciones que presentan un riesgo de padecer una enfermedad específica, responden a un tratamiento específico, no responden a un tratamiento específico o presentan un riesgo alto de padecer un acontecimiento adverso cuando se tratan. Como tales, se pueden usar pruebas genéticas para informar sobre el diagnóstico, el pronóstico y la selección del tratamiento. Numerosos estudios han demostrado una relación entre el genotipo y la
15 respuesta a los tratamientos farmacéuticos. Este enfoque se ha aceptado ampliamente durante los últimos años, particularmente en oncología, donde se han desarrollado con éxito numerosos enfoques de medicina personalizada y han proporcionado una gran mejora en los resultados clínicos.

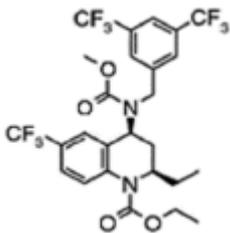
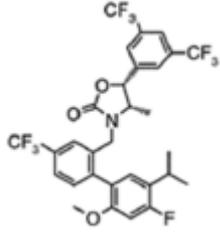
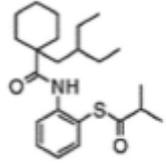
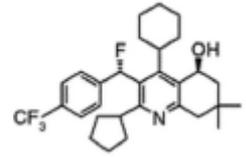
En los trastornos cardiovasculares, la estratificación de la población por genotipo para una intervención terapéutica específica ha estado limitada. Uno de los objetivos de la presente invención es demostrar que la población que
20 padece trastornos cardiovasculares se puede comportar de manera diferente y, en consecuencia, puede responder de manera diferente a un tratamiento específico. La reducción de las LDL es una estrategia terapéutica importante en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. De hecho, los fármacos a base de estatinas, que reducen las LDL, tales como Crestor, Lipitor, Pravachol y Zocar, se usan ampliamente y están entre los fármacos más recetados. Durante algún tiempo, también se ha aceptado, en general, que incrementar las HDL también podría
25 ser terapéutico en la enfermedad cardiovascular. Se han desarrollado varios fármacos, fármacos que elevan las HDL, incluyendo: niacina y los inhibidores de la CETP, tales como torcetrapib, anacetrapib, evacetrapib y dalcetrapib.

La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), también llamada proteína de transferencia de lípidos en plasma, es una glucoproteína hidrófoba que se sintetiza en varios tejidos, pero principalmente en el hígado. La CETP promueve la transferencia bidireccional de los ésteres de colesterol y triglicéridos entre todas las partículas de lipoproteínas plasmáticas. La primera evidencia del efecto de la actividad de CETP sobre las lipoproteínas plasmáticas se proporcionó mediante observaciones en personas con déficits genéticos de CETP. La primera
30 mutación de CETP se identificó en Japón en 1989 como una causa del C-HDL marcadamente aumentado. Desde entonces, se han identificado diez mutaciones asociadas con el déficit de CETP en asiáticos y una en personas de raza blanca. En Japón se descubrió que un 57 % de los sujetos con concentraciones de C-HDL > 100 mg/dl tienen mutaciones del gen CETP. Además, un 37 % de los japoneses con concentraciones de C-HDL entre 75-100 mg/dl tienen mutaciones del gen CETP. Posteriormente, los estudios de animales tratados con un anticuerpo anti-CETP mostraron que la inhibición de CETP dio como resultado un incremento sustancial de la concentración de C-HDL. De manera consistente con estas observaciones en conejos y enfermos deficiarios en CETP tratados con un anticuerpo anti-CETP, desde entonces se ha descubierto que el tratamiento de seres humanos con fármacos
40 inhibidores de CETP incrementa la concentración del colesterol de las HDL y apoA-I (la apolipoproteína principal en las HDL). Numerosos estudios epidemiológicos han correlacionado los efectos de las variaciones en la actividad de CETP con un riesgo de cardiopatía coronaria, incluyendo los estudios de mutaciones humanas (Hirano, K.I. Yamishita, S. y Matsuzawa Y. (2000) Curr. Opin. Lipido. 11(4), 389-396).

La aterosclerosis y sus consecuencias clínicas, incluyendo cardiopatía coronaria (CC), apoplejía y vasculopatía periférica, representan una enorme carga para los sistemas sanitarios a nivel internacional. Los fármacos que
50 inhiben la CETP (inhibidores de CETP) han estado en desarrollo durante algún tiempo con la expectación de que sean útiles para tratar o prevenir la aterosclerosis. Una serie de clases de fármacos inhibidores de CETP ha demostrado que incrementa las HDL, disminuye las LDL en seres humanos y tiene efectos terapéuticos para tratar la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular, incluyendo dalcetrapib, torcetrapib, anacetrapib, evacetrapib, BAY 60-5521 y otros (tabla 1).

55

Tabla 1: Visión general de los fármacos inhibidores de CETP principales y estado clínico

Estructura	Compuesto	Fase clínica
	Torcetrapib	Fase III, interrumpida en 2006
	Anacetrapib	Fase III
	Dalcetrapib	Ensayo de fase III, suspendido en mayo de 2012
	BAY 60-5521	Fase I

Sin embargo, existe evidencia de que estos fármacos puedan no ser seguros y eficaces en todos los enfermos. El ensayo clínico para torcetrapib se finalizó en la fase III debido a la incidencia de mortalidad en enfermos a los que se les administró de manera concurrente torcetrapib y atorvastatina en comparación con los enfermos tratados con atorvastatina sola. El ensayo clínico para dalcetrapib también se suspendió en la fase III, en este caso debido a la falta de eficacia en relación con las estatinas solas. Todavía se están buscando inhibidores adicionales de CETP en ensayos clínicos y en desarrollo en etapas más tempranas. En las estrategias de tratamiento generales que usan inhibidores de CETP que proporcionan una mejor eficacia, los efectos inespecíficos reducidos serían clínicamente beneficiosos. Existe una necesidad de obtener biomarcadores, procedimientos y enfoques para predecir la respuesta a los inhibidores de CETP y evaluar el riesgo de padecer acontecimientos adversos asociados con la administración de los inhibidores de CETP.

Los inhibidores de CETP son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de aterosclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión y complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia.

Los ensayos clínicos han demostrado que la respuesta de los enfermos al tratamiento con productos farmacéuticos es, a menudo, heterogénea. Existe una necesidad apremiante de mejorar el desarrollo de fármacos, el desarrollo clínico y el impacto terapéutico de los fármacos para individuos o subpoblaciones de enfermos. Se pueden usar SNP para identificar a los enfermos más adecuados para el tratamiento con agentes farmacéuticos particulares (esto se llama, a menudo, "farmacogenómica"). De manera similar, se pueden usar SNP para excluir a los enfermos de determinado tratamiento debido a la probabilidad incrementada de los enfermos de desarrollar efectos secundarios tóxicos o a su probabilidad de no responder al tratamiento. También se puede usar la

farmacogenómica en la investigación farmacéutica para contribuir al procedimiento de desarrollo y selección de fármacos. Linder *et al.*, *Clinical Chemistry* 43:254 (1997); Marshall, *Nature Biotechnology* 15: 1249 (1997); solicitud de patente internacional WO 97/40462, Spectra Biomedical; y Schafer *et al.*, *Nature Biotechnology* 16:3 (1998).

5 El ensayo de morbimortalidad con dalcetrapib (dal-OUTCOMES) fue un estudio con enmascaramiento doble, aleatorizado, controlado con placebo, con grupos paralelos y multicéntrico en enfermos con CC estables hospitalizados recientemente por síndrome coronario agudo (SCA). El estudio se realizó para someter a prueba la hipótesis de que la inhibición de CETP reducirá el riesgo de padecer acontecimientos cardiovasculares recidivantes en enfermos con SCA reciente elevando las concentraciones de C-HDL a través de la inhibición de CETP. Los enfermos idóneos participaron en un periodo de preinclusión con placebo con enmascaramiento único de aproximadamente 4 a 6 semanas para permitir que los enfermos se estabilizaran y para terminar los procedimientos de revascularización planificados. Al final del periodo de preinclusión, se aleatorizaron los enfermos idóneos en condición estable en una proporción 1:1 con respecto a 600 mg de dalcetrapib o placebo bajo atención médica basada en la evidencia para el SCA. Dalcetrapib es un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Se ha demostrado que induce disminuciones relacionadas con la dosis de la actividad de CETP e incrementos de las concentraciones de C-HDL en varias especies animales y en seres humanos. La disminución de la actividad de CETP, a través de diferentes enfoques, ha demostrado efectos antiateroescleróticos en varios modelos animales. Se suspendió el ensayo en mayo de 2012 por el CVDS por razones de inutilidad. El estudio dal-OUTCOMES dio como resultado observaciones no esperadas relacionadas con la progresión de la enfermedad cardiovascular. A pesar de un marcado incremento del C-HDL, los enfermos en tratamiento no mostraron una reducción significativa de los acontecimientos cardiovasculares y el estudio se finalizó.

Tras la finalización del estudio dal-OUTCOMES, se planteó la hipótesis de que un subgrupo de los enfermos en estudio respondiera de manera diferente a dalcetrapib y que dalcetrapib pudiera estar teniendo un efecto terapéutico significativo en una subpoblación de enfermos. Se realizó un estudio farmacogenómico de la población del estudio dal-OUTCOMES para estudiar la variación interindividual de la respuesta a dalcetrapib y para identificar marcadores genéticos para la predicción de la respuesta terapéutica a dalcetrapib u otros inhibidores de CETP, para la estratificación de los enfermos y para la selección del tratamiento.

30 La presente invención proporciona procedimientos de genotipado, reactivos y composiciones para seleccionar individuos que se pueden beneficiar del tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, con un inhibidor/modulador de CETP, en particular, en los que los individuos tienen un trastorno cardiovascular. La invención también proporciona procedimientos de tratamiento de enfermos con un trastorno cardiovascular que comprenden el genotipado y la selección de enfermos que se beneficiarán del tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, con un inhibidor/modulador de CETP. Sorprendentemente, el estudio farmacogenómico de la cohorte de enfermos para dal-OUTCOMES descubrió polimorfismos mononucleotídicos (SNP), marcadores genéticos, asociados con la respuesta de un individuo a dalcetrapib y útiles para predecir la respuesta terapéutica a un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL (en particular, un inhibidor/modulador de CETP) y en el tratamiento de enfermos con un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL (en particular, un inhibidor/modulador de CETP).

Los marcadores genéticos detectados en los procedimientos de genotipado de la invención incluyen: los 15 SNP que aparecen en el gen adenilato-ciclasa de tipo 9 (ADCY9) en el cromosoma 16, rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119 y rs13337675, en particular, rs1967309, que se asocia fuertemente ($p=4,11 \cdot 10^{-8}$) con la respuesta a un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP.

Otros marcadores genéticos de la invención incluyen un SNP en el gen ADCY9 que está en desequilibrio de ligamiento con rs1967309 o bien proporciona una señal de asociación con $p < 0,05$ y puede proporcionar biomarcadores indirectos útiles de rs1967309. En un modo de realización, se detecta un biomarcador indirecto, que consiste en un SNP hereditario en desequilibrio de ligamiento con rs1967309, y se deduce el genotipo de rs1967309.

55 La presente invención se refiere a procedimientos de genotipado y tratamiento de enfermos con fármacos que elevan las HDL, en particular, un inhibidor de CETP. Tres genotipos en rs1967309 son predictivos de la respuesta de un individuo a un fármaco que eleve las HDL, en particular, un inhibidor de CETP: AA, AG y GG. De estos, el genotipo AA se asocia con una respuesta terapéutica mejorada en enfermos tratados con un fármaco que eleve las HDL, el genotipo AG se asocia con una respuesta parcial y el genotipo GG se asocia con una falta de respuesta (ausencia de respuesta). Para el propósito de la presente invención, los enfermos que tienen el genotipo AA se pueden beneficiar del tratamiento con un fármaco que eleva las HDL; los enfermos que tienen el genotipo AG se

5 pueden beneficiar del tratamiento con un fármaco que eleva las HDL y los enfermos que tienen el genotipo GG no se pueden beneficiar del tratamiento con un fármaco que eleva las HDL. Dos genotipos en rs1967309, AA y AG, indican una respuesta terapéutica a un inhibidor de CETP, en particular, dalcetrapib, en enfermos con trastorno cardiovascular. En particular, el genotipo AA para rs1967309 es indicativo de una mayor respuesta terapéutica a un inhibidor de CETP, en particular, dalcetrapib, en enfermos con trastorno cardiovascular.

10 La presente invención se refiere a moléculas de ácido nucleico que contienen polimorfismos o variantes génicas, proteínas variantes codificadas por estas moléculas de ácido nucleico, reactivos para detectar las moléculas de ácido nucleico polimórfico y procedimientos de uso de moléculas de ácido nucleico y proteínas, así como procedimientos de uso de reactivos para su detección (por ejemplo, cebadores y sondas para su uso en los procedimientos de genotipado de la invención).

15 En un modo de realización, la invención proporciona: procedimientos de detección de las variantes génicas de la invención y reactivos de detección, tales como sondas o cebadores, para su uso en estos procedimientos.

20 La invención proporciona específicamente marcadores genéticos asociados con una respuesta terapéutica a un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP, y moléculas de ácido nucleico sintético (incluyendo moléculas de ADN y ARN) que contienen las variantes génicas de la invención. La invención proporciona además proteínas variantes codificadas por moléculas de ácido nucleico que contienen dichas variantes génicas, anticuerpos para las proteínas variantes codificadas, sistemas de almacenamiento de datos y basados en ordenador que contienen la variante génica novedosa o información sobre SNP, procedimientos de detección de estos SNP en una muestra de prueba, procedimientos de identificación de individuos que responden terapéuticamente cuando se les administra un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP, basándose en la presencia o ausencia de una o más de las variantes génicas de la invención o la detección de uno o más productos variantes codificados (por ejemplo, transcritos de ARNm variante o proteínas variantes), y procedimientos de tratamiento de individuos con una enfermedad cardiovascular que tienen una o más de las variantes génicas de la invención.

30 Los modos de realización ejemplares de la presente invención proporcionan además procedimientos para seleccionar o formular un tratamiento (por ejemplo, procedimientos para determinar si se administra o no un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL, en particular, un tratamiento con un inhibidor/modulador de CETP a un individuo).

35 Diversos modos de realización de la presente invención también proporcionan procedimientos para seleccionar individuos a los que se les pueda administrar terapéuticamente un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL (en particular, un inhibidor/modulador de CETP) basándose en el genotipo del individuo, y procedimientos para seleccionar individuos para su participación en un ensayo clínico de un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL (en particular, un inhibidor/modulador de CETP) basándose en los genotipos de los individuos (por ejemplo, seleccionando individuos para que participen en el ensayo que lo más probable es que respondan positivamente y/o excluyendo individuos del ensayo que es improbable que respondan positivamente al tratamiento basándose en su(s) genotipo(s), en particular, siendo su genotipo AA en rs1967309, o seleccionando individuos que es improbable que respondan positivamente para su participación en un ensayo clínico de un fármaco alternativo que les pueda beneficiar.

45 Las moléculas de ácido nucleico de la invención se pueden insertar en un vector de expresión para producir una proteína variante en una célula huésped. Por tanto, la presente invención también proporciona un vector que comprende una molécula de ácido nucleico que contiene SNP de la invención, células huésped genomanipuladas que contienen el vector, y procedimientos para expresar una proteína variante recombinante usando dichas células huésped. En otro modo de realización específico, se pueden usar las células huésped, las moléculas de ácido nucleico que contiene SNP y/o las proteínas variantes como dianas en un procedimiento para cribar o identificar agentes terapéuticos que sean agentes que eleven las HDL o que imiten a las HDL (en particular, un inhibidor/modulador de CETP).

55 Los SNP ejemplares de ADCY9 que se pueden determinar/evaluar en el procedimiento proporcionado en el presente documento para la identificación de una respuesta mejorada a dalcetrapib son aquellos donde la mutación da como resultado un cambio en la secuencia de nucleótidos en la posición 4.062.592 y 4.065.583 (ensamblaje genómico GRCh37.p5), también conocidos como polimorfismos mononucleotídicos con los identificadores rs12595857 y rs1967309, respectivamente, como se muestra en la SEQ. ID. NO.1 y 2.

La presente invención se basa en la identificación de polimorfismos genéticos que son predictivos de una probabilidad incrementada de que el tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP, beneficie a enfermos con trastornos cardiovasculares.

5 **Figura 1:** Los SNP rs1967309 y rs12595857 de la invención se asocian fuertemente con una reducción de los acontecimientos cardiovasculares (acontecimiento mixto primario o revascularización coronaria imprevista) en enfermos tratados con el inhibidor de CETP dalcetrapib. Las figuras muestran los resultados de un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) con muestras de la rama de tratamiento del estudio dal-OUTCOMES. El panel A muestra un diagrama de Manhattan para la regresión logística con una fuerte señal en la región del gen ADCY9 en el cromosoma 16. Cada punto representa un valor de p para la comparación de participantes que experimentaron acontecimientos cardiovasculares durante el tratamiento frente a aquellos que no y se ajustaron por sexo y 5 componentes principales para la ascendencia genética. El panel B muestra los valores de p para polimorfismos mononucleotídicos (SNP) en la región de ADCY9. Existe una fuerte asociación entre los acontecimientos cardiovasculares durante el tratamiento y el SNP rs1967309, y el SNP rs12595857 vecino, que está en desequilibrio de ligamiento con rs1967309. El eje x muestra la posición del SNP en el cromosoma 16 (ensamblaje GRCh37.p5 del National Center for Biotechnology Information). El eje y de la izquierda muestra el \log_{10} negativo de los valores de p para la comparación entre los acontecimientos cardiovasculares frente a ningún acontecimiento, como se describe en el panel A. El eje y de la derecha muestra la tasa de recombinación en el cromosoma 16. Los rombos muestran el grado de desequilibrio de ligamiento (DL) en las muestras como se estima a partir de las muestras de CEU de referencia de HapMap.

20 **Figura 2:** Frecuencia de acontecimientos cardiovasculares (acontecimiento mixto primario o revascularización coronaria imprevista según dal-OUTCOMES) en la finalización del estudio en las ramas de tratamiento con dalcetrapib y placebo por separado y en los genotipos rs1967309 en el gen ADCY9. Los porcentajes de acontecimientos se informan con un IC de un 95 %.

25 **Figura 3:** Incidencia acumulada de acontecimientos cardiovasculares (acontecimiento mixto primario o revascularización coronaria imprevista según dal-OUTCOMES) para la rama de tratamiento con dalcetrapib y la rama con placebo por separado y estratificada por los tres genotipos en el SNP rs1967309 en el gen ADCY9 (GG, AG, AA).

30 **Figura 4:** Muestra cambios en las concentraciones de lípidos de acuerdo con el genotipo durante los 24 meses de tratamiento. Panel A. Media \pm DE (mg/dl) del cambio de los valores de lípidos desde el punto de referencia hasta 1 mes por grupos de genotipos del SNP rs1967309 en ADCY9 para la rama de tratamiento con dalcetrapib. Se muestran los valores de p para estadísticas univariantes entre el cambio de lípidos y genotipos. Panel B. Media \pm IC de un 95 % para valores absolutos de colesterol de las LDL durante el periodo de seguimiento del ensayo dal-OUTCOMES para enfermos en la rama de tratamiento. Valor de p para el modelo de regresión mixta multivariante.

35 **Figura 5:** Diagrama de EMD que muestra las dos primeras dimensiones (C1, C2) de 76.854 SNP para 6297 individuos del estudio genético de dal-Outcomes y 83 fundadores de CEU, 186 de JPT-CHB y 88 fundadores de YRI del conjunto de datos 1000 Genomes.

