

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 507**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/6883 (2008.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2014 PCT/EP2014/062592**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14202541**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2014 E 14736319 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3011048**

54 Título: **Método para predecir una respuesta de tratamiento a un antagonista de V1B en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad**

30 Prioridad:

17.06.2013 GB 201310782

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

11.05.2020

73 Titular/es:

**MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.
(100.0%)
Hofgartenstrasse 8
80539 München, DE**

72 Inventor/es:

**HOLSBOER, FLORIAN y
MÜLLER-MYHSOK, BERTRAM**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 759 507 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para predecir una respuesta de tratamiento a un antagonista de V_{1B} en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para predecir una respuesta de tratamiento a un antagonista del receptor de vasopresina 1B (V_{1B}) en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad. La presente invención se refiere además a un antagonista del receptor V_{1B} para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente.

10

15

Además, se describen kits, composiciones de diagnóstico, dispositivos y micromatrices que permiten determinar la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B y la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, en la muestra de ácido nucleico.

Antecedentes de la invención

Si bien los fármacos antidepresivos actuales son tratamientos eficaces para los síntomas de depresión y ansiedad en una serie de trastornos psiquiátricos, una gran fracción de pacientes solo muestra una remisión parcial de los síntomas o no responde en absoluto (Trivedi *et al.*, Am J Psychiatry. Enero de 2006; 163 (1): 28-40). Esto probablemente se deba al hecho de que estos fármacos no se orientan a las alteraciones patofisiológicas inherentes que conducen a la afección clínica. Se han probado una serie de estrategias antidepresivas derivadas de estudios tanto en animales como en humanos, pero hasta ahora con poco éxito. Uno de estos enfoques es el uso de antagonistas de receptor de hormona liberadora de corticotropina de tipo 1 (CRHR1) y/o de V_{1B} . Se ha mostrado que el aumento de la actividad o las concentraciones de su ligando CRH en el cerebro o el líquido cefalorraquídeo se asocia con depresión y ansiedad en humanos (Nemeroff *et al.*, Arch Gen Psychiatry. Junio de 1988; 45 (6): 577-579; Nemeroff *et al.*, Science. 14 de diciembre de 1984; 226 (4680): 1342-1344; Purba *et al.*, Arch Gen Psychiatry. Febrero de 1996; 53 (2): 137-143; Carpenter *et al.*, Neuropsychopharmacology. Abr 2004; 29 (4): 777-784.), primates (Coplan *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA. 20 de febrero de 1996; 93 (4): 1619-1623; Sánchez y col., Dev Psychopathol. Verano de 2001; 13 (3): 419-449) y roedores (Muller *et al.*, Nat Neurosci. Oct 2003; 6 (10): 1100-1107; Timpl *et al.*, Nat Genet. Jun 1998; 19 (2): 162-166; Keck *et al.*, Neuropsychopharmacology 2002; 26 (1): 94-105). Además, se ha mostrado que la administración de un antagonista del receptor V_{1B} puede normalizar los niveles elevados de vasopresina en roedores que padecen cambios de comportamiento similares a la depresión causados por el estrés en la infancia (ELS) (Murgatroyd *et al.*, Nat. Neurosc. Noviembre de 2009; 12 (12): 1559-1566). Además, una gran cantidad de datos que van desde los estudios moleculares en animales de experimentación a los estudios sin anonimato en pacientes humanos indican que los antagonistas de CRHR1 y/o V_{1B} son un enfoque prometedor en el tratamiento de la depresión y la ansiedad (Ising *et al.*, Exp Clin Psychopharmacol. Diciembre de 2007; 15 (6): 519-528; Holsboer F., CNS Spectr. Julio de 2001; 6 (7): 590-594; Páez-Pereda *et al.*, Expert Opin Investig Drugs. Abr 2011; 20 (4): 519-535). Sin embargo, hasta ahora todos los ensayos clínicos aleatorizados no han conseguido demostrar la superioridad de estos fármacos frente al placebo (Coric *et al.*, Depress Anxiety. Mayo de 2010; 27 (5): 417-425; Binneman y col., Am J Psychiatry. Mayo de 2008; 165 (5): 617-620; Griebel y col., J. Clin. Psychiatry Oct 2012; 73 (11): 1403-1411).