40 **Figura 6:** Diagrama de la varianza acumulada explicada mediante los primeros diez componentes del análisis de los componentes principales de 76.854 SNP para 6297 individuos del estudio genético de dal-Outcomes y 83 fundadores de CEU, 186 de JPT-CHB y 88 fundadores de YRI del conjunto de datos 1000 Genomes.

45 **Figura 7:** Diagrama cuantil-cuantil (CC) de $-\log_{10}$ de los valores de p observados frente a la expectativa bajo nulidad para la asociación del genoma completo de SNP con $MAF \geq 0,05$. La región sombreada es la franja de concentración de un 95 % formada calculando los percentiles 2,5 y 97,5 de la distribución bajo la hipótesis de nulidad. Los puntos representan los valores de p ordenados de la regresión logística en PLINK para la comparación de participantes en dal-Outcomes en la rama de tratamiento que experimentaron acontecimientos cardiovasculares durante el tratamiento frente a aquellos que no y se ajustaron por sexo y 5 componentes principales para la ascendencia genética.

50 **Figura 8:** Diagrama de calor que muestra el patrón de desequilibrio de ligamiento (r^2) en el gen ADCY9 alrededor del SNP rs1967309 asociado fuertemente. Los bloques 6, 7, 8 y 9 muestran una región que está en desequilibrio de ligamiento alto con rs1967309 que se extiende desde la posición cr16: 4049365 a la cr16: 4077178 (ensamblaje GRCh37/hg19) desde el SNP rs12935810 al SNP rs13337675.

55 Se divulgan diversas características y modos de realización de la presente invención en el presente documento, sin embargo, otras características de la invención, modificaciones y equivalentes serán evidentes para un experto

en la técnica pertinente, basándose en las enseñanzas proporcionadas. La invención descrita no se limita a los ejemplos y modos de realización proporcionados, diversos equivalentes alternativos se apreciarán por los expertos en la técnica. Como se usa en el presente documento, las formas en singular “un”, “una” y “el/la” incluyen el plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por ejemplo, “una” célula también incluirá “células”.

5

Un “alelo” se define como una cualquiera o más formas alternativas de un gen dado. En una célula u organismo diploide, los miembros de un par alélico (es decir, los dos alelos de un gen dado) ocupan posiciones (locus) correspondientes en un par de cromosomas homólogos y, si estos alelos son genéticamente idénticos, se dice que la célula u organismo es “homocigótico”, pero si son genéticamente diferentes, se dice que la célula u organismo es “heterocigótico” con respecto al gen particular.

10

Un “gen” es una secuencia ordenada de nucleótidos localizados en una posición particular en un cromosoma particular que codifica un producto funcional específico y puede incluir secuencias no traducidas y no transcritas en la proximidad de las regiones codificantes. Dichas secuencias no codificantes pueden contener secuencias reguladoras necesarias para la transcripción y la traducción de la secuencia o intrones, etc., o todavía pueden tener cualquier función que se les atribuya más allá de la aparición del SNP de interés.

15

“Genotipado” se refiere a la determinación de la información genética que tiene un individuo en una o más posiciones en el genoma. Por ejemplo, el genotipado puede comprender la determinación de qué alelo o alelos tiene un individuo para un único SNP o la determinación de qué alelo o alelos tiene un individuo para una pluralidad de SNP. Por ejemplo, en rs1967309, los nucleótidos pueden ser una A en algunos individuos y una G en otros individuos. Los individuos que tienen una A en la posición tienen el alelo A y los que tienen una G tienen el alelo G. En un organismo diploide, el individuo tendrá dos copias de la secuencia que contiene la posición polimórfica, de modo que el individuo puede tener un alelo A y un alelo G o, de forma alternativa, dos copias de los alelos A o dos copias del alelo G. Los individuos que tienen dos copias del alelo G son homocigóticos para el alelo G, los individuos que tienen dos copias del alelo A son homocigóticos para el alelo A y los individuos que tienen una copia de cada alelo son heterocigóticos. Los alelos se denominan, a menudo, el alelo A, a menudo, el alelo mayoritario, y el alelo B, a menudo, el alelo minoritario. Los genotipos pueden ser AA (homocigótico para A), BB (homocigótico para B) o AB (heterocigótico). Los procedimientos de genotipado proporcionan, en general, la identificación de la muestra como AA, BB o AB.

20

25

30

El término “que comprende” pretende significar que las composiciones y procedimientos incluyen los elementos enumerados, pero no excluyen otros.

35

“Agente que eleva las HDL o que imita a las HDL” se refiere a compuestos que incrementan las concentraciones de las HDL mediante uno cualquiera de los siguientes mecanismos: inhibición/modulación de CETP, agonismo de PPAR, agonismo de LXR, agonismo de HM74 (receptor de niacina), agonismo del receptor de la hormona tirotrópica, inhibidores de la lipasa y catabolismo de las HDL, inductores de ApoA1, compuestos que proporcionan al menos una de las actividades ateroprotectoras de las HDL, tales como compuestos que incrementarían la salida de los lípidos celulares (colesterol y/o fosfolípidos) y que tienen actividades antioxidantes y antiinflamatorias. En particular, el agente que imita a las HDL es ApoA1 y derivados de ApoA1 (tales como apoA1 Milano, ApoA1 Paris) y otros análogos, HDL reconstituídas que contienen ApoA1 y/o ApoAII y los lípidos apropiados, tales como fosfolípidos, ApoE, derivados, análogos y peptidomiméticos de lipoproteínas anfipáticas. Los ejemplos de “agente que eleva las HDL o que imita a las HDL” son niacina, fibratos, glitazona, dalcetrapib, anacetrapib, evacetrapib, DEZ-001 (anteriormente conocido como TA-8995) (Mitsubishi Tanabe Pharma), ATH-03 (Affris), DRL-17822 (Dr. Reddy’s), DLBS-1449 (Dexa Medica), RVX-208 (Resverlogix), CSL-112 (Cis Behring), CER-001 (Cerenis), ApoA1-Milano (Medicine Company). Los ejemplos particulares de “agente que eleva las HDL o que imita a las HDL” son niacina, fibratos, glitazona, dalcetrapib, anacetrapib, evacetrapib, torcetrapib, preferentemente niacina, fibratos, glitazona, dalcetrapib, anacetrapib o evacetrapib. Más particularmente, el agente que eleva o que imita a las HDL se selecciona de un inhibidor/modulador de CETP. Los ejemplos de inhibidores/moduladores de CETP son dalcetrapib, anacetrapib, evacetrapib, DEZ-001 (anteriormente conocido como TA-8995) (Mitsubishi Tanabe Pharma), ATH-03 (Affris), DRL-17822 (Dr. Reddy’s), DLBS-1449 (Dexa Medica). Más particularmente, los ejemplos de inhibidores/moduladores de CETP son dalcetrapib, anacetrapib, evacetrapib y torcetrapib, preferentemente dalcetrapib, anacetrapib y evacetrapib. Lo más particularmente, el agente que eleva o que imita a las HDL de acuerdo con la invención se referirá a un inhibidor/modulador de CETP, especialmente cuando el inhibidor/modulador de CETP es dalcetrapib.

40

45

50

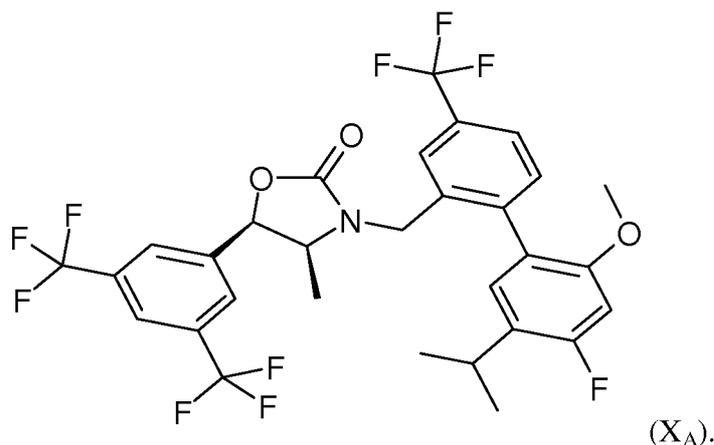
55

“Inhibidor/modulador de CETP” se refiere a un compuesto que disminuye la actividad de CETP (evaluada mediante ensayos de transferencia estándar) inhibiendo a CETP y/o induciendo cambios conformacionales del polipéptido CETP una vez unido al polipéptido CETP. Los cambios conformacionales en CETP del polipéptido CETP permiten que prosiga la actividad de CETP entre las partículas de HDL y se incremente su reciclado/renovación

60

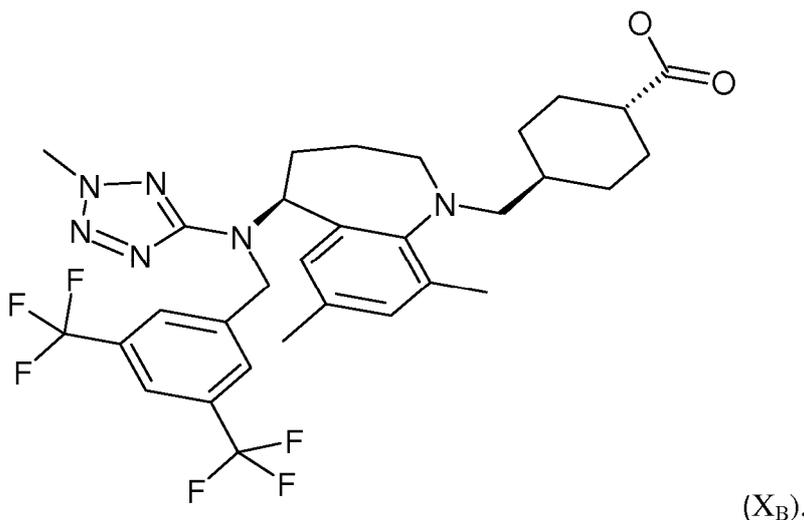
incrementando la producción de la formación de pre-beta HDL activas. Preferentemente, el inhibidor/modulador de CETP se refiere a todos los compuestos que se unirían a la cisteína 13 del polipéptido CETP. Más preferentemente, el "inhibidor/modulador de CETP" se selecciona de 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexilcarbonilamino]-fenilo], (2-mercapto-fenil)-amida del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico y/o disulfuro de bis[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexilcarbonilamino]fenilo]. Lo más preferentemente, el "inhibidor/modulador de CETP" es 2-metiltiopropionato de S-[2-[1-(2-etilbutil)ciclohexilcarbonilamino]-fenilo] como un profármaco o (2-mercapto-fenil)-amida del ácido 1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxílico como su metabolito activo.

"Anacetrapib" se refiere a ((4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(propan-2-il)-4-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona), también conocida como MK 0859, CAS875446-37-0 o un compuesto de fórmula (X_A).



Anacetrapib, así como los procedimientos de preparación y uso del compuesto, se describen en los documentos WO2006/014413, WO2006/014357, WO2007005572.

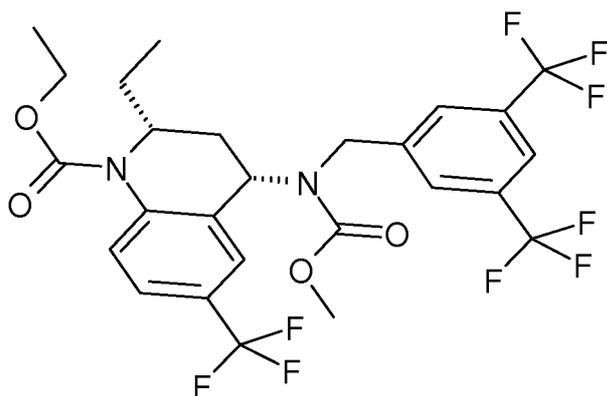
"Evacetrapib" se refiere a ácido trans-4-(((5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzacepin-1-il]metil)ciclohexanocarboxílico, también conocido como LY2484595, CAS 1186486-62-3 o un compuesto de fórmula (X_B)



Evacetrapib, así como los procedimientos de preparación y uso del compuesto, se describen en el documento WO2011002696.

"Torcetrapib" se refiere al éster etílico del ácido (2R,4S)-4-[(3,5-bistrifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico, también conocido como CP-529.414, CAS 262352-17-0 o un compuesto de fórmula (X_C)

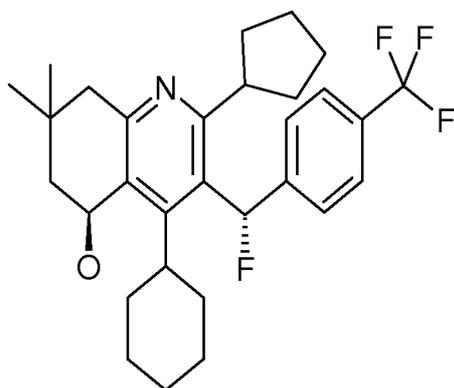
30

(X_C).

Torcetrapib, así como los procedimientos de preparación y uso del compuesto, se describen en los documentos WO0017164 o WO0140190.

5

"BAY 60-5521" se refiere a (5S)-4-ciclohexil-2-ciclopentil-3-[(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5,6,7,8-tetrahidro-7,7-dimetil-5-quinolinol, también conocido como CAS 893409-49-9 o un compuesto de fórmula (X_D)

(X_D).

10

BAY 60-5521, así como los procedimientos de preparación y uso del compuesto, se describen en el documento WO2006063828.

15

"Tratamiento" se refiere tanto al tratamiento terapéutico como profiláctico o a medidas preventivas. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen el trastorno, así como aquellos en los que se va a prevenir o retrasar el trastorno.

20

El término "polimorfismo", "sitio de polimorfismo", "sitio polimórfico" o "sitio de polimorfismo mononucleotídico" (sitio de SNP) o "polimorfismo mononucleotídico" se refiere a una localización en la secuencia de un gen que varía dentro de una población. Un polimorfismo es la aparición de dos o más formas de un gen o posición dentro de un gen "alélico", en una población, en frecuencias tales que la presencia de las formas más escasas no se pueda explicar mediante una mutación sola. Los sitios polimórficos preferentes tienen al menos dos alelos. La implicación es que los alelos polimórficos confieren cierta variabilidad en los fenotipos en el huésped. El polimorfismo puede aparecer tanto en las regiones codificantes como en la región no codificante de los genes. El polimorfismo puede aparecer en un sitio de un único nucleótido o puede implicar una inserción o una deleción. La localización de dicho polimorfismo se puede identificar mediante su posición del nucleótido en el gen, en el cromosoma o en el transcriptor mediante los aminoácidos que se altera mediante el polimorfismo nucleotídico. A los polimorfismos individuales también se les asignan identificadores únicos ("SNP de referencia", "refSNP" o "rs n.º") conocidos por un experto en la técnica y usados, por ejemplo, en la base de datos de polimorfismos mononucleotídicos (dbSNP) de variación de secuencia de nucleótidos disponible en la página web del NCBI.

30

Los términos "desequilibrio de ligamiento" o "en desequilibrio de ligamiento" o "DL" se refieren a la asociación no aleatoria de alelos en un grupo de individuos, en otras palabras, es la segregación preferente de una forma polimórfica particular con otra forma polimórfica en una localización cromosómica diferente con más frecuencia de

lo esperado por casualidad. Por oposición, se dice que los alelos que aparecen conjuntamente en las frecuencias esperadas están en “equilibrio de ligamiento”.

5 El prefijo “rs” se refiere a un SNP en la base de datos encontrada en la base de datos de SNP del NCBI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term>. Los números “rs” son la forma de ID de rsSNP según el NCBI.

10 El término “muestra” incluye cualquier muestra biológica tomada de un enfermo o individuo, incluyendo una célula, muestra de tejido o líquido corporal. Por ejemplo, una muestra puede incluir una muestra de piel, una muestra de células de la mejilla interior, saliva o glóbulos sanguíneos. Una muestra puede incluir, sin limitación, una única célula, múltiples células, fragmentos de células, una alícuota de un líquido corporal, sangre completa, trombocitos, suero, plasma, glóbulos rojos, glóbulos blancos, células endoteliales, piezas de biopsias tisulares, líquido sinovial y líquido linfático. En particular, “muestra” se refiere a los glóbulos sanguíneos.

15 El término “agentes terapéuticos” se refiere a agentes que pueden tratar o prevenir un trastorno cardiovascular. Como se usa en el presente documento, un agente “que puede tratar o prevenir un trastorno cardiovascular” se refiere a una molécula que puede tratar y/o prevenir un trastorno cardiovascular en seres humanos y/o en un modelo celular o animal de dicho trastorno cardiovascular.

20 Un “polimorfismo de respuesta mejorada”, “genotipo de respuesta mejorada” o “genotipo que responde” como se usa en el presente documento se refiere a una variante alélica o genotipo en uno o más sitios polimórficos dentro del gen ADCY9 como se describe en el presente documento (por ejemplo, rs1967309/AA) que predice que un sujeto responderá terapéuticamente y se beneficiará del tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL (lo que se puede medir mediante un número disminuido de acontecimientos cardiovasculares) en comparación con una variante alélica o genotipo o polimorfismo (por ejemplo, rs1967309/AG o rs1967309/GG) que predice que un sujeto responderá menos a la administración de un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL. La “respuesta reducida”, la “respuesta parcial”, la “ausencia de respuesta”, o la “falta de eficacia terapéutica” se pueden medir mediante un incremento relativo del número de acontecimientos cardiovasculares en relación con los sujetos que tengan un “genotipo de respuesta mejorada”. De forma alterna, la “respuesta mejorada”, el “enfermo que responde” o la “eficacia terapéutica” se pueden medir mediante una disminución relativa del número de acontecimientos cardiovasculares en relación con los sujetos que tengan polimorfismos asociados con la “ausencia de respuesta” o la “respuesta parcial” a un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL. En particular, rs12595857/GG, rs1967309/AA, rs111590482/AG, rs111590482/GG, rs11647828/GG, rs12935810/GG, rs17136707/GG, rs2239310/GG, rs2283497/AA, rs2531967/AA, rs3730119/AA, rs4786454/AA, rs74702385/GA, rs74702385/AA, rs8049452/GG, rs8061182/AA son genotipos de respuesta mejorada. Más particularmente, rs1967309/AA es un genotipo de respuesta mejorada.

40 “Acontecimientos cardiovasculares” como se usa en el presente documento se refiere a muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio (IM) no mortal, apoplejía no mortal de origen isquémico, hospitalización por angina de pecho inestable y revascularización coronaria.

45 “Oligonucleótidos” como se usa en el presente documento son ácidos nucleicos o polinucleótidos de longitud variable. Dichos oligonucleótidos pueden ser útiles como sondas, cebadores y en la fabricación de micromatrices (matrices) para la detección y/o amplificación de ácidos nucleicos específicos. Se pueden sintetizar dichas cadenas de ADN o ARN mediante la adición secuencial (5'-3' o 3'-5') de monómeros activados a una cadena creciente, que se puede unir a un soporte insoluble. En la técnica se conocen numerosos procedimientos para sintetizar oligonucleótidos para su uso individual posterior o como parte del soporte insoluble, por ejemplo, en matrices (BERNFELD MR. y ROTTMAN FM. *J. Biol. Chem.* (1967) 242(18):4134-43; SULSTON J. *et al.* *PNAS* (1968) 60(2):409-415; GILLAM S. *et al.* *Nucleic Acid Res.* (1975) 2(5):613-624; BONORA GM. *et al.* *Nucleic Acid Res.* (1990) 18(11):3155-9; LASHKARI DA. *et al.* *PNAS* (1995) 92(17):7912-5; MCGALLG. *et al.* *PNAS* (1996) 93(24):13555-60; ALBERT TJ. *et al.* *Nucleic Acid Res.* (2003) 31(7):e35; GAO X. *et al.* *Biopolymers* (2004) 73(5):579-96; y MOORCROFT MJ. *et al.* *Nucleic Acid Res.* (2005) 33(8):e75). En general, los oligonucleótidos se sintetizan a través de la adición por etapas de monómeros activados y protegidos en una variedad de condiciones dependiendo del procedimiento que se use. Posteriormente, se pueden eliminar los grupos protectores específicos para permitir un alargamiento adicional y, posteriormente, y una vez que se ha completado la síntesis, se pueden eliminar todos los grupos protectores y se pueden eliminar los oligonucleótidos de sus soportes sólidos para la purificación de las cadenas completas si así se desea.