20

25

30

35

40

45

50

Por tanto, todavía existe la necesidad de métodos para predecir una respuesta al tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o V_{1B} , así como a otros fármacos antidepresivos y/o ansiolíticos eficaces en el tratamiento de los síntomas depresivos y/o los síntomas de ansiedad en una serie de trastornos psiquiátricos.

Sumario de la invención

Ahora se ha encontrado que, a pesar de los ensayos clínicos hasta ahora sin éxito, un grupo específico de pacientes que muestran síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad, incluyendo pacientes con sobreactividad de CRH central, exhiben una respuesta al tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas de V_{1B} . También se ha encontrado que la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B en combinación con la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, es indicativa de una respuesta al tratamiento de pacientes que padecen síntomas de depresión y/o ansiedad ante antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas de V_{1B} .

55

60

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para predecir una respuesta de tratamiento a un antagonista del receptor de vasopresina 1B (receptor V_{1B}) en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad y comprende las siguientes etapas:

(i) determinar la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen del receptor de vasopresina 1B (AVPR1B) en una muestra de ácido nucleico de dicho paciente, en donde una variante

65

polimórfica en el gen AVPR1B es el SNP rs28373064 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 1, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G, y

- 5 (ii) determinar la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, en la muestra de ácido nucleico de dicho paciente, en donde la al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona del grupo de biomarcadores que consiste en:
- 10 • SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 15 • SNP rs13 099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,
- 20 • SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 25 • SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- 30 • SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 35 • SNP rs17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 40 • SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- 45 • SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 50 • SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 55 • SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 60 • SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, y
- SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- en donde la combinación de la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B con la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, es indicativa de la respuesta de tratamiento.

En una realización del método de acuerdo con la invención, el grupo de biomarcadores comprende al menos 2, al menos 5, al menos 8 o al menos 11 de los biomarcadores definidos en el presente documento. Por ejemplo, la

presencia o ausencia de al menos 2, al menos 5, al menos 8 o al menos 11 variantes polimórficas o biomarcadores como se definió anteriormente se determina en la etapa (ii) del método descrito anteriormente.

5 En una de realización, el grupo de biomarcadores consiste en los biomarcadores como se definen en el presente documento. Por ejemplo, la presencia o ausencia de las 14 variantes polimórficas o biomarcadores en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B como se definió anteriormente, se determina en la etapa (ii) del método descrito anteriormente.

10 En una realización adicional del método descrito en el presente documento, se determina la combinación de la presencia o ausencia de SNP rs28373064 con la presencia o ausencia de al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, a se determina al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o todos los biomarcadores como se definen en el presente documento para variantes polimórficas excluyendo el gen AVPR1B.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a un antagonista del receptor V_{1B} para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente, mostrando la presencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B en combinación con la presencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B,

20 en donde la variante polimórfica en el gen AVPR1B es el SNP rs28373064 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 1, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G, y

25 en donde la al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona del grupo de biomarcadores que consisten en:

• SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

30 • SNP rs13099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,

35 • SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

40 • SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

45 • SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

• SNP rs17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

50 • SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

55 • SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

60 • SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

• SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

- SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

5

- SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

10

- SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, y

15

- SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G.

20

En una realización, el grupo de biomarcadores comprende al menos 2, al menos 5, al menos 8 o al menos 11 de los biomarcadores definidos en el presente documento. Por ejemplo, el paciente muestra la presencia o ausencia de al menos 2, al menos 5, al menos 8 o al menos 11 variantes polimórficas o biomarcadores en su genoma, excluyendo el gen AVPR1B como se definió anteriormente.

25

En otra realización, el grupo de biomarcadores consiste en los biomarcadores como se definen en el presente documento. Por ejemplo, el paciente muestra la presencia o ausencia de las 14 variantes polimórficas o biomarcadores en su genoma, excluyendo el gen AVPR1B como se definió anteriormente.

30

En una realización adicional, el paciente muestra una combinación de la presencia o ausencia de SNP rs28373064 con la presencia o ausencia de al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o todos los biomarcadores definidos en el presente documento para variantes polimórficas, excluyendo el gen AVPR1B.

35

En una realización de la invención, el antagonista del receptor V_{1B} se selecciona del grupo que consiste en SSR149415, Org 52186, ABT-436 y/o ABT-558.