60 El término “genotipo” se refiere a la constitución genética de un organismo, normalmente con respecto a un gen o a unos pocos genes o a una región de un gen pertinente para un contexto particular (es decir, los locus genéticos responsables de un fenotipo particular). En particular, la combinación específica de alelos en una posición dada en un gen, tal como, por ejemplo, los genotipos AA, AG o GG, que son genotipos posibles del SNP rs1967309.

Un “fenotipo” se define como los caracteres observables de un organismo. La tabla 1 muestra una correlación de genotipos para SNP en ADCY9 con valores que representan una indicación del grado de respuesta al tratamiento de trastornos cardiovasculares con un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL.

5

El término “biomarcador” como se usa en el presente documento se refiere a una secuencia característica de un alelo variante (sitio polimórfico, tal como un SNP) o alelo natural particular. El biomarcador también se refiere a un péptido o epítipo codificado por un alelo variante o natural particular.

10

El término “marcador indirecto” como se usa en el presente documento se refiere a una variante genética, incluyendo un SNP, que está presente en desequilibrio de ligamiento con un genotipo de respuesta mejorada de la invención, en particular, AA en rs1967309.

15

El término “marcador genético” como se usa en el presente documento se refiere a variantes de sitios polimórficos de un gen particular que se asocian con la respuesta a un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP. En particular, “marcador genético” como se usa en el presente documento se refiere a variantes de sitios polimórficos en el gen ADCY9 que se asocian con la respuesta a un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP.

20

En determinados procedimientos descritos en el presente documento, se usan uno o más biomarcadores para identificar o seleccionar individuos que se beneficiarán del tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP. Un biomarcador con SNP para su uso en la invención puede ser predictivo de una respuesta terapéutica (R) al tratamiento o bien de una ausencia de respuesta (SR) al tratamiento. La tabla 2 muestra los genotipos observados en la cohorte para dal-Outcomes, presentes en el sitio polimórfico rs1967309, que se pueden usar como un biomarcador para predecir la respuesta a dalcetrapib o agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, a otro inhibidor/modulador de CETP. Se puede usar cada genotipo mostrado en la tabla 2 o 3 solo o en combinación con genotipos en otros sitios polimórficos como un biomarcador para predecir la respuesta a un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, a un inhibidor/modulador de CETP).

25

Tabla 2: marcadores genéticos y respuesta predicha al tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL

SNP	Genotipo	Grado de respuesta al tratamiento
rs1967309	AA	R
rs1967309	AG	RP
rs1967309	GG	SR

30

R: con respuesta
 RP: con respuesta parcial
 SR: sin respuesta

35

Tabla 3: marcadores genéticos y respuesta predicha al tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL

SNP	Genotipo	Grado de respuesta al tratamiento
rs12595857	AA	SR
rs12595857	AG	RP
rs12595857	GG	R

40

R: con respuesta
 RP: con respuesta parcial
 SR: sin respuesta

Tabla 4: marcadores genéticos y respuesta predicha al tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL

SNP	Genotipo	Grado de respuesta al tratamiento
rs111590482	AA	SR
	AG	R
	GG	R
rs11647828	AA	SR
	AG	RP
	GG	R
rs12935810	GG	R
	GA	SR
	AA	SR
rs13337675	AA	SR
	AG	RP
	GG	RP
rs17136707	AA	SR
	AG	RP
	GG	R
rs2239310	AA	SR
	AG	RP
	GG	R
rs2283497	CC	SR
	CA	RP
	AA	R
rs2531967	GG	SR
	GA	RP
	AA	R
rs3730119	GG	SR
	GA	RP
	AA	R
rs4786454	GG	SR
	GA	RP
	AA	R
rs74702385	GG	SR
	GA	R
	AA	R
rs8049452	GG	R
	GA	RP
	AA	SR
rs8061182	AA	R
	AG	RP
	GG	SR

R: con respuesta
 RP: con respuesta parcial
 SR: sin respuesta

5

Tanto rs1967309 como rs12595857 se localizan en una región intrónica (no codificante) del gen ADCY9 en una región que es concordante con tener actividad reguladora sobre la expresión del gen ADCY9.

10

En determinados procedimientos descritos en el presente documento, los individuos que responderán terapéuticamente al tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, con un inhibidor/modulador de CETP, se identifican y seleccionan para su tratamiento usando los procedimientos de genotipado de la invención. En particular, los enfermos que tienen uno o más de los siguientes genotipos de respuesta mejorada se seleccionan para el tratamiento en los procedimientos de la invención: rs12595857/GG, rs1967309/AA, rs111590482/AG, rs111590482/GG, rs11647828/GG, rs12935810/GG, rs17136707/GG, rs2239310/GG, rs2283497/AA, rs2531967/AA, rs3730119/AA, rs4786454/AA, rs74702385/GA, rs74702385/AA, rs8049452/GG, rs8061182/AA. Más particularmente, los enfermos que tienen los genotipos rs12595857/GG o rs1967309/AA se seleccionan para su tratamiento en los procedimientos de la invención. Lo más particularmente, los enfermos que tienen los genotipos rs1967309/AA se seleccionan para su tratamiento en los procedimientos de la invención.

20

En otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento para identificar un sujeto que se beneficie de un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL, comprendiendo el procedimiento determinar un genotipo de dicho sujeto (por ejemplo, genotipando) en uno o más sitios polimórficos en el gen ADCY9.

5 En otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento para determinar un grado de respuesta de un individuo a un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor de CETP, comprendiendo el procedimiento determinar un genotipo de dicho sujeto (por ejemplo, genotipando) en uno o más de rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119, rs13337675, rs12920508, rs12599911, 10 rs2531971 o rs2238448, usando uno o más de los cebadores o sondas divulgados en el presente documento.

En otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento para determinar un grado de respuesta de un individuo a un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor de CETP, comprendiendo el procedimiento determinar un genotipo de dicho sujeto (por ejemplo, genotipando) en uno o más 15 de rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967 o rs3730119, rs13337675, usando uno o más de los cebadores o sondas divulgados en el presente documento.

En un modo de realización particular, la invención proporciona el procedimiento descrito en el presente documento, 20 en el que los sitios polimórficos comprenden uno o más de los siguientes sitios elegidos del grupo que consiste en: rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119, rs13337675, rs12920508, rs12599911, rs2531971 o rs2238448, particularmente en el que el sitio polimórfico se elige del grupo que consiste en rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, 25 rs3730119 y rs13337675, más particularmente en el que el sitio polimórfico es rs1967309 o rs12595857, más particularmente en el que el sitio polimórfico es rs1967309, en particular, en el que el genotipo correspondiente comprende AA.

En un modo de realización particular, la invención proporciona procedimientos de genotipado de uno o más sitios 30 polimórficos seleccionados del grupo que consiste en: rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119, rs13337675, rs12920508, rs12599911, rs2531971 o rs2238448, particularmente en los que el sitio polimórfico se elige del grupo que consiste en rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119 y rs13337675, más 35 particularmente en los que el sitio polimórfico es rs1967309 o rs12595857, más particularmente en los que el sitio polimórfico es rs1967309.

En un modo de realización particular, la invención proporciona un procedimiento en el que un sujeto que tiene uno o más de rs12595857/GG, rs1967309/AA, rs111590482/AG, rs111590482/GG, rs11647828/GG, rs12935810/GG, 40 rs17136707/GG, rs2239310/GG, rs2283497/AA, rs2531967/AA, rs3730119/AA, rs4786454/AA, rs74702385/GA, rs74702385/AA, rs8049452/GG, rs8061182/AA se beneficia del tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, particularmente en el que el agente que eleva las HDL o que imita a las HDL es un inhibidor/modulador de CETP, y más particularmente en el que el agente que eleva las HDL o que imita a las HDL es éster de S-(2-[[1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-fenilo). En un modo de realización particular, la 45 invención proporciona el procedimiento en el que se administra a dicho sujeto un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL.

En un modo de realización particular, la invención proporciona un procedimiento en el que un sujeto que tiene uno o más de rs12595857/GG, rs1967309/AA, rs111590482/AG, rs111590482/GG, rs11647828/GG, rs12935810/GG, 50 rs17136707/GG, rs2239310/GG, rs2283497/AA, rs2531967/AA, rs3730119/AA, rs4786454/AA, rs74702385/GA, rs74702385/AA, rs8049452/GG, rs8061182/AA se trata con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, particularmente en el que el agente que eleva las HDL o que imita a las HDL es un inhibidor/modulador de CETP, y más particularmente en el que el agente que eleva las HDL o que imita a las HDL es éster de S-(2-[[1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-fenilo). 55

En modos de realización particulares, la invención proporciona un procedimiento en el que el sujeto tiene un trastorno cardiovascular, en particular, en el que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, angina de pecho, isquemia, isquemia 60 cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión y complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero, más particularmente en el que

el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, vasculopatía periférica, angina de pecho, isquemia e infarto de miocardio.

5

En otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno cardiovascular en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento:

10 (a) seleccionar un sujeto que tenga un genotipo de respuesta mejorada en uno o más de los siguientes sitios: rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119, rs13337675, rs12920508, rs12599911, rs2531971 o rs2238448;

15 (b) administrar a dicho sujeto un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP.

En otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno cardiovascular en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento:

20 (a) seleccionar un sujeto que tenga un genotipo de respuesta mejorada en uno o más de los siguientes sitios: rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119, rs13337675;

25 (b) administrar a dicho sujeto un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP.

En un modo de realización particular, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno cardiovascular en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento:

30 (a) seleccionar un sujeto que tenga un polimorfismo de respuesta mejorada en rs1967309, en particular, en el que el sujeto tenga un genotipo AA en rs1967309;

35 (b) administrar a dicho sujeto un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP.

En otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno cardiovascular en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento:

40 (a) genotipar un sujeto en uno o más de los siguientes sitios: rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119, rs13337675, rs12920508, rs12599911, rs2531971 o rs2238448;

45 (b) administrar a dicho sujeto un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP.

En otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno cardiovascular en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento:

50 (c) genotipar un sujeto en uno o más de los siguientes sitios: rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119, rs13337675;

55 (d) administrar a dicho sujeto un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP.

La invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de un enfermo que comprende:

60 a. analizar una muestra de un enfermo para determinar la presencia de uno o más marcadores genéticos seleccionados del grupo que consiste en rs12595857/GG, rs1967309/AA, rs111590482/AG, rs111590482/GG, rs11647828/GG, rs12935810/GG, rs17136707/GG, rs2239310/GG, rs2283497/AA,

rs2531967/AA, rs3730119/AA, rs4786454/AA, rs74702385/GA, rs74702385/AA, rs8049452/GG y rs8061182/AA y

- 5 b. tratar a enfermos que tengan uno o más de dichos marcadores genéticos con un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP.

En un modo de realización particular, la invención proporciona el procedimiento en el que se determina un genotipo en uno o más sitios seleccionados de: rs1967309, rs12595857.

10 En particular, un procedimiento de determinación del grado de respuesta de un individuo a un fármaco que eleva las HDL, que comprende:

- a. obtener una muestra del individuo, en el que la muestra comprende material genético;
- 15 b. poner en contacto la muestra con un reactivo, generando un complejo entre el reactivo y un marcador genético seleccionado de la tabla 7;
- c. detectar el complejo para obtener un conjunto de datos asociado con la muestra y
- 20 d. analizar el conjunto de datos para determinar la presencia o ausencia de un marcador genético.

El complejo entre el reactivo y un marcador genético generado en los procedimientos de genotipado proporcionados se puede generar mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o bien secuenciación de ADN.

25 La invención proporciona reactivos para genotipar un marcador genético seleccionado del grupo que consiste en rs12595857/GG; rs1967309/AA; rs111590482/AG; rs111590482/GG; rs11647828/GG; rs12935810/GG; rs17136707/GG; rs2239310/GG; rs2283497/AA; rs2531967/AA; rs3730119/AA; rs4786454/AA; rs74702385/GA; rs74702385/AA; rs8049452/GG; rs8061182/AA; rs1967309/GA, rs12595857/AG, rs13337675/AG, rs13337675/GG, rs17136707/AG, rs2239310/AG, rs2283497/CA, rs2531967/GA, rs3730119/GA, rs4786454/GA, rs8049452/GA, rs8061182/AG, rs12595857/GG, rs1967309/AA, rs111590482/AG, rs111590482/GG, rs11647828/GG, rs12935810/GG, rs17136707/GG, rs2239310/GG, rs2283497/AA, rs2531967/AA, rs3730119/AA, rs4786454/AA, rs74702385/GA, rs74702385/AA, rs8049452/GG, rs8061182/AA, rs12935810/GA, rs12935810/AA, rs11647828/AA, rs2531967/GG, rs3730119/GG, rs2239310/AA, rs12595857/AA, rs111590482/AA, rs74702385/GG, rs1967309/GG, rs2283497/CC, rs8061182/GG, rs17136707/AA, rs8049452/AA, rs4786454/GG, rs13337675/AA y rs11647828/AG, en particular, un cebador o una sonda.

30

35

En un modo de realización particular, el cebador que comprende la cadena de ADN que tiene de 15 a 30 nucleótidos de longitud y se hibrida en condiciones de restricción alta con una región del cromosoma 16 adyacente a un rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119, rs13337675, rs12920508, rs12599911, rs2531971 o rs2238448.

40

En un modo de realización particular, el cebador que comprende la cadena de ADN que tiene de 15 a 30 nucleótidos de longitud y se hibrida en condiciones de restricción alta con una región del cromosoma 16 adyacente a un rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119 o rs13337675.

45

En otro modo de realización, el reactivo es un cebador que comprende la cadena de ADN que tiene de 15 a 30 nucleótidos de longitud y se hibrida en condiciones de restricción alta con una región del cromosoma 16 que se solapa con rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119, rs13337675, rs12920508, rs12599911, rs2531971 o rs2238448.

50

En otro modo de realización, el reactivo es un cebador que comprende la cadena de ADN que tiene de 15 a 30 nucleótidos de longitud y se hibrida en condiciones de restricción alta con una región del cromosoma 16 que se solapa con rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119 o rs13337675.

55

En otro modo de realización, la sonda que comprende que tiene de 15 a 30 nucleótidos de longitud y se hibrida en condiciones de restricción alta con una región del cromosoma 16 que se solapa con rs1967309, rs12595857,

60

rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119, rs13337675, rs12920508, rs12599911, rs2531971 o rs2238448.

5 En otro modo de realización, la sonda que comprende que tiene de 15 a 30 nucleótidos de longitud y se hibrida en condiciones de restricción alta con una región del cromosoma 16 que se solapa con rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119 o rs13337675.

10 En otro modo de realización, la sonda que comprende que tiene de 15 a 30 nucleótidos de longitud y se hibrida en condiciones de restricción alta con un oligonucleótido seleccionado de SEQ. ID. NO. 1 a SEQ. ID. NO 15.

15 En un modo de realización particular, la invención proporciona el procedimiento en el que los agentes que elevan las HDL o que imitan a las HDL son un inhibidor/modulador de CETP, en particular, en el que el agente que eleva las HDL o que imita a las HDL es éster de S-(2-[[1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-fenilo).

20 En todavía otro modo de realización, la invención proporciona un uso de un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cardiovascular, en el que los sujetos tratados tienen un genotipo de respuesta mejorada en uno o más de los siguientes sitios: rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119 o rs13337675.

En un modo de realización particular, la invención proporciona el uso como se define en el presente documento, en el que el sujeto tratado tiene un polimorfismo de respuesta mejorada en rs1967309.

25 En otro modo de realización, la invención proporciona un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP para su uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular, en el que los sujetos tratados tienen uno o más marcadores genéticos seleccionados de: rs12595857/GG; rs1967309/AA; rs111590482/AG; rs111590482/GG; rs11647828/GG; rs12935810/GG; rs17136707/GG; rs2239310/GG; rs2283497/AA; rs2531967/AA; rs3730119/AA; rs4786454/AA; rs74702385/GA; rs74702385/AA; rs8049452/GG; rs8061182/AA; rs1967309/GA, rs12595857/AG, rs13337675/AG, rs13337675/GG, rs17136707/AG, rs2239310/AG, rs2283497/CA, rs2531967/GA, rs3730119/GA, rs4786454/GA, rs8049452/GA, rs8061182/AG, rs12595857/GG, rs1967309/AA, rs111590482/AG, rs111590482/GG, rs11647828/GG, rs12935810/GG, rs17136707/GG, rs2239310/GG, rs2283497/AA, rs2531967/AA, rs3730119/AA, rs4786454/AA, rs74702385/GA, rs74702385/AA, rs8049452/GG, rs8061182/AA, rs12935810/GA, rs12935810/AA, rs11647828/AA, rs2531967/GG, rs3730119/GG, rs2239310/AA, rs12595857/AA, rs111590482/AA, rs74702385/GG, rs1967309/GG, rs2283497/CC, rs8061182/GG, rs17136707/AA, rs8049452/AA, rs4786454/GG, rs13337675/AA y rs11647828/AG.

40 En un modo de realización particular, la invención proporciona el agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP para su uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular, en el que el sujeto tratado tiene un genotipo de respuesta mejorada en rs1967309. En un modo de realización particular, la invención proporciona el agente que eleva las HDL o que imita a las HDL como se define en el presente documento, en el que el genotipo es AA.

45 En un modo de realización particular, la invención proporciona un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL como se describe en el presente documento, en el que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión y complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero.

50 En un modo de realización particular, la invención proporciona el agente que eleva las HDL o que imita a las HDL como se describe en el presente documento, en el que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, vasculopatía periférica, angina de pecho, isquemia e infarto de miocardio.

60 En un modo de realización particular, la invención proporciona el agente que eleva las HDL o que imita a las HDL como se describe en el presente documento, en el que el agente que eleva o que imita a las HDL es un agente que eleva las HDL, particularmente un inhibidor/modulador de CETP, más particularmente es éster de -(2-[[1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-fenilo).

En otro modo de realización, la invención proporciona un éster de S-(2-[[1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-fenilo) para tratar a un enfermo con trastorno cardiovascular, que tiene un genotipo de respuesta mejorada, en particular, en el que el genotipo es rs12595857/GG, rs1967309/AA, rs111590482/AG, rs111590482/GG, rs11647828/GG, rs12935810/GG, rs17136707/GG, rs2239310/GG, rs2283497/AA, rs2531967/AA, rs3730119/AA, rs4786454/AA, rs74702385/GA, rs74702385/AA, rs8049452/GG o rs8061182/AA, más particularmente en el que el genotipo es rs1967309/AA.

En un modo de realización particular, la invención proporciona un éster de S-(2-[[1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-fenilo) para tratar a un enfermo con un trastorno cardiovascular, que tiene un genotipo de respuesta mejorada, en el que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión y complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero.

En un modo de realización particular, la invención proporciona un éster de S-(2-[[1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-fenilo) para tratar a un enfermo con un trastorno cardiovascular, que tiene un genotipo de respuesta mejorada, en el que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, vasculopatía periférica, angina de pecho, isquemia e infarto de miocardio.

En otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento de predicción de si un enfermo con trastorno cardiovascular tiene una probabilidad incrementada de beneficiarse del tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP, que comprende cribar una muestra aislada de dicho enfermo para determinar un marcador genético en el gen adenilato-ciclasa de tipo 9 (ADCY9) seleccionado de rs12595857/GG, rs1967309/AA, rs111590482/AG, rs111590482/GG, rs11647828/GG, rs12935810/GG, rs17136707/GG, rs2239310/GG, rs2283497/AA, rs2531967/AA, rs3730119/AA, rs4786454/AA, rs74702385/GA, rs74702385/AA, rs8049452/GG, rs8061182/AA, en el que el enfermo tiene una probabilidad incrementada de beneficiarse de dicho tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL. En un modo de realización particular, el marcador genético cribado se selecciona de rs12595857/GG; rs1967309/AA. Más particularmente, el marcador genético cribado es rs1967309/AA.

En un modo de realización adicional, la invención proporciona un procedimiento de selección de un enfermo con trastorno cardiovascular que es probable que responda a un tratamiento que comprende un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, comprendiendo el procedimiento:

- (a) detectar un genotipo AA en rs1967309 en una muestra del enfermo,
- (b) seleccionar al enfermo que es más probable que responda a un tratamiento que comprende un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL cuando se detecta rs1967309 con genotipo AA en la muestra del enfermo.

En un modo de realización particular, la invención proporciona el procedimiento descrito en el presente documento, en el que la presencia de un genotipo AA en rs1967309 en una muestra de referencia indica que es más probable que el enfermo responda al tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL.

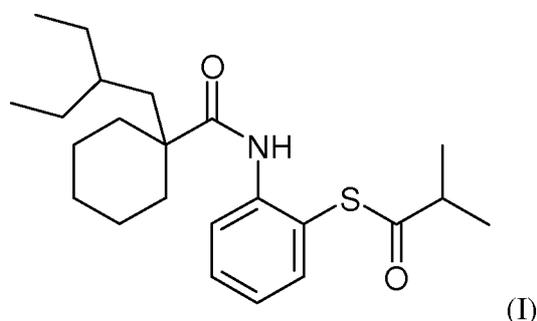
En un modo de realización particular, la invención proporciona el procedimiento descrito en el presente documento que comprende además c) seleccionar el tratamiento que comprende un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL.

En un modo de realización particular, la invención proporciona el procedimiento descrito en el presente documento, en el que la detección de rs1967309 se realiza detectando rs1967309 en una muestra del enfermo, poniendo en contacto la muestra con un reactivo que se une a rs1967309, formando así un complejo entre el reactivo y rs1967309, detectando el complejo formado y detectando así rs1967309.

En otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento para determinar el pronóstico de una respuesta clínica en un enfermo humano a un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en el que se determina la presencia de al menos un polimorfismo en el gen ADCY9 de ese enfermo que se asocia con una respuesta clínica retrasada, parcial, subóptima o ausente a dicho agente que eleva o que imita a las HDL, en el que se determina al menos un primer polimorfismo rs1967309.

En un modo de realización particular, la invención proporciona el procedimiento descrito en el presente documento, en el que el polimorfismo se determina mediante un análisis de genotipado.

- 5 En un modo de realización particular, la invención proporciona el procedimiento descrito en el presente documento, en el que el análisis de genotipado comprende un análisis de micromatrices o un análisis de espectrometría de masas o el uso de cebadores y/o sondas específicos de polimorfismo, en particular, una reacción de extensión del cebador.
- 10 En un modo de realización particular, la invención proporciona el procedimiento descrito en el presente documento, en el que el agente que eleva las HDL o que imita a las HDL es un agente que eleva las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP, más particularmente éster de S-(2-([1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxil]-amino)-fenilo).
- 15 En un modo de realización particular, el "inhibidor/modulador de CETP" es éster S-(2-([1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarboxil]-amino)-fenílico) del ácido tioisobutírico, también conocido como 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etil-butil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo], dalcetrapib o un compuesto de fórmula I



- 20 El 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil)amino]fenilo] ha demostrado que es un inhibidor de la actividad de CETP en seres humanos (de Grooth *et al.*, *Circulation*, 105, 2159-2165 (2002)) y en conejos (Shinkai *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43, 3566-3572 (2000); Kobayashi *et al.*, *Atherosclerosis*, 162, 131-135 (2002); y Okamoto *et al.*, *Nature*, 406 (13), 203-207 (2000)). El 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil)amino]fenilo] ha demostrado que incrementa el colesterol de las HDL en plasma en los seres humanos (de Grooth *et al.*, *supra*) y en conejos (Shinkai *et al.*, *supra*; Kobayashi *et al.*, *supra*; Okamoto *et al.*, *supra*). Además, el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil)amino]fenilo] ha demostrado que disminuye el colesterol de las LDL en los seres humanos (de Grooth *et al.*, *supra*) y en conejos (Okamoto *et al.*, *supra*). El 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil)amino]fenilo], así como los procedimientos de preparación y uso del compuesto, se describen en el documento EP1020439, Shinkai *et al.*, *J. Med. Chem.* 43:3566-3572 (2000) o en los documentos WO 2007/051714, WO 2008/074677 o WO2011/000793.

- En un modo de realización preferente, el inhibidor/modulador de CETP (por ejemplo, el compuesto de fórmula I) es un sólido en forma cristalina o amorfa, o más preferentemente en forma cristalina. En un modo de realización particular, el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo] está en la forma cristalina A como se divulga en el documento WO2012/069087. La forma A está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a aproximadamente 7,9°, 8,5°, 11,7°, 12,7°, 17,1°, 18,0°, 18,5°, 20,2°, 22,1°, 24,7° ± 0,2°, particularmente por picos de XRPD observados a un ángulo de difracción 2zeta de 7,9°, 11,7°, 17,1°, 18,5° (±0,2°).

- 40 Otros inhibidores de CETP conocidos en la técnica y útiles en la presente invención incluyen: evacetrapib, anacetrapib y torcetrapib, particularmente evacetrapib y anacetrapib.

- En consecuencia, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno cardiovascular en un mamífero, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un mamífero (preferentemente un mamífero que lo necesite) una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica. El mamífero es preferentemente un ser humano (es decir, un ser humano varón o hembra). El ser humano puede ser de cualquier raza (por ejemplo, de raza blanca o asiático).

El trastorno cardiovascular se selecciona preferentemente del grupo que consiste en aterosclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión y complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero. Más preferentemente, el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, vasculopatía periférica, angina de pecho, isquemia e infarto de miocardio.

En determinados modos de realización de la presente invención, al sujeto se le administran entre 100 mg a 600 mg de 2-metilpropanotioato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo]. En particular, al sujeto se le administran entre 150 mg a 450 mg de 2-metilpropanotioato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo]. Más particularmente, al sujeto se le administran entre 250 mg a 350 mg de 2-metilpropanotioato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo]. Lo más particularmente, al sujeto se le administran entre 250 mg a 350 mg de 2-metilpropanotioato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo].

En otro modo de realización de la presente invención, al sujeto para uso pediátrico se le administran entre 25 mg a 300 mg de 2-metilpropanotioato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo]. En particular, al sujeto para uso pediátrico se le administran de 75 mg a 150 mg de 2-metilpropanotioato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo].

El inhibidor de CETP se puede administrar al mamífero en cualquier dosificación adecuada (por ejemplo, para lograr una cantidad terapéuticamente eficaz). Por ejemplo, una dosis adecuada de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto I para su administración a un enfermo estará entre aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1800 mg por día. Una dosis deseable es preferentemente de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 900 mg por día. Una dosis preferente es de aproximadamente 600 mg por día.

Procedimientos de genotipado

La identificación del genotipo particular en una muestra se puede realizar mediante cualquiera de una serie de procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, se puede conseguir la identificación del polimorfismo clonando el alelo y secuenciándolo usando técnicas bien conocidas en la técnica. De forma alternativa, se pueden amplificar las secuencias génicas a partir de ADN genómico, por ejemplo, usando PCR, y secuenciar el producto. Se conocen numerosos procedimientos en la técnica para aislar y analizar el ADN de un sujeto para un marcador genético dado, incluyendo reacción en cadena de la polimerasa (PCR), reacción en cadena de la ligasa (LCR) o amplificación de ligación y procedimientos de amplificación, tales como replicación de secuencia autosostenida. A continuación se describen varios procedimientos no limitantes para analizar el ADN de un enfermo para determinar mutaciones en un locus genético dado.

Se puede usar la tecnología de micromatrices de ADN, por ejemplo, dispositivos de chips de ADN y micromatrices de densidad alta para aplicaciones de cribado de alto rendimiento y micromatrices de densidad más baja. Los procedimientos para la fabricación de micromatrices se conocen en la técnica e incluyen diversas tecnologías y procedimientos de depósito o impresión con chorro y microchorro, procedimientos de síntesis de oligonucleótidos por fotolitografía *in situ* o en chip y procedimientos de direccionamiento electrónico de sondas de ADN. Las aplicaciones de hibridación de micromatrices de ADN se han aplicado con éxito en las áreas de análisis de expresión de genes y genotipado para mutaciones puntuales, polimorfismos mononucleotídicos (SNP) y repeticiones cortas en tándem (STR). Los procedimientos adicionales incluyen micromatrices de ARN de interferencia y combinaciones de micromatrices y otros procedimientos, tales como microdissección por captura con láser (LCM), hibridación genómica comparativa (CGH) e inmunoprecipitación de cromatina (ChIP). Véase, por ejemplo, He *et al.* (2007) *Adv. Exp. Med. Biol.* 593: 117-133 y Heller (2002) *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 4: 129-153. Otros procedimientos incluyen PCR, xMAP, ensayo invasor, espectrometría de masas y pirosecuenciación (Wang *et al.* (2007) *Microarray Technology and Cancer Gene Profiling*, vol. 593, de la serie de libros *Advances in Experimental Medicine and Biology*, pub. Springer, Nueva York).

Otro procedimiento de detección es la hibridación específica de alelo usando sondas que se solapan con el sitio polimórfico y que tengan aproximadamente 5, o de forma alternativa 10, o de forma alternativa 20, o de forma alternativa 25, o de forma alternativa 30 nucleótidos alrededor de la región polimórfica. Por ejemplo, varias sondas que se pueden hibridar específicamente con la variante alélica o marcador genético de interés se fijan a un soporte en fase sólida, por ejemplo, un "chip". Se pueden unir las sondas de oligonucleótidos a un soporte sólido mediante una variedad de procedimientos, incluyendo litografía. El análisis de detección de mutaciones que usa estos chips

que comprenden oligonucleótidos, también llamados “matrices de sondas de ADN”, se describe, por ejemplo, en Cronin *et al.* (1996) *Human Mutation* 7:244.

5 En otros procedimientos de detección, es necesario amplificar en primer lugar al menos una porción del gen antes de identificar la variante alélica. La amplificación se puede realizar, por ejemplo, mediante PCR y/o LCR u otros procedimientos bien conocidos en la técnica.

10 En algunos casos, la presencia del alelo específico en el ADN de un sujeto se puede mostrar mediante análisis con enzimas de restricción. Por ejemplo, el polimorfismo nucleotídico específico puede dar como resultado una secuencia de nucleótidos que comprenda un sitio de restricción que esté ausente de la secuencia de nucleótidos de otra variante alélica.

15 En un modo de realización adicional, se puede usar la protección de los agentes de escisión (tales como una nucleasa, hidroxilamina o tetróxido de osmio y con piperidina) para detectar bases con emparejamiento erróneo en heterodúplex de ARN/ARN, ADN/ADN o de ARN/ADN (véase, por ejemplo, Myers *et al.* (1985) *Science* 230:1242). En general, la técnica de “escisión por emparejamiento erróneo” comienza proporcionando dúplex formados hibridando una sonda, por ejemplo, ARN o ADN, que está marcada opcionalmente, que comprende una secuencia de nucleótidos de la variante alélica del gen con un ácido nucleico de muestra, obtenido de una muestra de tejido. Los dúplex bicatenarios se tratan con un agente que escinda las regiones monocatenarias del dúplex, tales como los dúplex formados basándose en emparejamientos erróneos de pares de bases entre las cadenas de control y de muestra. Por ejemplo, los dúplex de ARN/ADN se pueden tratar con RNasa y los híbridos de ADN/ADN tratar con nucleasa S1 para digerir enzimáticamente las regiones con emparejamiento erróneo. De forma alternativa, los dúplex de ADN/ADN o bien ARN/ADN se pueden tratar con hidroxilamina o tetróxido de osmio y con piperidina a fin de digerir regiones con emparejamiento erróneo. Después de la digestión de las regiones con emparejamiento erróneo, el material resultante, a continuación, se separa por tamaño sobre geles de poliacrilamida de desnaturalización para determinar si los ácidos nucleicos de control y de muestra tienen una secuencia de nucleótidos idénticos o en la que los nucleótidos son diferentes. Véanse, por ejemplo, la pat. de EE. UU. n.º 6.455.249; Cotton *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:4397; Saleeba *et al.* (1992) *Meth. Enzymol.* 217:286-295.

30 También se pueden usar alteraciones en la movilidad electroforética para identificar la variante alélica particular. Por ejemplo, se puede usar el polimorfismo de conformación de cadena simple (SSCP) para detectar diferencias en la movilidad electroforética entre ácidos nucleicos mutantes y naturales (Orita *et al.* (1989) *Proc Natl. Acad. Sci USA* 86:2766; Cotton (1993) *Mutat. Res.* 285: 125-144 y Hayashi (1992) *Genet. Anal. Tech. Appl.* 9:73-79). Los fragmentos de ADN monocatenario de los ácidos nucleicos de muestra y de control se desnaturalizan y se deja que se renaturalicen. La estructura secundaria de los ácidos nucleicos monocatenarios varía de acuerdo con la secuencia; la alteración resultante de la movilidad electroforética posibilita la detección de incluso un cambio de una única base. Los fragmentos de ADN se pueden marcar o detectar con sondas marcadas. La sensibilidad del ensayo se puede potenciar usando ARN (en lugar de ADN), en el que la estructura secundaria es más sensible a un cambio en la secuencia. En otro modo de realización preferente, el procedimiento objeto utiliza análisis de heterodúplex para separar moléculas de heterodúplex bicatenario sobre la base de cambios en la movilidad electroforética (Keen *et al.* (1991) *Trends Genet.* 7:5).

45 La identidad de la variante alélica o marcador genético también se puede obtener analizando el movimiento de un ácido nucleico que comprenda la región polimórfica en geles de poliacrilamida que contengan un gradiente de desnaturalizante, que se somete a ensayo usando electroforesis en gel con gradiente de desnaturalización (DGGE) (Myers *et al.* (1985) *Nature* 313:495). Cuando se usa DGGE como procedimiento de análisis, el ADN se modificará para garantizar que no se desnaturaliza completamente, por ejemplo, añadiendo una abrazadera GC de aproximadamente 40 pb de ADN rico en GC de punto de fusión alto mediante PCR. En un modo de realización adicional, se usa un gradiente de temperatura en lugar de un gradiente de agente de desnaturalización para identificar diferencias en la movilidad del ADN de control y de muestra (Rosenbaum y Reissner (1987) *Biophys. Chem.* 265: 1275).

55 Los ejemplos de técnicas para detectar diferencias de al menos un nucleótido entre 2 ácidos nucleicos incluyen, pero no se limitan a, hibridación selectiva de oligonucleótidos, amplificación selectiva o extensión selectiva del cebador. Por ejemplo, se pueden preparar sondas de oligonucleótidos en las que el nucleótido polimórfico conocido se dispone centralmente (sondas específicas de alelo) y, a continuación, se hibrida con ADN diana en condiciones que permitan la hibridación únicamente si se encuentra un emparejamiento perfecto (Saiki *et al.* (1986) *Nature* 324: 163); Saiki *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:6230). Dichas técnicas de hibridación de oligonucleótidos específicas de alelo se usan para la detección de los cambios de nucleótidos en la región polimórfica del gen. Por ejemplo, las sondas de oligonucleótidos que tienen la secuencia de nucleótidos de la variante alélica específica se

60

fijan a una membrana de hibridación y esta membrana, a continuación, se hibrida con ácido nucleico de muestra marcado. El análisis de la señal de hibridación revelará, a continuación, la identidad de los nucleótidos del ácido nucleico de muestra.

5 De forma alternativa, junto con la presente invención, se puede usar la tecnología de amplificación específica de alelo que depende de la amplificación por PCR selectiva. Los oligonucleótidos usados como cebadores para la amplificación específica pueden tener la variante alélica de interés en el centro de la molécula (de modo que la amplificación dependa de la hibridación diferencial) (Gibbs *et al.* (1989) Nucl. Acids Res. 17:2437-2448) o en el extremo 3' de un cebador donde, en condiciones apropiadas, el emparejamiento erróneo puede prevenir, o reducir, la extensión de la polimerasa (Prossner (1993) Tibtech11:238 y Newton *et al.* (1989) Nucl. Acids Res. 17:2503). Esta técnica también se llama "PROBE", por PProbeOligo Base Extension. Además, puede ser deseable introducir un sitio de restricción novedoso en la región de la mutación para crear una detección basada en la escisión (Gasparini *et al.* (1992) Mol. Cell. Probes 6:1).

15 En otro modo de realización, se lleva a cabo la identificación de la variante alélica o marcador genético usando un ensayo de ligación de oligonucleótidos (OLA), como se describe, por ejemplo, en la pat. de EE. UU. n.º 4.998.617 y en Laridegren, U. *et al.* Science 241: 1077-1080 (1988). El protocolo de OLA usa dos sondas de oligonucleótidos que se diseñan para poder hibridarse a secuencias contiguas de una cadena simple de una diana. Uno de los oligonucleótidos se une a un marcador de separación, por ejemplo, biotinilado, y el otro se marca de manera detectable. Si la secuencia complementaria precisa se encuentra en una molécula diana, los oligonucleótidos se hibridarán de tal manera que sus extremos sean contiguos y creen un sustrato de ligación. La ligación permite, a continuación, que el oligonucleótido marcado se recupere usando avidina u otro ligando para biotina. Nickerson, D. A. *et al.* han descrito un ensayo de detección de ácido nucleico que combina atributos de PCR y OLA (Nickerson, D. A. *et al.* (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8923-8927). En este procedimiento, se usa PCR para lograr la amplificación exponencial del ADN diana, que, a continuación, se detecta usando OLA. En una variación del procedimiento de OLA, como se describe en Tobe *et al.* (1996) Nucleic Acids Res. 24: 3728, cada cebador específico de alelo se marca con un hapteno único, es decir, digoxigenina y fluoresceína, y cada reacción de OLA se detecta usando anticuerpos específicos de hapteno marcados con enzimas indicadoras.

30 La invención proporciona procedimientos para detectar un polimorfismo mononucleotídico (SNP) en ADCY9. Puesto que los polimorfismos mononucleotídicos están flanqueados por regiones de secuencia invariante, su análisis no requiere más que la determinación de la identidad del único nucleótido variante y no es necesario determinar una secuencia génica completa para cada enfermo. Se han desarrollado varios procedimientos para facilitar el análisis de los SNP.

35 Se puede detectar el polimorfismo de una única base usando un nucleótido resistente a exonucleasas especializado, como se divulga, por ejemplo, en la pat. de EE. UU. n.º 4.656.127. De acuerdo con el procedimiento, se permite que un cebador complementario a la secuencia alélica inmediatamente en 3' con respecto al sitio polimórfico se hibride con una molécula diana obtenida de un animal o ser humano particular. Si el sitio polimórfico en la molécula diana contiene un nucleótido que sea complementario al derivado de nucleótido resistente a exonucleasas particular presente, entonces, ese derivado se incorporará al extremo del cebador hibridado. Dicha incorporación hace que el cebador sea resistente a la exonucleasa y permite así su detección. Puesto que se conoce la identidad del derivado resistente a exonucleasas de la muestra, un hallazgo de que el cebador se ha vuelto resistente a exonucleasas revela que el nucleótido presente en el sitio polimórfico de la molécula diana era complementario al del derivado de nucleótido usado en la reacción. Este procedimiento tiene la ventaja de que no requiere la determinación de grandes cantidades de datos de secuencias exógenas.