40

Otro aspecto de la invención se refiere a un kit, composición de diagnóstico o dispositivo para el análisis de al menos dos SNP indicativos de una respuesta de tratamiento a un antagonista de V_{1B} en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad que consisten en una sonda selectiva de una variante polimórfica en el gen AVPR1B y al menos una sonda selectiva de una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, en donde la variante polimórfica en el gen AVPR1B es el SNP rs28373064, que está representado por un solo cambio polimórfico en la posición 27 de la SEC ID NO: 1, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G, y en donde la al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona del grupo de biomarcadores que consisten en

45

- SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

50

- SNP rs13 099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,

55

- SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

- SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

60

- SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

65

- SNP rs17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

- 5 • SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 10 • SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 15 • SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - 20 • SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - 25 • SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, y
 - 30 • SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G
- en donde opcionalmente el kit, composición de diagnóstico o dispositivo consiste en una sonda selectiva de SNP rs28373064 y al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o al menos 14 sondas selectivas de los biomarcadores en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, en donde opcionalmente el kit, composición de diagnóstico o dispositivo comprende además una enzima para el alargamiento del cebador, nucleótidos y/o agentes de marcaje.
- 35
- 40 En otro aspecto, la invención se refiere a una micromatriz para el análisis de al menos dos SNP indicativos de una respuesta de tratamiento a un antagonista del receptor V_{1B} en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad, que consiste en una sonda selectiva de una variante polimórfica en el gen AVPR1B y al menos una sonda selectiva de una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, en donde la sonda selectiva de una variante polimórfica en el gen AVPR1B es selectiva del SNP rs28373064 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de SEQ ID NO: 1, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G, y en donde la sonda selectiva de la al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona de un grupo de sondas que comprende sondas selectivas de:
- 50 • SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - SNP rs13 099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,
 - 55 • SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 60 • SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 65

- 5 • SNP rs17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- 10 • SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 20 • SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, y
- 30 SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEC ID N°: 15, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G, en donde opcionalmente la micromatriz consiste en un grupo de sondas que consisten de una sonda selectiva de SNP rs28373064 y al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, o al menos 14 sondas selectivas de los biomarcadores en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B.

Breve descripción de los dibujos

40 **Figura 1:** Gráfico de la distribución fenotípica de $\ln(\text{AAUC})$ en el ingreso hospitalario. El eje X muestra el \ln del AUC de la respuesta de ACTH y el eje Y la frecuencia en N total/recipiente. #

45 **Figura 2:** El aumento de la actividad de REMS en ratones CRH-COE^{CNS} se suprime mediante la aplicación de DMP696 (50 mg/kg/d) a través del agua potable. Tratamiento día uno, gris claro; tratamiento día 2, gris oscuro; tratamiento día tres, negro. Los símbolos indican diferencias significativas entre el valor basal y el día de tratamiento uno (+), dos (#) o tres (*). Las barras claras y oscuras en el eje x indican el período iluminado y oscuro, respectivamente.

50 **Figura 3:** El aumento de la actividad de REMS en CRH-COE^{CNS} se suprime mediante la aplicación del antagonista de CRH-R1 SSR125543 (50 mg/kg/d) a través del agua potable. Día de valor basal, blanco; tratamiento día dos, gris oscuro; tratamiento día tres, negro. Los símbolos indican diferencias significativas entre el valor basal y el día de tratamiento dos (#) o tres (*). Las barras claras y oscuras en el eje x indican el período iluminado y oscuro, respectivamente.

55 **Figura 4:** La actividad REMS en ratones Cor26 CRH se suprime mediante la aplicación del antagonista de CRH-R1 CP-316311 (50 mg/kg/d) a través del agua potable. Día de valor basal, blanco; tratamiento día dos, gris oscuro; tratamiento día tres, negro.

Descripción detallada de la invención

60 Cuando el término "comprender" o "que comprende" se usa en la presente descripción y reivindicaciones, no excluye otros elementos o etapas. Para los fines de la presente invención, el término "que consiste en" se considera que es una realización opcional del término "que comprende". Si en lo sucesivo se define un grupo que comprende al menos un cierto número de realizaciones, también debe entenderse que divulga un grupo que
65 opcionalmente consiste solo en estas realizaciones.