También se puede usar un procedimiento basado en solución para determinar la identidad del nucleótido del sitio polimórfico (documento WO 91/02087). Como anteriormente, se emplea un cebador que sea complementario a secuencias alélicas inmediatamente en 3' con respecto a un sitio polimórfico. El procedimiento determina la identidad del nucleótido de ese sitio usando derivados de didesoxinucleótidos marcados, que, si son complementarios al nucleótido del sitio polimórfico, se incorporarán al extremo del cebador.

55 Un procedimiento alternativo se describe en el documento WO 92/15712. Este procedimiento usa mezclas de finalizadores marcados y un cebador que sea complementario a la secuencia en 3' con respecto a un sitio polimórfico. El finalizador marcado que se incorpora, por tanto, se determina mediante y es complementario al nucleótido presente en el sitio polimórfico de la molécula diana que se está evaluando. El procedimiento normalmente es un ensayo de fase heterogéneo, en el que el cebador o la molécula diana se inmoviliza a una fase sólida.

60

Se han descrito muchos otros procedimientos de incorporación de nucleótidos guiada por cebadores para someter a ensayo sitios polimórficos en el ADN (Komher, J. S. *et al.* (1989) Nucl. Acids. Res. 17:7779-7784; Sokolov, B. P. (1990) Nucl. Acids Res. 18:3671; Syvanen, A.-C, *et al.* (1990) Genomics 8:684-692; Kuppawamy, M. N. *et al.* (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 1143-1147; Prezant, T. R. *et al.* (1992) Hum. Mutat. 1: 159-164; Ugozzoli, L. *et al.* (1992) GATA 9: 107-112; Nyren, P. *et al.* (1993) Anal. Biochem. 208: 171-175). Todos estos procedimientos se fundamentan en la incorporación de desoxinucleótidos marcados para discriminar entre bases en un sitio polimórfico.

Además, se entenderá que se puede usar cualquiera de los procedimientos anteriores para detectar alteraciones en un gen o producto génico o variantes polimórficas para supervisar el tratamiento o terapia.

Los procedimientos descritos en el presente documento se pueden realizar, por ejemplo, utilizando kits de diagnóstico preenvasados, tales como los descritos a continuación, que comprendan al menos una sonda, ácido nucleico de cebador o reactivo que se puedan usar convenientemente para genotipar, por ejemplo, analizar un marcador genético presente en el gen ADCY9 para determinar si un individuo tiene una probabilidad incrementada de beneficiarse del tratamiento con un agente que eleve o que imite a las HDL, incluyendo un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP. En particular, los marcadores genéticos son como se describen en el presente documento.

Los cebadores o sondas de la presente invención, para su uso como reactivos para genotipar marcadores genéticos presentes en el gen ADCY9, comprenden una secuencia de nucleótidos sintéticos que es complementaria a y se hibrida con una secuencia contigua dentro del gen ADCY9, de preferentemente 12 a 30 nucleótidos, adyacente a o que abarca uno o más SNP seleccionados de rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119 y rs13337675, preferentemente rs1967309. En otros aspectos, un cebador comprende 100 nucleótidos o menos, en determinados aspectos desde 12 a 50 nucleótidos o desde 12 a 30 nucleótidos. El cebador es al menos un 70 % idéntico a la secuencia contigua o al complemento de la secuencia de nucleótidos contigua, preferentemente al menos un 80 % idéntico, y más preferentemente al menos un 90 % idéntico. Un cebador o sonda de la invención tiene preferentemente 15-50 nucleótidos de longitud, que comprende una región de 15 a 20 nucleótidos que es complementaria a una secuencia seleccionada de SEQ. ID. NO 1-15, en particular, es complementaria a la secuencia SEQ. ID NO 1. El grado de complementariedad entre una sonda o cebador y SEQ. ID. NO. 1-15 puede ser de un 100 %, 95 %, 90 %, 85 %, 80 % o 75 %.

Los oligonucleótidos, incluyendo sondas y cebadores, "específicos para" un alelo genético o marcador genético se unen a la región polimórfica de un gen o bien se unen adyacentes a la región polimórfica del gen. Para los oligonucleótidos que se van a usar como cebadores para la amplificación, los cebadores son adyacentes si están lo suficientemente cerca para usarse para producir un polinucleótido que comprenda la región polimórfica. En un modo de realización, los oligonucleótidos son adyacentes si se unen dentro de aproximadamente 1-2 kb, por ejemplo, menos de 1 kb del polimorfismo. Los oligonucleótidos específicos se pueden hibridar con una secuencia, y en condiciones adecuadas, no se unirán a una secuencia que difiera en un único nucleótido.

Los oligonucleótidos de la invención, se usen como sondas o bien como cebadores, se pueden marcar de manera detectable. Los marcadores se pueden detectar directamente, por ejemplo, como marcadores fluorescentes, o bien indirectamente. La detección indirecta puede incluir cualquier procedimiento de detección conocido por un experto en la técnica, incluyendo las interacciones biotina-avidina, unión a anticuerpos y similares. Los oligonucleótidos marcados de manera fluorescente también pueden contener una molécula de extinción. Los oligonucleótidos se pueden unir a una superficie. En algunos modos de realización, la superficie es sílice o vidrio. En algunos modos de realización, la superficie es un electrodo de metal.

Se pueden usar sondas para determinar directamente el genotipo de la muestra o se pueden usar simultáneamente con o posteriormente a la amplificación. El término "sondas" incluye ácidos nucleicos mono o bicatenarios naturales o recombinantes o ácidos nucleicos sintetizados químicamente. Se pueden marcar mediante desplazamiento de mella, reacción de relleno de Klenow, PCR u otros procedimientos conocidos en la técnica. Las sondas de la presente invención, su preparación y/o marcaje se describen en Sambrook *et al.* (1989) *supra*. Una sonda puede ser un polinucleótido de cualquier longitud adecuado para la hibridación selectiva con un ácido nucleico que contenga una región polimórfica de la invención. La longitud de la sonda usada dependerá, en parte, de la naturaleza del ensayo usado y de las condiciones de hibridación empleadas.

También se pueden usar sondas marcadas junto con la amplificación de un polimorfismo (Holland *et al.* (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7276-7280). La pat. de EE. UU. n.º 5.210.015 describe enfoques basados en fluorescencia para proporcionar mediciones en tiempo real de productos de amplificación durante la PCR. Dichos

enfoques han empleado tintes de intercalación (tales como bromuro de etidio) para indicar la cantidad de ADN bicatenario presente o bien han empleado sondas que contenían pares de fluorescencia-extinción (también denominado enfoque "TaqMan®") donde se escinde la sonda durante la amplificación para liberar una molécula fluorescente cuya concentración sea proporcional a la cantidad de ADN bicatenario presente. Durante la amplificación, se digiere la sonda mediante la actividad nucleasa de una polimerasa cuando se hibrida con la secuencia diana para provocar que la molécula fluorescente se separe de la molécula de extinción, provocando así que aparezca la fluorescencia de la molécula indicadora. El enfoque TaqMan® usa una sonda que contiene un par de molécula indicadora—molécula de extinción que se hibrida específicamente con una región de un polinucleótido diana que contiene el polimorfismo.

Las sondas se pueden acoplar a superficies para su uso como "genochips". Se pueden usar dichos genochips para detectar variaciones genéticas mediante una serie de técnicas conocidas por un experto en la técnica. En una técnica, los oligonucleótidos se disponen en matrices en un genochip para determinar la secuencia de ADN mediante secuenciación mediante un enfoque de hibridación, tal como se esboza en las pat. de EE. UU. n.ºs 6.025.136 y 6.018.041. Las sondas de la invención también se pueden usar para la detección fluorescente de una secuencia genética. Dichas técnicas se han descrito, por ejemplo, en las pat. de EE. UU. n.ºs. Las sondas de la invención también se pueden usar para la detección fluorescente de una secuencia genética. Dichas técnicas se han descrito, por ejemplo, en las pat. de EE. UU. n.ºs 5.968.740 y 5.858.659. También se puede acoplar una sonda a una superficie de electrodo para la detección electroquímica de secuencias de ácido nucleico, tal como se describe en la pat. de EE. UU. n.º 5.952.172 y por Kelley, S. O. *et al.* (1999) Nucl. Acids Res. 27:4830-4837. Se pueden acoplar una o más sondas para detectar el SNP de la invención (tabla 2, 3, 4 o 5, en particular, la tabla 2) a un chip y se puede usar dicho dispositivo para predecir la respuesta al agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP y seleccionar un tratamiento eficaz para un individuo con enfermedad cardiovascular. Es concebible que las sondas para detectar el SNP de la invención se puedan incluir en un chip con una variedad de sondas adicionales para usos distintos a la predicción de la respuesta a un agente que eleve las HDL o que imite a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP.

Adicionalmente, los oligonucleótidos sintéticos usados como sondas o cebadores se pueden modificar para volverse más estables. Las moléculas de ácido nucleico ejemplares que se modifican incluyen enlaces sin carga, tales como análogos de ADN de fosforamidoato, fosfotioato y metilfosfonato (véanse también las pat. de EE. UU. n.ºs 5.176.996; 5.264.564 y 5.256.775). Los cebadores y las sondas de la invención pueden incluir, por ejemplo, metilación por marcaje, modificación internucleotídica, tal como restos pendientes (por ejemplo, polipéptidos), intercaladores (por ejemplo, acridina, soraleño), quelantes, alquilantes y enlaces modificados (por ejemplo, ácidos nucleicos alfa anoméricos). También se incluyen moléculas sintéticas que imitan a las moléculas de ácido nucleico en la capacidad para unirse a una secuencia designada mediante enlaces de hidrógeno y otras interacciones químicas, incluyendo enlaces peptídicos que sustituyen a los enlaces de fosfato en la cadena principal del nucleótido.

La invención se refiere a moléculas de oligonucleótidos sintéticos, cebadores y sondas, que se hibridan en condiciones de hibridación de restricción alta con los oligonucleótidos naturales descritos en el presente documento, marcadores génicos del gen ADCY9. Los oligonucleótidos se pueden detectar y/o aislar mediante hibridación específica en condiciones de restricción alta. Las "condiciones de restricción alta" se conocen en la técnica y permiten la hibridación específica de un primer oligonucleótido con un segundo oligonucleótido, donde existe un grado alto de complementariedad entre el primer y segundo oligonucleótido. Para los procedimientos de genotipado divulgados en el presente documento, este grado de complementariedad está entre un 80 % y un 100 % y preferentemente entre un 90 % y un 100 %.

El SNP de la invención también se puede detectar a partir de datos preexistentes, tales como los datos de secuencias hologenómicas presentes en una base de datos. La invención proporciona un procedimiento implementado por ordenador de consulta de datos genómicos para determinar un genotipo para predecir la respuesta de un enfermo a un inhibidor de CETP y tratar en consecuencia a dicho enfermo, es decir, tratar a los enfermos que responden con un inhibidor de CETP.

El ácido nucleico de muestra de la invención para su uso en los procedimientos de genotipado, selección del tratamiento o procedimientos de tratamiento se puede obtener a partir de cualquier tipo de célula o tejido de un sujeto. Por ejemplo, el líquido corporal de un sujeto, una muestra (por ejemplo, sangre), se puede obtener mediante técnicas conocidas. De forma alternativa, las pruebas de ácido nucleico se pueden realizar sobre muestras secas (por ejemplo, cabello o piel). Más particularmente, los procedimientos de genotipado, selección del tratamiento o los procedimientos de tratamiento usarán el tipo de glóbulos sanguíneos.

La invención descrita en el presente documento se refiere a procedimientos y reactivos para determinar e identificar el alelo presente en el gen ADCY9 en rs1967309 o rs12595857, o cualquier otra variante genética en desequilibrio de ligamiento con los dos SNP, tal como se muestra en la figura 8, extendiéndose desde la posición cr16:4049365 a cr16:4077178 (ensamblaje GRCh37/hg19). En particular, la invención también se refiere a procedimientos y reactivos para determinar e identificar el alelo presente en el gen ADCY9 en rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119, rs13337675, más particularmente en rs1967309 o rs12595857, y lo más particularmente en rs1967309.

Como se expone en el presente documento, la invención también proporciona procedimientos de selección del tratamiento que comprenden detectar uno o más marcadores genéticos presentes en el gen ADCY9. En algunos modos de realización, los procedimientos usan sondas o cebadores que comprenden secuencias de nucleótidos que son complementarias a una región polimórfica de ADCY9. En consecuencia, la invención proporciona kits que comprenden sondas y cebadores para realizar los procedimientos de genotipado de la invención.

En algunos modos de realización, la invención proporciona un kit para determinar si un enfermo con un trastorno cardiovascular tiene una probabilidad incrementada de beneficiarse del tratamiento con un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL, en particular, un inhibidor/modulador de CETP. Dichos kits contienen uno o más de los reactivos, en particular, cebadores o sondas, descritos en el presente documento e instrucciones de uso. Únicamente como ejemplo, la invención también proporciona kits para determinar si un enfermo con trastorno cardiovascular tiene una probabilidad incrementada de beneficiarse del tratamiento con éster S-(2-[[1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-fenílico) del ácido tioisobutírico que comprenden un primer oligonucleótido y un segundo oligonucleótido específicos para un polimorfismo con AA en el SNP rs1967309 de ADCY9.

El kit puede comprender al menos una sonda o cebador que se pueda hibridar específicamente con la región polimórfica de ADCY9 e instrucciones de uso. Los kits normalmente comprenden al menos uno de los ácidos nucleicos descritos anteriormente. Los kits para amplificar al menos una porción de ADCY9 comprenden, en general, dos cebadores, al menos uno de los cuales se puede hibridar con la secuencia variante alélica. Dichos kits son adecuados para la detección de genotipos, por ejemplo, mediante detección por fluorescencia, mediante detección electroquímica, o mediante otra detección.

Todavía otros kits de la invención comprenden al menos un reactivo necesario para realizar el ensayo. Por ejemplo, el kit puede comprender una enzima. De forma alternativa, el kit puede comprender un tampón o cualquier otro reactivo necesario.

Los kits pueden incluir todos o algunos de los controles positivos, controles negativos, reactivos, cebadores, marcadores de secuenciación, sondas y anticuerpos descritos en el presente documento para determinar el genotipo del sujeto en la región polimórfica de ADCY9.

El siguiente ejemplo pretende meramente ilustrar la práctica de la presente invención y no se proporciona a modo de limitación.

La presente invención se refiere a las siguientes secuencias de nucleótidos y aminoácidos.

Las secuencias proporcionadas en el presente documento están disponibles en la base de datos del NCBI y se pueden obtener de www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene; estas secuencias también se refieren a secuencias anotadas y modificadas. La presente invención también proporciona técnicas y procedimientos en los que se usan secuencias homólogas y variantes de las secuencias concisas proporcionadas en el presente documento. Preferentemente, dichas "variantes" son variantes genéticas. En la base de datos del NCBI está disponible la secuencia de nucleótidos que codifica la adenilato-ciclasa de tipo 9 (ACDY9) de *Homo sapiens*.

Adenilato-ciclasa de tipo 9 (ACDY9) de *Homo sapiens*, RefSeqGene en el cromosoma 16

Secuencia de referencia del NCBI: número de acceso del NCBI NG_011434.1

Cóntigo genómico para el cromosoma 16 de *Homo sapiens*, ensamblaje primario GRCh37.p10

Secuencia de referencia del NCBI: número de acceso del NCBI NT_010393.16

Las secuencias intrónicas para los SNP del gen ACDY9 de *Homo sapiens* que proporcionan la designación “rs”, los alelos y las designaciones de número de SEQ ID correspondientes se divulgan en la tabla 2. Los polimorfismos se identifican en texto en negrita y subrayado.

5 **Tabla 4:** SNP en ACDY9 y secuencia intrónica respectiva

ID rs de SNP	SEQ. ID. NO.:	Secuencia intrónica1	Nombres según HGVS
rs1967309	20	TTAACCTATTTATTT CTTCAACCCT[C/T] AGCCAGATCCTAA CCTTCGGTAAG (Cartografía de constitución genómica 37.3)	NC_000016.9:g.4065583A>G NG_011434.1:g.105604T>C NM_001116.3:c.1694-8024T>C NT_010393.16:g.4005583A>G
rs12595857	2	CATTGATTTTAAAC CTCAACAACAGC[A/ G]ATGTCTTTTATCA GCTTAATTTTAC (Cartografía de constitución genómica 37.3)	NC_000016.9:g.4062592G>A NG_011434.1:g.108595C>T NM_001116.3:c.1694-5033C>T NT_010393.16:g.4002592G>A

1. Fuente de la constitución genómica de referencia del NCBI 37.3

10 **Tabla 5:** Lista de variantes genéticas en el gen ADCY9 en el cr16 que han proporcionado una evidencia de asociación ($p < 0,05$) con respuesta al tratamiento con dalcetrapib del estudio GWAS, con la secuencia de referencia del chip de genotipado usada para el experimento (Illumina OMNI2.5S):

Cr.	Posición (GRCh37/hg19)	Identificador rs de SNP (NCBI)	Valor de p	Secuencia1,2	SEQ. ID NO.
16	4.065.583	rs1967309	4,11E-08	TTCATGCACCCA GCAGACTAAATG TTACTGAGTAC TTACCGAAGGTT AGGATCTGGGCT [A/G]AGGGTTGA AAGAAATAAATA GGTAAAAAAGA AAAAAAGCCACC TAGGTGACTTTC ACTC ¹	1

ES 2 685 269 T3

16	4.062.592	rs12595857	4,53E-07	TTAATATGATTT CTTATATTCTTTC CTGGTTATCCAT TGATTTTAAACC TCAACAACAGC[A/G]ATGTCTTTT ATCAGCTTAATT TTACAAAGGCTA CAGAGAGGGGT GGGCATTCCTA ATGG ²	2
16	4.060.661	rs2239310	1,29E-06	CCTGTGTGGAGC CCATTACCTGAA GAGGGGCCAAG AGGACAAGCAG GTATGACTATGG TC[A/G]GGCGTG CCAAGTCCCAGG ACAAGGAAGGA CGGGTGCTCCAG GAAGCACAGGA GGGGGCAT ²	3

ES 2 685 269 T3

16	4.051.513	rs11647828	2,76E-06	TACCGGATGGCA GTGAGCAGGGA GGCTCACCTGGA TCATTTGGTGAA GGTGGCATCTGC C[T/C]GGTTTGTC CACTGTGAAGTT CCTATTCCTACC CCGCCCCCACC TTTCTTTTTTGAG ATG ²	4
16	4.076.094	rs8049452	6,63E-06	ACTTAACTATTT GTTGGGTGAATA TAGAAATGAATG AATGAATGGATG GATGAGCAGATA [T/C]ATCAAGAA GTTAATTCACAA ATTAAAGCCCAT TATGAAACTAAA GTAGAGGCTGGG CGCG ¹	5

ES 2 685 269 T3

16	4.049.365	rs12935810	2,98E-05	<p>ACCCGTGAACAA GTCGGGCCCCCA TCCACGCAATAT CTGCAGTCTCGA CTGTATGATCTC[A/G]TCCTTTGCA GCCACACTGTGA GGCAGCAATGAT CATTCCGCAGAC GGCCACAGACTC CAG²</p>	6
16	4.065.495	rs74702385	8,87E-05	<p>GACGACACCCAG CACACCCAGCAC ACCCAGCACACC AGCGAACAGCCC ACCAGGTGCTAT [T/C]GCTGTCATT CATTTGCTCATT CGCTCGTTCATG CACCCAGCAGAC TAAATGTTTACT GAG¹</p>	7