5 Cuando se usa un artículo indefinido o definido cuando se hace referencia a un nombre singular como "un" o "una" o "el/la", esto incluye una forma plural de ese nombre a menos que se indique específicamente. *Viceversa*, cuando se usa la forma plural de un sustantivo se hace referencia también a la forma singular. Por ejemplo, cuando se mencionan los SNP, esto también debe entenderse como un único SNP.

10 Además, los términos primero, segundo, tercero o (a), (b), (c) o (i), (ii), (iii) y similares en la descripción y en las reivindicaciones se usan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico. Además, si las etapas del método se describen en el presente documento en un cierto orden, debe entenderse que dichas etapas no necesariamente tienen que realizarse en el orden secuencial o cronológico descrito. Se entenderá que los términos así usados o las etapas de método descritas son intercambiables bajo circunstancias apropiadas y que las realizaciones de la invención descritas en el presente documento pueden funcionar en otras secuencias distintas a las descritas o ilustradas en el presente documento.

15 A continuación se darán definiciones adicionales de los términos en cuyo contexto se usan los términos.

20 Hasta ahora, los ensayos clínicos no han conseguido demostrar la superioridad sobre los placebos de los antagonistas de CRHR1 y/o los antagonistas de los receptores V_{1B} en el tratamiento de los síntomas de depresión y/o ansiedad. Esta falta de superioridad frente a placebo puede deberse al hecho de que sólo los pacientes que padecen de sobreactividad de CRH central se aprovecharían efectivamente del tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o del receptor V_{1B}. Si no se realiza una evaluación de la actividad de CRH antes del tratamiento con el antagonista de CRHR1, se diluirían los efectos por los pacientes sin sobreactividad del sistema de CRH que no responden al antagonista de CRHR1 (Holsboer F., Nat Rev Neurosci. Aug 2008; 9 (8): 638- 646) o antagonista del receptor V_{1B}. La sobreactividad del sistema de CRH en pacientes puede reflejarse en el grado de respuesta de corticotropina (ACTH) y cortisol a la prueba combinada de supresión de dexametasona (dex)/estimulación de CRH (Holsboer F., J Psychiatr Res. May-Jun 1999; 33 (3): 181-214; Holsboer F., Ann N Y Acad Sci. Dic 2003; 1007: 394-404.).

30 Ahora se ha descubierto que la sobreactividad de CRH y, en consecuencia una respuesta de tratamiento a los antagonistas de CRHR1 y/o los antagonistas del receptor V_{1B} de un paciente que padece síntomas depresivos y/o de ansiedad, pueden predecirse determinando la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen del receptor de vasopresina 1B (AVPR1B) en combinación con la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B.

35 La presente divulgación se refiere a un método para predecir una respuesta de tratamiento a un antagonista del receptor de la hormona liberadora de corticotropina de tipo 1 (CRHR1) y/o un antagonista del receptor de vasopresina 1B (receptor V_{1B}) en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad que comprende las siguientes etapas:

40 (i) determinar la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen del receptor de vasopresina 1B (AVPR1B) en una muestra de ácido nucleico de dicho paciente, y

45 (ii) determinar la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, en la muestra de ácido nucleico de dicho paciente,

en donde la combinación de la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B con la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, es indicativa de la respuesta de tratamiento.

50 La presente invención se refiere a un método para predecir una respuesta de tratamiento a un antagonista del receptor de vasopresina 1B (receptor V_{1B}) en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad que comprende las siguientes etapas:

55 (i) determinar la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen del receptor de vasopresina 1B (AVPR1B) en una muestra de ácido nucleico de dicho paciente, en donde una variante polimórfica en el gen AVPR1B es el SNP rs28373064 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 1, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G, y

60 (ii) determinar la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, en la muestra de ácido nucleico de dicho paciente, en donde la al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona del grupo de biomarcadores que consiste en

65 • SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

- 5 • SNP rs13 099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,
- SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 10 • SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 15 • SNP rs17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 20 • SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 25 • SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 30 • SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- 35 • SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- 40 • SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, y
- 45 • SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

50 en donde la combinación de la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B con la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, es indicativa de la respuesta de tratamiento.

55 Un "sitio polimórfico" o "variante polimórfica" o "biomarcador", como se usa en el presente documento, se refiere a la posición de un polimorfismo o polimorfismo de nucleótido único (SNP) como se describe en el presente documento dentro del genoma o porción de un genoma de un sujeto, o dentro de un elemento genético derivado del genoma o porción de un genoma de un sujeto. En particular, la variante polimórfica en el gen AVPR1B y/o en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, es un polimorfismo de nucleótido único. El término "polimorfismo de nucleótido único" es bien entendido por la persona experta y hace referencia a una mutación puntual en una determinada posición en la secuencia de nucleótidos. En otras palabras, solo un nucleótido difiere en una determinada región o porción o elemento genético del genoma del sujeto.

60 Los SNP como se describe en el presente documento pueden estar presentes en la hebra de Watson o Crick, con presencia de la base correspondiente. Si, por ejemplo, un polimorfismo está presente en la hebra de Watson como A, está presente en la hebra de Crick como T, si el polimorfismo está presente en la hebra de Watson como T, está presente en la hebra de Crick como A, si el polimorfismo está presente en la hebra de Watson como G, está presente en la hebra de Crick como C, y si el polimorfismo está presente en la hebra de Watson

como C, está presente en la hebra de Crick como G, y *viceversa*. Además, la inserción o delección de bases puede detectarse en la hebra de Watson y/o Crick, con la correspondencia como se definió anteriormente. Para fines analíticos, la identidad de la hebra puede definirse o fijarse, o puede elegirse a voluntad, por ejemplo, en función de factores tales como la disponibilidad de elementos de unión, contenido de GC, etc. Además, en aras de la exactitud, puede definirse el SNP en ambas hebras (Crick y Watson) al mismo tiempo, y en consecuencia se analizarán.

El término "alelo" o "secuencia alélica" como se usa en el presente documento hace referencia a una forma particular de un gen o un nucleótido particular, por ejemplo, una secuencia de ADN en una localización o locus cromosómico específico. En ciertas realizaciones de la presente invención, se puede encontrar un SNP como se define en el presente documento en o sobre uno de los dos alelos en el genoma humano de un único sujeto. En realizaciones específicas adicionales, un SNP como se define en el presente documento también se puede encontrar en o sobre ambos alelos en el genoma humano de un único sujeto. La presencia de un nucleótido indicador o un triplete indicador como se define en el presente documento sobre ambos alelos puede tener un valor predictivo más alto que la presencia de un nucleótido indicador o un triplete indicador sobre un solo alelo, comprendiendo el otro alelo un genotipo de tipo silvestre.

El nucleótido que está presente en la mayoría de la población también se hace referencia como alelo de tipo silvestre o alelo principal. En una realización, el término "secuencia de tipo silvestre" tal como se usa en el presente documento hace referencia a la secuencia de un alelo que no muestra el fenotipo con sobreactividad de CRH o no indica una respuesta de tratamiento a antagonistas del receptor CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B}. En otra realización, el término "secuencia de tipo silvestre" como se usa en el presente documento hace referencia a la secuencia de un alelo que muestra el fenotipo con sobreactividad de CRH o indica una respuesta de tratamiento a antagonistas del receptor CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B}. El término puede hacer referencia además a la secuencia del alelo no asociado al fenotipo con la mayor prevalencia dentro de una población, por ejemplo, dentro de una población caucásica. Como se usa en el presente documento, este estado se define como "ausencia de un SNP".

El nucleótido específico que está presente en la minoría de la población también se hace referencia también como mutación puntual, nucleótido mutado o alelo menor. Como se usa en el presente documento, este estado se define como "presencia de un SNP", "la presencia de una variante polimórfica" o "la presencia de un biomarcador".

En teoría, el alelo de tipo silvestre podría mutar a tres nucleótidos diferentes. Sin embargo, el evento de una mutación a un primer nucleótido en las células reproductivas de un individuo que se establece en una población ocurre muy raramente. El evento de que la misma posición mute a un segundo nucleótido y se establezca en la población prácticamente nunca ocurre y, por lo tanto, puede despreciarse. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, una determinada posición de nucleótido en el genoma de un individuo puede tener dos estados, el estado de tipo silvestre (ausencia de un SNP) y el estado mutado (presencia de un SNP).