ES 2 685 269 T3

16	4.076.047	rs17136707	9,11E-05	AAAACAGTGCTC CAAAGGCAAAG AAATAGCAAAG ACAGAAGTAAG GCACTTAACTAT TTG[T/C]TGGGTG AATATAGAAATG AATGAATGAATG GATGGATGAGCA GATACATCAAGA AGTTAA ¹	8
16	4.070.333	rs8061182	1,51E-04	GGCAGCTATGTA GGAAGCAGTGA AGATCCACATCC TTCCTTATTGGT GAAAGGAATGA AT[T/C]GGAAAC AGAAAGTTCTTT TTTACCTTTATTA AATAAACGTGAA GTCATAAGAACT ACTAA ²	9

ES 2 685 269 T3

16	4.064.368	rs111590482	1,64E-04	<p>AGACTTTGTCTC AAAAAAGAAAA AAAAAAAAAAA GAAGTCCCAAAT AATAAAATATGA GA[T/C]GGATTT ATGGAAGAAAGT GAAAGAAACAA AGGGTAGGCACC TTGCCTGTTTAA TTTGATC¹</p>	10
16	4.076.136	rs4786454	1,98E-04	<p>TGGATGGATGAG CAGATACATCAA GAAGTTAATTCA CAAATTAAAGCC CATTATGAAACT[A/G]AAGTAGAG GCTGGGCGCGGT GGATCACGCCTA TAATCCCAGCAC TTTGGGAGGTCA AGGC²</p>	11

ES 2 685 269 T3

16	4.066.061	rs2283497	8,87E-04	TGTGATATGATG GTCATATCATAG CACAGGGCTGTT GTGAGGATTA TGAGTTGATTCA[T/G]GTAAACAGG GACATCCGAAAA AGGGAAAGACG GTGCTTGTCTG AGAACAGCTGTG AATG ¹	12
16	4.052.486	rs2531967	1,11E-03	AGGTGAGTGGCC TTAAAGGGGAAG GAGAAACCTTTT GAAAGCAGGAC AGGTCCTCTCTG A[A/G]TCATCCCC GTATGGGTAAAT CTACATCACTAG CTTCATTA CTGGTCCATGTA GAAA ¹	13

16	4.057.603	rs3730119	0,0108	CAGGTATGTCTT CAAACCTATGAT GGATAAAAGTTA CAGTCAGCACAG ATTGAAAGCACC [A/G]TCTGTTGAA ACGCAGCTCCGT CTTGCTCTCTGG AGAGGACTCACT CCTGGAAAGTTG AGA ²	14
16	4.077.178	rs13337675	0,0377	TGTAACCAAGTA ACCAATGGTAAA CCTCTACAGGGT ATTAAGGCTCCA GAAAATTCTCTA[A/G]TCAGCCACT TGCTCCTGCTCG AGCCTGCTCCCA CTCCGTGGAGTG TACTTTCATTCA GT ¹	15

Cr: número de cromosoma; valor de *p*: para la asociación con acontecimientos cardiovasculares (acontecimiento mixto primario o revascularización coronaria imprevista) en enfermos tratados con el inhibidor de CETP dalcetrapib; 1: secuencia de referencia de la base de datos pública 1000 Genomes, como se presenta en el archivo de anotación de ILLUMINA para el chip OMNI 2.5S HumanOmni25Exome-8v1_A.csv; 2: secuencia de referencia de la base de datos pública dbSNP versión 131 del NCBI, como se presenta en el archivo de anotación de ILLUMINA para el chip OMNI 2.5S HumanOmni25Exome-8v1_A.csv.

Tabla 6: Lista de variantes genéticas adicionales en el gen ADCY9 en cr16:

Variación	Localización	Distancia (pb) desde a	r2 1	D' 1	Columna2	Nombres según HGV2	SEQ. ID NO.
rs12920508	16:4066891	1308	0,952954	1	TTTGGGGTGACG AAAATGTAAAAT TA[C/G/T]GTTGT GGTGATGGTTGC ACAACACC	NC_000016.9:g.4066891 G>C NC_000016.9:g.4066891 G>T NG_011434.1:g.104296 C>A NG_011434.1:g.104296 C>G NM_001116.3:c.1694-9332C>A NM_001116.3:c.1694-9332C>G NT_010393.16:g.400689 1G>C NT_010393.16:g.400689 1G>T	16
rs12599911	16:4062436	3147	0,908417	1	GAATAACCACAC ACATGGACCCTG GG[G/T]TCCAAG TTCATTAGAATG GCTCTTT	NC_000016.9:g.4062436 G>T NG_011434.1:g.108751 C>A NM_001116.3:c.1694-4877C>A NT_010393.16:g.400243 6G>T	17
rs2531971	16:4051261	14322	0,840627	0,973493	AAGACAGAGGA ACCCCATAGGC TGG[G/T]GGTGA GCAGGGGGCATG AGGGCTAA	NC_000016.9:g.4051261 C>A NG_011434.1:g.119926 G>T NM_001116.3:c.1884+6 108G>T NT_010393.16:g.399126 1C>A	18
rs2238448	16:4059439	6144	0,840582	0,973467	TGTCCAACACTATT TCTTCTTCTTT T[C/T]TGAGATGG GGGTCTCACTGT GTTGG	NC_000016.9:g.4059439 T>C NG_011434.1:g.111748 A>G NM_001116.3:c.1694-1880A>G NT_010393.16:g.399943 9T>C	19

Referencias:

b. rs1967309

- 5 1. Valores de r2 y D' de localización de la base de datos pública 1000 Genomes
2. Secuencia de referencia y nombres según HGV de la base de datos pública dbSNP versión 137 del NCBI

Ejemplo 1

- 10 El ensayo dal-OUTCOMES (NC20971) fue un estudio con enmascaramiento doble, aleatorizado, controlado con placebo, con grupos paralelos y multicéntrico, de fase III, para evaluar la seguridad y eficacia del inhibidor de CETP, dalcetrapib, en enfermos hospitalizados recientemente por un síndrome coronario agudo (SCA). En el momento del análisis intermedio, el estudio incluyó 15871 enfermos aleatorizados, distribuidos en dos ramas de tratamiento: placebo (7933 enfermos) y dalcetrapib (600 mg diariamente, 7938 enfermos). El estudio no ha demostrado ninguna evidencia de reducción de la tasa de acontecimientos en el criterio principal de valoración de
- 15

la eficacia en la rama con dalcetrapib en comparación con la rama con placebo. Los detalles del estudio dal-OUTCOMES se pueden encontrar en G. Schwartz *et al.*, N. Engl. J. Med. 367;22, 2012. Genotyping.

El análisis hologenómico se realizó en un entorno de BPL en el Beaulieu-Saucier Pharmacogenomics Centre. Se usó el Infinium HumanOmni25Exome-8v1_A BeadChip (Illumina, San Diego, CA), que incluye 2.567.845 marcadores genómicos, y se procesó de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Aproximadamente 200 ng de ADN genómico se amplificó de manera hologenómica, se fragmentó y se hibridó con sondas específicas de locus unidas a la superficie de cada BeadChip. Se genotipó el ADN usando un ensayo de extensión de una única base marcado de manera fluorescente. Los BeadChips se sometieron a barrido y se analizaron usando un iScan Reader de Illumina. Se supervisaron los controles del procedimiento Infinium y todos los resultados estaban dentro de las especificaciones del fabricante. Las imágenes sometidas a barrido se analizaron usando GenomeStudio de Illumina, versión 2011.1, con el algoritmo de agrupamiento GenTrain 2.0, usando un umbral sin llamada de 0,15, sin ajuste de agrupamiento manual y usando el archivo de agrupamiento del fabricante HumanOmni25Exome-8v1_A de Illumina. Los archivos de los datos de genotipos se produjeron en tres tandas de tamaño comparable a medida que los datos estaban disponibles. Se combinaron tres archivos de genotipado en formato de PLINK generados por GenomeStudio y se transformaron a un formato de PLINK binario.

La tasa de terminación del genotipado para las muestras y los SNP se estableció en un 98 %. Los SNP con sesgo de placa de genotipado (basándose en las placas de 96 pocillos usadas para diluir las muestras de ADN) se marcaron, pero no se eliminaron, ya que no se pudo excluir el efecto de la ascendencia genética. Se usó la IBD por pares para realizar verificaciones de relaciones hereditarias cercanas. Se marcaron y eliminaron todos menos un miembro de un par de pares relacionados y duplicados de muestras ($IBS2 * \text{proporción} > 0,80$) basándose en una selección de SNP no correlacionados ($r^2 < 0,1$). La matriz IBS por pares se usó como una métrica de distancia para identificar la relación críptica entre las muestras y los valores atípicos de las muestras mediante escalamiento multidimensional (EMD). Se representaron gráficamente los primeros dos componentes del EMD de cada sujeto, incluyendo los genotipos de los datos de CEU, JPT-CHB y YRI de HapMap (manteniendo únicamente los individuos fundadores). Se marcaron los valores atípicos del agrupamiento principal de raza blanca y se eliminaron mediante los k vecinos más cercanos. (Figura 1 complementaria) El diagrama de sedimentación y la varianza acumulada explicada se computaron usando el programa smartpca del paquete EIGENSOFT (versión 3.0). Las opciones usadas fueron numoutlieriter (número máximo de iteraciones de eliminación de valores atípicos) de 0 (apagado) y altnormstyle (fórmula de normalización) igual a NO.⁴ (Figura 2 complementaria)

Procedimientos estadísticos

Se desarrolló un plan de análisis estadístico en el Beaulieu-Saucier Pharmacogenomics Centre y se aprobó la versión final antes de la terminación del genotipado en octubre de 2012. Las pruebas estadísticas realizadas en los datos genéticos fueron bilaterales y se ajustaron para explicar las pruebas múltiples de los SNP. El umbral de significación del genoma completo de $p < 5 \cdot 10^{-8}$ se usó como el umbral de aceptación para los hallazgos significativos. Los resultados con $p < 1 \cdot 10^{-6}$ se consideraron como candidatos potenciales. Los modelos multivariantes incluyeron el sexo como una covariable y los primeros 5 componentes principales (CP) de la estructura de la población para evitar la confusión por la estructura de la población. El conjunto de análisis se definió como los participantes en la rama de tratamiento con dalcetrapib, con validación en la rama con placebo para confirmar la ausencia de efectos y para examinar la interacción rama de tratamiento-gen en el conjunto combinado.

Se realizaron pruebas de asociación del genoma completo con variantes genéticas frecuentes ($MAF \geq 0,05$) usando el programa informático PLINK, versión 1.07. Todos los resultados con un valor de $p \leq 10^{-6}$ se validaron en el programa informático SAS. Se usó la prueba genética aditiva de 1 grado de libertad. Se codificaron los genotipos como 0, 1 o 2, de acuerdo con el recuento de alelos minoritarios. En presencia de covariables, el valor de p para la prueba genética aditiva se ajusta para la covariable como $\log\left(\frac{r}{1-r}\right) = b_0 + b_1 \text{añadido} + \sum_j b_j \text{cov}_j$ o $\log(\text{tasa de acontecimientos}) = b_0 + b_1 \text{añadido} + \sum_j b_j \text{cov}_j$ y el valor nulo (H_0) en la prueba aditiva es de $b_1=0$. El análisis del genoma completo se realizó por primera vez usando un modelo de regresión logística que usaba el programa informático PLINK para la aparición de acontecimientos frente a ninguna aparición. Todos los resultados de la prueba de regresión logística que proporcionaron un valor de $p \leq 10^{-6}$ se validaron en el programa informático SAS, v.9.3, (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE. UU.) y se sometieron a prueba usando la regresión de riesgos instantáneos proporcionales de Cox. Los resultados de la regresión de Cox se predefinieron para ser más apropiados para los objetivos del estudio que los de la regresión logística y se planificó que se informaran como resultados primarios. También se usó un modelo de regresión de riesgos instantáneos proporcionales de Cox para someter a prueba la interacción tratamiento-gen de acuerdo con: $\log(\text{tasa de acontecimientos}) \sim \text{genotipo} + \text{rama de tratamiento} + \text{genotipo} * \text{rama de tratamiento} + \text{sexo} + \text{CP}$, usando tanto muestras de la rama de tratamiento como con placebo.

La variante intrónica rs1967309 en el gen adenilato-ciclasa de tipo 9, ADCY9, se asoció de manera significativa con los acontecimientos (riesgos instantáneos proporcionales de Cox $p=2,4 \cdot 10^{-8}$). La variante genética en esta posición tiene una frecuencia de alelo minoritario de 0,45 y el efecto genético aditivo de un alelo tiene un CRI=0,65 (IC de un 95 %, 0,55, 0,76) para los acontecimientos en la rama de tratamiento de dal-Outcomes. El valor de p de la interacción rama de tratamiento-gen es 0,0013, y no existió ningún efecto genético detectable de la variante en la rama con placebo solo ($p=0,25$). Los análisis de sensibilidad con ajuste para estatina son consistentes ($p=5,4 \cdot 10^{-8}$). Un SNP vecino en desequilibrio de ligamiento ($r^2=0,86$), rs12595857, tiene resultados correlacionados. La estratificación por genotipos muestra que los homocigotos para AA en rs1967309 tienen un CRI=0,40 (IC de un 95 %, 0,28, 0,57) para los acontecimientos en la rama de tratamiento de dal-Outcomes en comparación con los homocigotos para GG de referencia y los heterocigotos para AG tienen un CRI=0,68 (IC de un 95 %, 0,55, 0,84). En el subgrupo de homocigotos para AA en rs1967309, el tratamiento con dalcetrapib frente a placebo tuvo un CRI=0,61 (IC de un 95 %, 0,41, 0,92).

Tabla 7: Cociente de riesgos instantáneos (CRI) para el tiempo hasta los acontecimientos (primera aparición de muerte por CC, IM, hospitalización por SCA, paro cardíaco reanimado, apoplejía aterotrombótica o revascularización coronaria imprevista) únicamente para los enfermos en la rama de tratamiento con dalcetrapib, que compara los enfermos heterocigóticos y homocigóticos para el alelo variante con los enfermos homocigóticos para el alelo común, para los SNP identificados como que están asociados con acontecimientos en el gen ADCY9.

Identificador rs de SNP	N enfermos	Comparación de genotipos	CRI (IC de un 95 %)*
rs12935810	2844	GA frente a GG	1,3 (1,02, 1,65)
rs12935810	2844	AA frente a GG	1,87 (1,42, 2,48)
rs11647828	2822	AG frente a AA	0,74 (0,6, 0,92)
rs11647828	2822	GG frente a AA	0,46 (0,33, 0,63)
rs2531967	2834	GA frente a GG	0,75 (0,61, 0,93)
rs2531967	2834	AA frente a GG	0,5 (0,29, 0,86)
rs3730119	2845	GA frente a GG	0,78 (0,62, 0,99)
rs3730119	2845	AA frente a GG	0,49 (0,22, 1,1)
rs2239310	2841	AG frente a AA	0,71 (0,58, 0,87)
rs2239310	2841	GG frente a AA	0,43 (0,29, 0,63)
rs12595857	2838	AG frente a AA	0,7 (0,57, 0,87)
rs12595857	2838	GG frente a AA	0,45 (0,33, 0,62)
rs111590482	2783	AG frente a AA	0,64 (0,49, 0,84)
rs111590482	2783	GG frente a AA	0,15 (0,02, 1,1)
rs74702385	2845	GA frente a GG	0,63 (0,48, 0,83)
rs74702385	2845	AA frente a GG	0,14 (0,02, 1)
rs1967309	2842	GA frente a GG	0,68 (0,56, 0,84)
rs1967309	2842	AA frente a GG	0,4 (0,28, 0,57)

Identificador rs de SNP	N enfermos	Comparación de genotipos	CRI (IC de un 95 %)*
rs2283497	2845	CA frente a CC	0,83 (0,67, 1,02)
rs2283497	2845	AA frente a CC	0,53 (0,37, 0,76)
rs8061182	2843	AG frente a AA	1,23 (0,98, 1,56)
rs8061182	2843	GG frente a AA	1,81 (1,37,2,39)
rs17136707	2841	AG frente a AA	0,62 (0,47, 0,81)
rs17136707	2841	GG frente a AA	0,16 (0,02, 1,15)
rs8049452	2845	GA frente a GG	1,26 (0,99, 1,6)
rs8049452	2845	AA frente a GG	1,98 (1,51,2,61)
rs4786454	2845	GA frente a GG	0,69 (0,54, 0,87)
rs4786454	2845	AA frente a GG	0,37 (0,15, 0,9)
rs13337675	2843	AG frente a AA	0,84 (0,68, 1,03)
rs13337675	2843	GG frente a AA	0,7 (0,43, 1,14)

*Regresión de riesgos instantáneos proporcionales de Cox sin ajuste para las covariables estratificada para cada SNP por genotipo con el genotipo homocigótico de alelo común como grupo de referencia.

5 **Tabla 8:** Cociente de riesgos instantáneos (CRI) para el tiempo hasta los acontecimientos (primera aparición de muerte por CC, IM, hospitalización por SCA, paro cardíaco reanimado, apoplejía aterotrombótica o revascularización coronaria imprevista) en la rama de tratamiento con dalcetrapib frente a la rama con placebo estratificado por genotipos de los SNP identificados como que están asociados con acontecimientos cardiovasculares en el gen ADCY9:

10

Identificador rs de SNP	Genotipo	N enfermos	N enfermos con acontecimientos	N enfermos sin acontecimientos	CRI (IC de un 95 %)*	Respuesta predicha
rs12935810	GG	1848	225	1623	0,79 (0,61, 1,03)	R
rs12935810	GA	2861	385	2476	1,03 (0,84, 1,26)	SR
rs12935810	AA	1038	177	861	1,28 (0,95, 1,73)	SR
rs11647828	AA	1789	276	1513	1,33 (1,05, 1,68)	SR
rs11647828	AG	2830	385	2445	0,97 (0,8, 1,19)	RP
rs11647828	GG	1087	121	966	0,61 (0,42, 0,87)	R
rs2531967	GG	3396	497	2899	1,12 (0,94, 1,33)	SR
rs2531967	GA	2010	258	1752	0,86 (0,67, 1,1)	RP
rs2531967	AA	324	32	292	0,67 (0,33, 1,34)	R
rs3730119	GG	3934	559	3375	1,08 (0,92, 1,28)	SR
rs3730119	GA	1655	211	1444	0,86 (0,66, 1,13)	RP
rs3730119	AA	160	18	142	0,48 (0,18, 1,27)	R
rs2239310	AA	2322	370	1952	1,16 (0,95, 1,42)	SR
rs2239310	AG	2690	343	2347	0,96 (0,78, 1,19)	RP
rs2239310	GG	733	75	658	0,6 (0,37, 0,95)	R
rs12595857	AA	1741	282	1459	1,27 (1,01, 1,61)	SR
rs12595857	AG	2867	385	2482	0,95 (0,78, 1,16)	RP
rs12595857	GG	1131	119	1012	0,7 (0,48, 1)	R
rs111590482	AA	4301	632	3669	1,04 (0,89, 1,22)	SR
rs111590482	AG	1252	135	1117	0,85 (0,6, 1,19)	R
rs111590482	GG	81	5	76	0,26 (0,03, 2,3)	R
rs74702385	GG	4393	646	3747	1,05 (0,9, 1,23)	SR
rs74702385	GA	1266	137	1129	0,84 (0,6, 1,18)	R

ES 2 685 269 T3

Identificador rs de SNP	Genotipo	N enfermos	N enfermos con acontecimientos	N enfermos sin acontecimientos	CRI (IC de un 95 %)*	Respuesta predicha
rs74702385	AA	89	5	84	0,26 (0,03, 2,36)	R
rs1967309	GG	1984	322	1662	1,27 (1,02, 1,58)	SR
rs1967309	GA	2796	368	2428	0,94 (0,77, 1,16)	RP
rs1967309	AA	961	97	864	0,61 (0,41, 0,92)	R
rs2283497	CC	2098	304	1794	1,23 (0,98, 1,54)	SR
rs2283497	CA	2765	377	2388	0,99 (0,81, 1,21)	RP
rs2283497	AA	885	107	778	0,57 (0,38, 0,85)	R
rs8061182	AA	2018	257	1761	0,79 (0,62, 1,01)	R
rs8061182	AG	2800	381	2419	0,99 (0,81, 1,21)	RP
rs8061182	GG	923	148	775	1,55 (1,11, 2,15)	SR
rs17136707	AA	4423	649	3774	1,06 (0,91, 1,24)	SR
rs17136707	AG	1241	135	1106	0,8 (0,57, 1,13)	RP
rs17136707	GG	80	4	76	0,37 (0,04, 3,54)	R
rs8049452	GG	1930	239	1691	0,78 (0,6, 1)	R
rs8049452	GA	2832	384	2448	0,97 (0,8, 1,19)	RP
rs8049452	AA	983	165	818	1,55 (1,14, 2,12)	SR
rs4786454	GG	3973	588	3385	1,06 (0,9, 1,25)	SR
rs4786454	GA	1615	186	1429	0,89 (0,67, 1,19)	RP
rs4786454	AA	161	14	147	0,52 (0,17, 1,54)	R
rs13337675	AA	3250	467	2783	1,07 (0,89, 1,28)	SR
rs13337675	AG	2145	284	1861	0,89 (0,71, 1,13)	RP
rs13337675	GG	345	36	309	1,03 (0,53, 1,97)	RP

*Regresión de riesgos instantáneos proporcionales de Cox para los efectos del tratamiento estratificada por grupos de genotipos, sin ajuste para las covariables

LISTADO DE SECUENCIAS

	<110>	F Hoffman la Roche AG.	
5	<120>	Marcadores genéticos para predecir el grado de respuesta al tratamiento	
	<130>	31530 EP	
	<160>	20	
10	<170>	PatentIn versión 3.5	
	<210>	1	
	<211>	121	
15	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
	<221>	y	
20	<222>	(61)..(61)	
	<223>	y=A/G	
	<400>	1	
		ttcatgcacc cagcagacta aatgtttact gagtacttac cgaaggtag gatctgggct	60
		yagggttgaa agaaataaat aggttaaaaa agaaaaaag ccacctaggt gactttcact	120
		c	121
25	<210>	2	
	<211>	52	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
30	<220>		
	<221>	y	
	<222>	(27)..(27)	
	<223>	Y=A/G	
35	<400>	2	
		cattgatddd aaacctcaac aacagcyatg tcttttatca gcttaatddd ac	52
40	<210>	3	
	<211>	121	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
	<220>		
45	<221>	y	
	<222>	(61)..(61)	
	<223>	y=A/G	
	<400>	3	
		cctgtgtgga gccattacc tgaagagggg ccaagaggac aagcaggtat gactatggtc	60
		yggcgtgccca agtcccagga caaggaagga cgggtgctcc aggaagcaca ggagggggca	120
50		t	121
	<210>	4	
	<211>	121	
	<212>	ADN	
55	<213>	Homo sapiens	
	<220>		

ES 2 685 269 T3

<221> y
 <222> (61)..(61)
 <223> Y=T/C

5 <400> 4
 taccggatgg cagtgagcag ggaggctcac ctggatcatt tggatgaaggt ggcacatctgcc 60
 yggtttgtcc actgtgaagt tcctattcct accccgcccc ccacctttct tttttgagat 120
 g 121

<210> 5
 <211> 121
 10 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> y
 15 <222> (61)..(61)
 <223> y=T/C

<400> 5
 acttaactat ttgttgggtg aatatagaaa tgaatgaatg aatggatgga tgagcagata 60
 yatcaagaag ttaattcaca aattaaagcc cattatgaaa ctaaagtaga ggctggggcg 120
 g 121

20 <210> 6
 <211> 121
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <221> y
 <222> (61)..(61)
 <223> y=A/G

30 <400> 6
 acccgtgaac aagtcggggc cccatccacg caatatctgc agtctcgact gtatgatctc 60
 ytccttttgc gccacactgt gaggcagcaa tgatcattcc gcagacggcc acagactcca 120
 g 121

35 <210> 7
 <211> 121
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

40 <220>
 <221> y
 <222> (61)..(61)
 <223> Y=T/C

<400> 7
 gacgacaccc agcacaccca gcacacccag cacaccagcg aacagcccac caggtgctat 60
 ygctgtcatt catttgcctca ttcgctcggt catgcaccca gcagactaaa tgtttactga 120

45 g 121

<210> 8
 <211> 121
 <212> ADN

ES 2 685 269 T3

<213> Homo sapiens

<220>

<221> Y

5 <222> (61)..(61)

<223> Y=T/C

<400> 8

aaaacagtgc tccaaaggca aagaaatagc aaagacagaa gtaaggcact taactatttg 60

ytgggtgaat atagaaatga atgaatgaat ggatggatga gcagatacat caagaagtta 120

a 121

10 <210> 9

<211> 121

<212> ADN

<213> Homo sapiens

15 <220>

<221> Y

<222> (61)..(61)

<223> Y=T/C

20 <400> 9

ggcagctatg taggaagcag tgaagatcca catccttcct tattggtgaa aggaatgaat 60

yggaaacaga aagttctttt ttacctttat taaataaacg tgaagtcata agaactacta 120

a 121

25 <210> 10

<211> 121

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <220>

<221> y

<222> (61)..(61)

<223> Y=T/C

<400> 10

agactttgtc tcaaaaaaga aaaaaaaaaa aaaagaagtc ccaataata aatatgaga 60

yggatttatg gaagaaagtg aaagaaacaa agggtaggca ccttgctgt ttaatttgat 120

35 c 121

<210> 11

<211> 121

<212> ADN

40 <213> Homo sapiens

<220>

<221> y

<222> (61)..(61)

45 <223> y=A/G

<400> 11

tggatggatg agcagataca tcaagaagtt aattcacaaa ttaaagccca ttatgaaact 60

yaagtagagg ctgggcgcgg tggatcacgc ctataatccc agcactttgg gaggtcaagg 120

c 121

ES 2 685 269 T3

<210> 12
 <211> 121
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> y
 <222> (61)..(61)
 10 <223> Y=T/G

 <400> 12
 tgtgatatga tggtcatatc atagcacagg gctgttgtga ggattaaatg agttgattca 60
 ygtaaacagg gacatccgaa aaagggaaag acggtgcttg tcctgagaac agctgtgaat 120
 g 121

 15 <210> 13
 <211> 121
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 20 <220>
 <221> y
 <222> (61)..(61)
 <223> Y=A/G

 25 <400> 13
 aggtgagtgg ccttaaaggg gaaggagaaa ccttttgaaa gcaggacagg tcctctctga 60
 ytcatccccg tatgggtaaa tctacatcac tagcttcatt actgactggt ccatgtagaa 120
 a 121

 30 <210> 14
 <211> 121
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 35 <220>
 <221> y
 <222> (61)..(61)
 <223> Y=A/G

 <400> 14
 caggtatgtc ttcaaacctt tgatggataa aagttacagt cagcacagat tgaaagcacc 60
 ytctgttgaa acgcagctcc gtcttgctct ctggagagga ctcaactcctg gaaagttgag 120
 a 121

 40 <210> 15
 <211> 121
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 45 <220>
 <221> y
 <222> (61)..(61)
 <223> y=A/G

 50 <400> 15

ES 2 685 269 T3

		tgtaaccaag taaccaatgg taaacctcta cagggтата aggctccaga aaattctcta	60
		yticagccact tgctcctgct cgagcctgct cccactccgt ggagtgtact ttcatttcag	120
		t	121
5	<210>	16	
	<211>	52	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
10	<220>		
	<221>	y	
	<222>	(27)..(27)	
	<223>	y=C/G/T	
15	<400>	16	
		tttgggggtga cgaaaatgta aaattaygtt gtgggtgatgg ttgcacaaca cc	52
20	<210>	17	
	<211>	52	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
25	<220>		
	<221>	y	
	<222>	(27)..(27)	
	<223>	y=G/T	
30	<400>	17	
		gaataaccac acacatggac cctgggytcc aagttcatta gaatggctct tt	52
35	<210>	18	
	<211>	52	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
40	<220>		
	<221>	y	
	<222>	(27)..(27)	
	<223>	Y=G/T	
45	<400>	18	
		aagacagagg aacccccata ggctggyggt gagcaggggg catgagggct aa	52
50	<210>	19	
	<211>	52	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
55	<220>		
	<221>	y	
	<222>	(27)..(27)	
	<223>	y=c/t	
60	<400>	19	
		tgtccaacta tttctttctt tcttttytga gatgggggtc tcactgtgtt gg	52
65	<210>	20	
	<211>	52	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo sapiens	
70	<220>		

ES 2 685 269 T3

<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> X = C/T

5 <400> 20
ttaacctatt tatttctttc aaccctyagc ccagatccta accttcggta ag

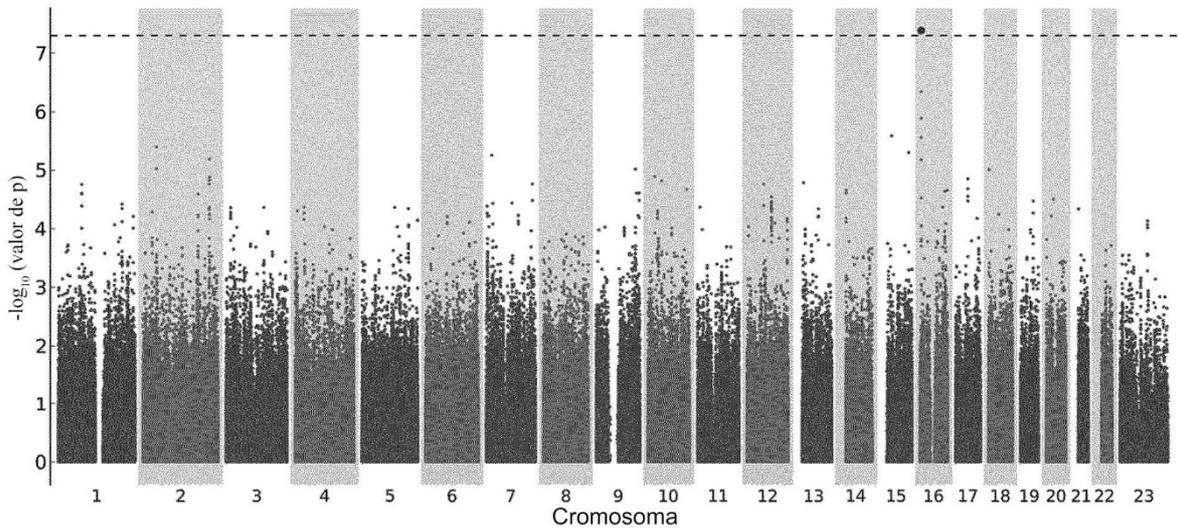
52

REIVINDICACIONES

1. Un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL para su uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular, en el que los sujetos tratados tienen un genotipo de respuesta mejorada en uno o más de los siguientes sitios:
5 rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119, rs13337675, rs12920508, rs12599911, rs2531971 o rs2238448, en el que el "agente que eleva las HDL o que imita a las HDL" es dalcetrapib.
2. Un agente que eleva las HDL o que imita a las HDL para su uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los sujetos tratados tienen un genotipo de respuesta mejorada en uno o más de los siguientes sitios: rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119 o rs13337675.
3. Éster S-(2-{{1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil}-amino}-fenílico) del ácido tioisobutírico para su uso en el tratamiento de un enfermo con trastorno cardiovascular, que tiene un genotipo de respuesta mejorada, en el que el genotipo se selecciona de rs12595857/GG, rs1967309/AA, rs111590482/AG, rs111590482/GG, rs11647828/GG, rs12935810/GG, rs17136707/GG, rs2239310/GG, rs2283497/AA, rs2531967/AA, rs3730119/AA, rs4786454/AA, rs74702385/GA, rs74702385/AA, rs8049452/GG y rs8061182/AA.
- 15
4. El agente que eleva las HDL o que imita a las HDL para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el sujeto tratado tiene un genotipo de respuesta mejorada rs1967309.
- 20
5. El agente que eleva las HDL o que imita a las HDL para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el genotipo es AA.
- 25
6. El agente que eleva las HDL o que imita a las HDL para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en el que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión y complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero.
- 30
7. El agente que eleva las HDL o que imita a las HDL para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 o 6, en el que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, vasculopatía periférica, angina de pecho, isquemia e infarto de miocardio.
- 35
8. Éster S-(2-{{1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil}-amino}-fenílico) del ácido tioisobutírico para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el genotipo de respuesta mejorada es rs1967309/AA.
- 40
9. Éster S-(2-{{1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil}-amino}-fenílico) del ácido tioisobutírico para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 u 8, en el que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia hereditaria, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión y complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero.
- 45
10. Éster S-(2-{{1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil}-amino}-fenílico) del ácido tioisobutírico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 9, en el que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, vasculopatía periférica, angina de pecho, isquemia e infarto de miocardio.
- 50
11. Dalcetrapib para su uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular en un sujeto que se ha identificado como que tiene un genotipo de respuesta mejorada en uno o más sitios polimórficos en el gen ADCY9 del sujeto.
- 55
12. Dalcetrapib para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que los uno o más sitios polimórficos son uno o más de: rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119, rs13337675, rs12920508, rs12599911, rs2531971 y rs2238448.
- 60

- 5 13. Dalcetrapib para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que los uno o más sitios polimórficos son uno o más de rs1967309, rs12595857, rs2239310, rs11647828, rs8049452, rs12935810, rs74702385, rs17136707, rs8061182, rs111590482, rs4786454, rs2283497, rs2531967, rs3730119 y rs13337675.
- 10 14. Dalcetrapib para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 13, en el que los genotipos de respuesta mejorada son uno o más de rs1967309/AA, rs1967309/AG, rs12595857/GG, rs1259587/AG, rs111590482/AG, rs111590482/GG, rs11647828/GG, rs11647828/AG, rs12935810/GG, rs17136707/GG, rs17136707/AG, rs2239310/GG, rs2239310/AG, rs2283497/AA, rs2283497/CA, rs2531967/AA, rs2531967/GA, rs3730119/AA, rs3730119/GA, rs4786454/AA, rs4786454/GA, rs74702385/GA, rs74702385/AA, rs8049452/GG, rs8049452/GA, rs8061182/AA, rs8061182/AG, rs13337675/AG y rs3337675/GG.
- 15 15. Dalcetrapib para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 13, en el que los genotipos de respuesta mejorada son uno o más de rs1967309/AA, rs12595857/GG, rs111590482/AG, rs111590482/GG, rs11647828/GG, rs12935810/GG, rs17136707/GG, rs2239310/GG, rs2283497/AA, rs2531967/AA, rs3730119/AA, rs4786454/AA, rs74702385/GA, rs74702385/AA, rs8049452/GG y rs8061182/AA.
- 20 16. Dalcetrapib para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 13, en el que los genotipos de respuesta mejorada son uno o ambos de rs1967309/AA y rs12595857/GG.
- 25 17. Dalcetrapib para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 13, en el que el genotipo de respuesta mejorada es rs1967309/AA.
- 30 18. Dalcetrapib para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-17, en el que el trastorno cardiovascular es enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, vasculopatía periférica, angina de pecho, isquemia, síndrome coronario agudo o infarto de miocardio.
- 35 19. Dalcetrapib para su uso en la reducción del riesgo de padecer un acontecimiento cardiovascular en un sujeto que se ha identificado como que tiene un genotipo de respuesta mejorada en uno o más sitios polimórficos en el gen ADCY9 del sujeto.
20. Dalcetrapib para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el genotipo de respuesta mejorada es uno o ambos de rs1967309 y rs12595857.
- 40 21. Dalcetrapib para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el genotipo de respuesta mejorada es uno o ambos de rs1967309/AA y rs12595857/GG.
- 45 22. Dalcetrapib para su uso de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, en el que el genotipo de respuesta mejorada es rs1967309/AA.
23. Dalcetrapib para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en el que el acontecimiento cardiovascular es muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal, apoplejía no mortal de origen isquémico, hospitalización por angina de pecho inestable o revascularización coronaria.
- 50 24. Dalcetrapib para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en el que el sujeto tiene un trastorno cardiovascular.
- 55 25. Dalcetrapib para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en el que el trastorno cardiovascular es enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, vasculopatía periférica, angina de pecho, isquemia, síndrome coronario agudo o infarto de miocardio.

Figura 1.



B. SNP en la región de *ADCY9*

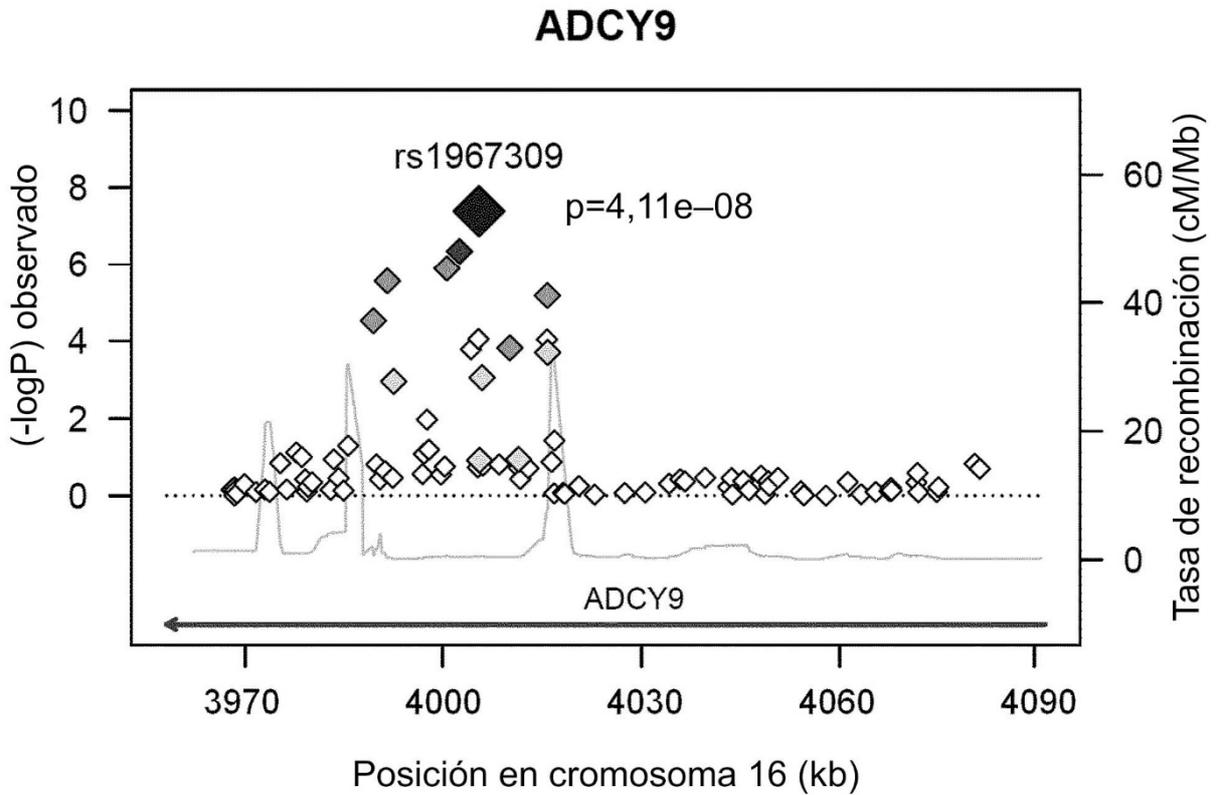


Figura 2.

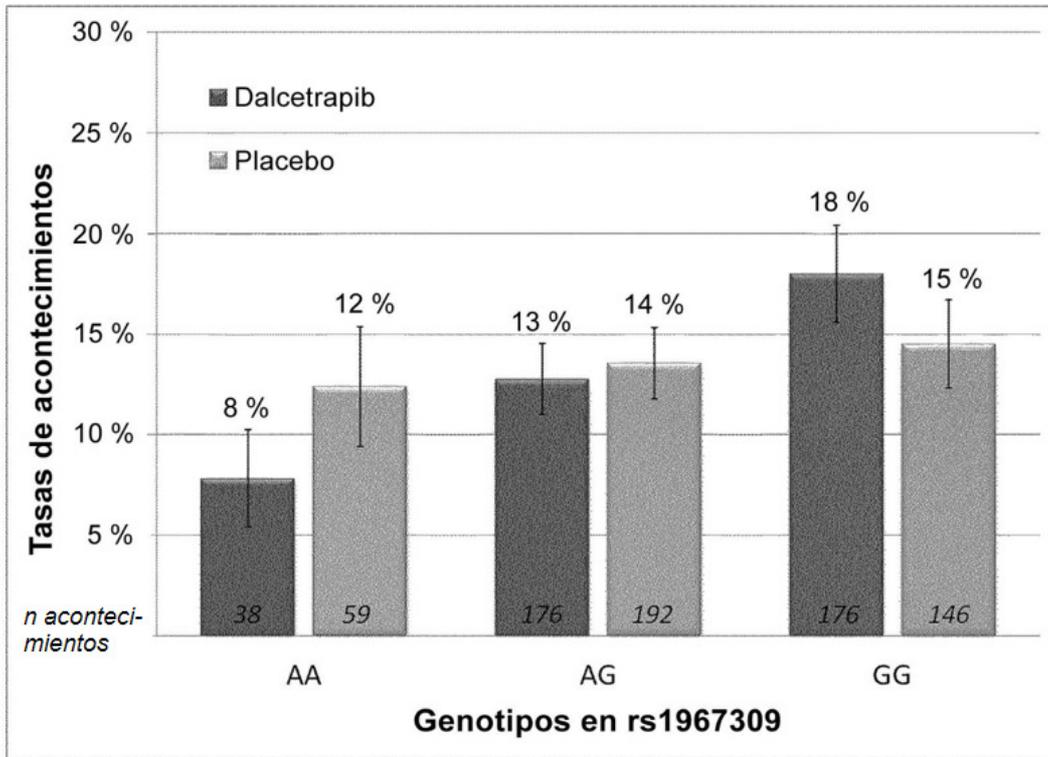


Figura 3

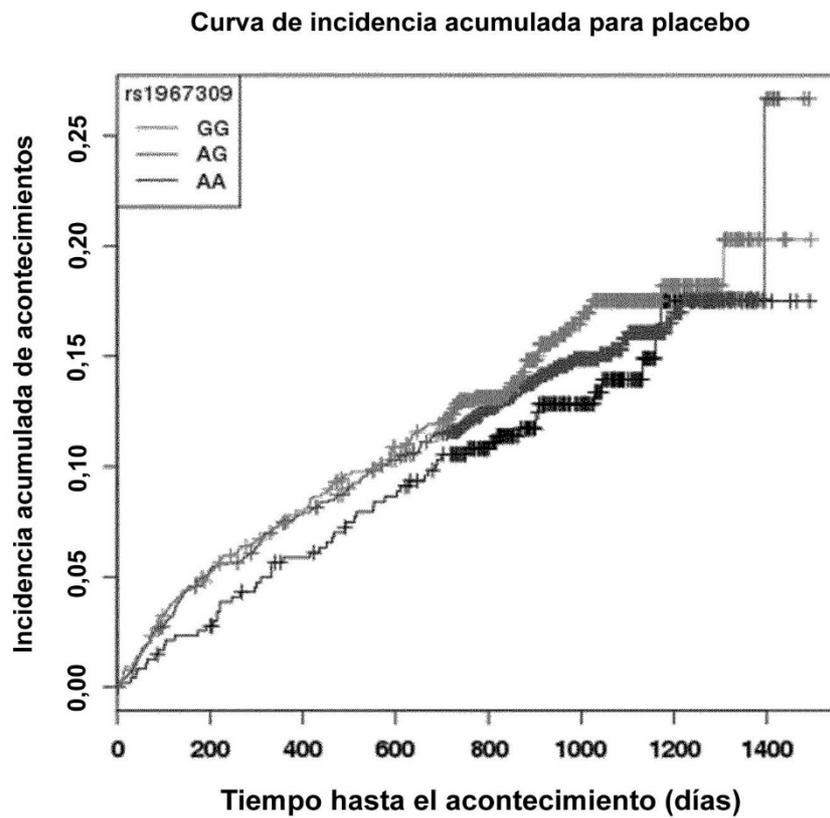
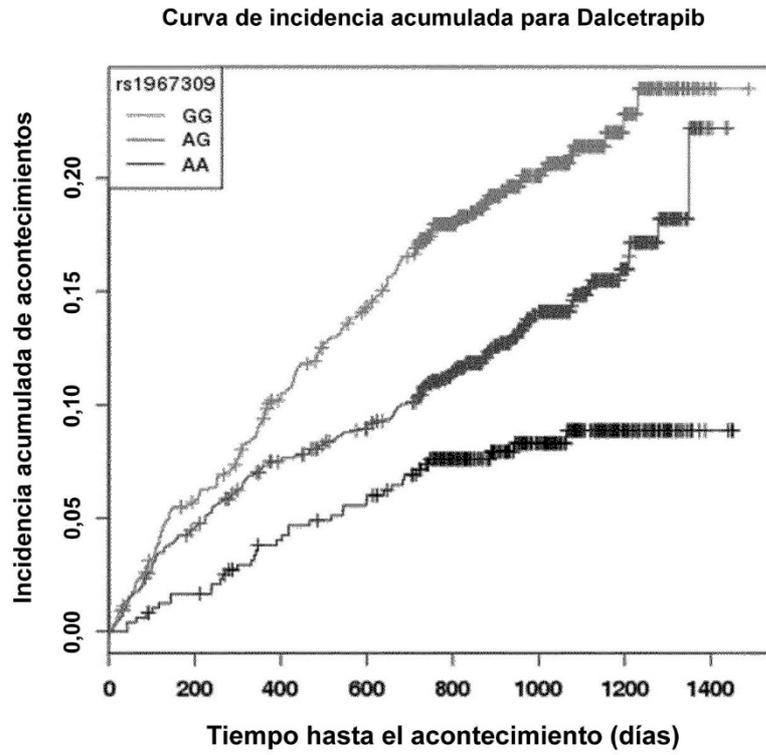
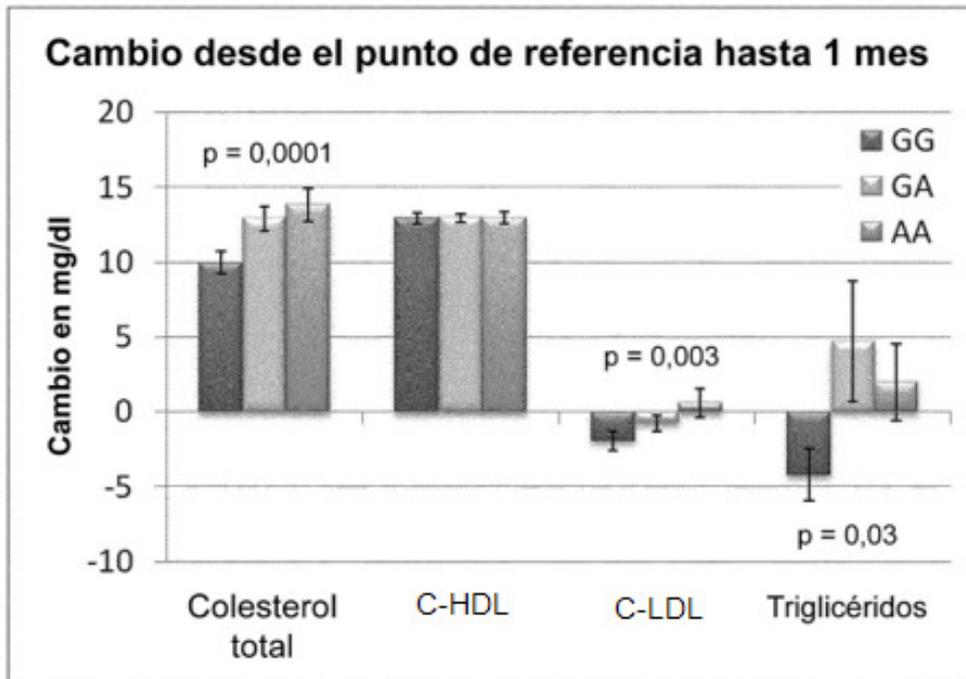


Figura 4.

A.



B.

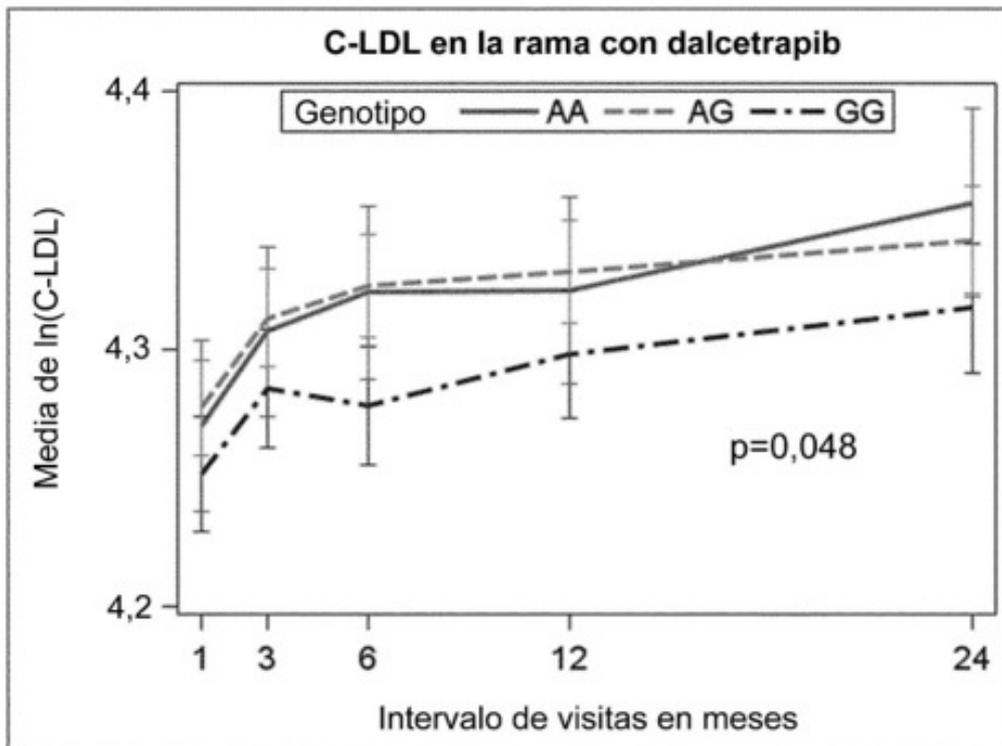


Figura 5.

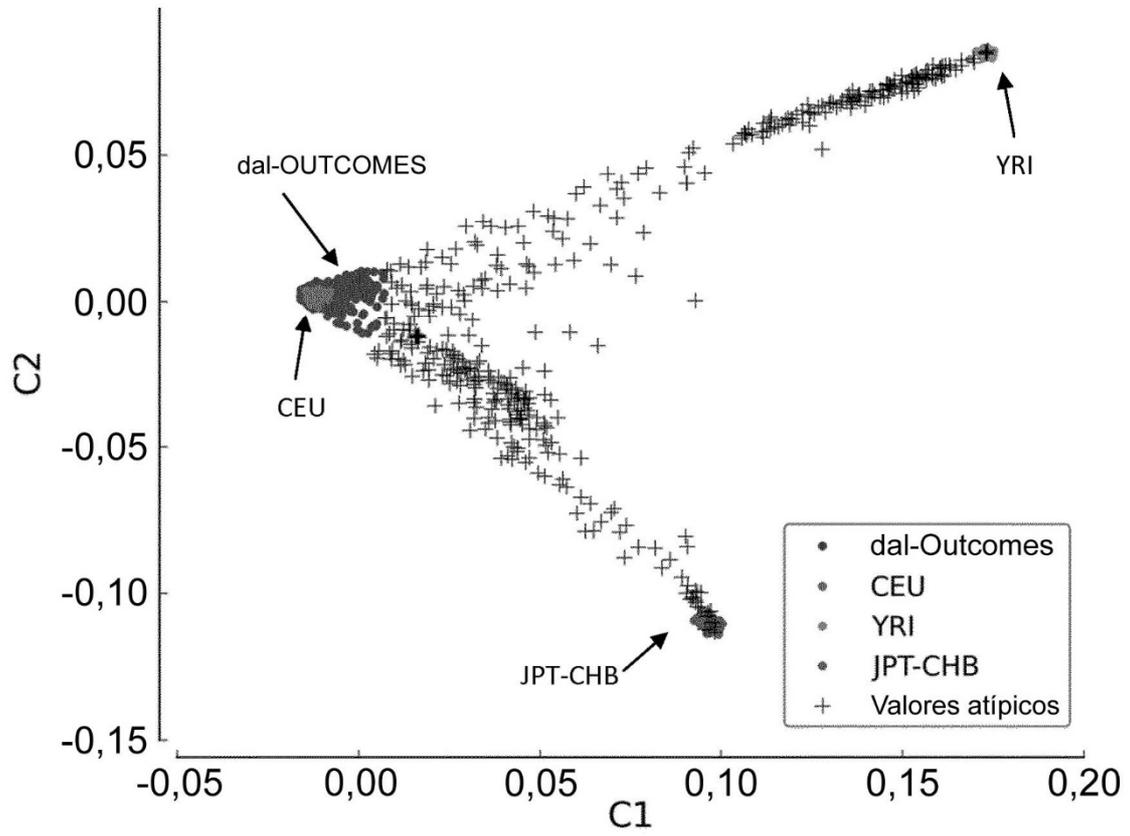


Figura 6

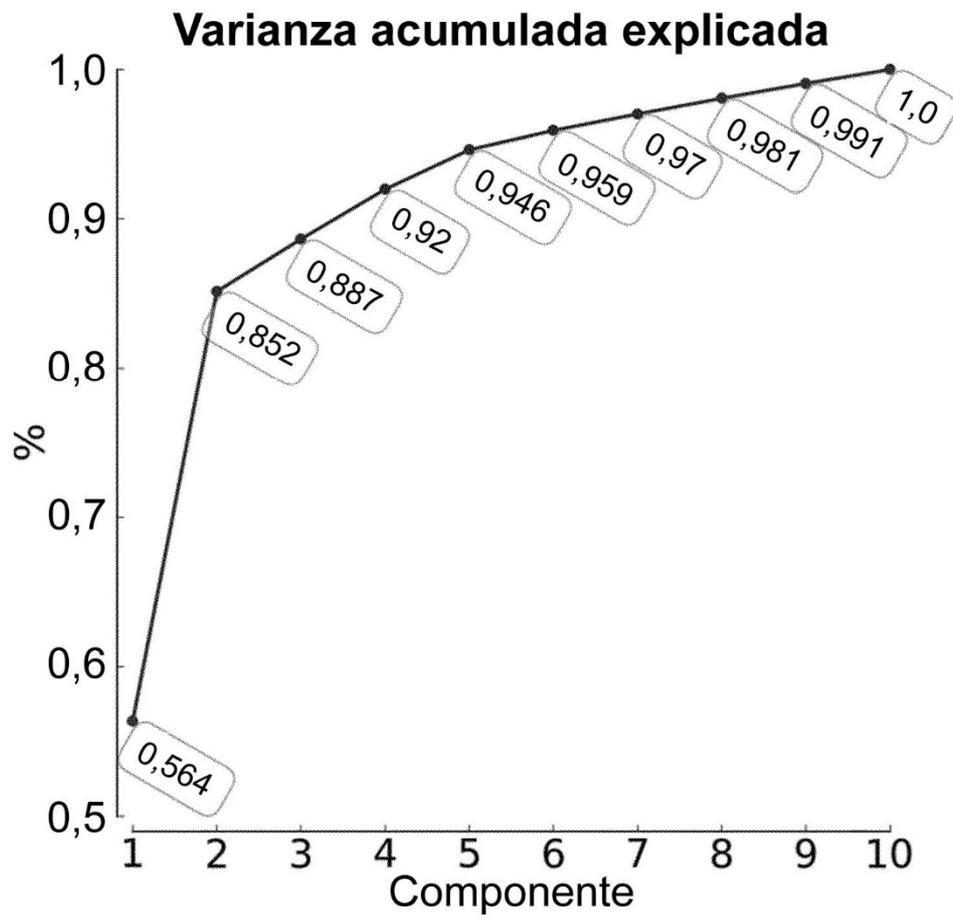


Figura 7

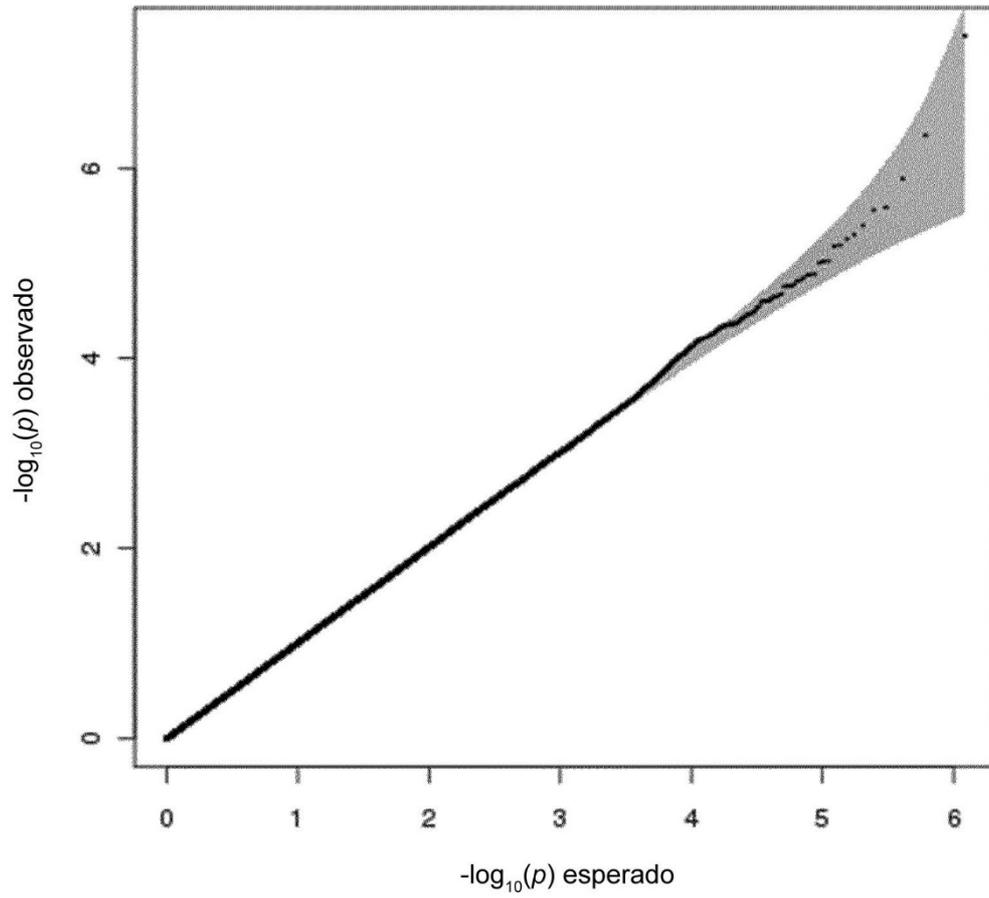


Figura 8.