Como se describió anteriormente, la combinación de la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B con la presencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B como se describe en la presente memoria en una muestra de un paciente, es indicativa de una respuesta de tratamiento a antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B}. La al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B y/o en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona de un grupo de biomarcadores. El término "biomarcador", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier secuencia de ácido nucleico de cualquier longitud, o un derivado del mismo, que comprende una variante polimórfica tal como la variante polimórfica en el gen AVPR1B o las variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, como se define en el presente documento. En particular, el término "biomarcador" se refiere a los SNP. Por tanto, la al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B y/o en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona de un grupo de biomarcadores que comprenden

- SNP rs28373064 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 1, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

- SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

- SNP rs13 099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,

- SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

- SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

5

- SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

10

- SNP rs17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

15

- SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

20

- SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

25

- SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

25

- SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

30

- SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

35

- SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

35

- SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, y/o

40

- SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G.

45

Un biomarcador puede, por ejemplo, estar representado por una molécula de ácido nucleico de una longitud de, por ejemplo, 1 nt, 2 nt, 3 nt, 4 nt, 5 nt, 10 nt, 15 nt, 20 nt, 25 nt, 30 nt, 35 nt, 40 nt, 45 nt, 50 nt, 60 nt, 70 nt, 80 nt, 90 nt, 100 nt, 200 nt, 300 nt, 400 nt, 500 nt, 1000 nt, 2000 nt, o más o cualquier longitud entre estas longitudes. El ácido nucleico representativo puede ser cualquier molécula de ácido nucleico adecuada, por ejemplo, una molécula de ADN, por ejemplo, una molécula de ADN genómico o una molécula de ADNc, o una molécula de ARN, o un derivado de la misma. El biomarcador puede estar representado además por formas traducidas del ácido nucleico, por ejemplo, un péptido o proteína, siempre que la modificación polimórfica conduzca a una modificación correspondiente del péptido o proteína. La información correspondiente puede estar fácilmente disponible para la persona experta en bases de datos como el repositorio SNP de NCBI y Genbank de NCBI.

50

Las "combinaciones de variantes polimórficas" como se usan en el presente documento hacen referencia a la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B en combinación con la presencia o ausencia de un conjunto o grupo de variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, en una muestra de un paciente, es decir, a la presencia de una combinación de una variante polimórfica en el gen AVPR1B en combinación con la presencia de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 variantes polimórficas como se describe en el presente documento para variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B. Las combinaciones de variantes polimórficas se refieren a la presencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B, incluyendo el SNP rs 28373064, en combinación con la presencia de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 variantes polimórficas como se describe en el presente documento para variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B. Las combinaciones de variantes polimórficas también se refieren a la ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B, incluyendo el SNP rs 28373064, en combinación con la ausencia de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 variantes polimórficas como se describe en el presente documento para variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B. Las combinaciones de variantes polimórficas también se refieren a la presencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B,

65

incluyendo el SNP rs 28373064, en combinación con la ausencia de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 variantes polimórficas como se describe en el presente documento para variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B. Las combinaciones de variantes polimórficas también se refieren a la ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B, incluyendo el SNP rs28373064, en combinación con la presencia de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 variantes polimórficas como se describe en el presente documento para variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B. En una realización, las combinaciones de variantes polimórficas se refieren a la presencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B, incluyendo el SNP rs28373064, en combinación con la presencia de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 variantes polimórficas como se describe en el presente documento para variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B. En otra realización, las combinaciones de variantes polimórficas se refieren a la ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B, incluyendo el SNP rs28373064, en combinación con la ausencia de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 variantes polimórficas como se describe en el presente documento para variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B.

La presencia o ausencia de una combinación de variantes polimórficas puede estar asociada con un factor de ponderación específico que describe el impacto de la presencia de dicha combinación en la predicción de la respuesta de tratamiento a un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}. Por tanto, un factor de ponderación específico que describe el impacto de la presencia o ausencia de dicha combinación sobre la predicción de la respuesta de tratamiento a un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} puede estar asociado con el hecho de que

- está presente al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B, incluyendo el SNP rs28373064, y están presentes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 variantes polimórficas como se describe en el presente documento para las variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B,
- está ausente al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B, incluyendo el SNP rs28373064, y están ausentes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 variantes polimórficas como se describe en el presente documento para las variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B,
- está presente al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B, incluyendo el SNP rs28373064, y están ausentes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 variantes polimórficas como se describe en el presente documento para las variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B,
- está ausente al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B, incluyendo el SNP rs28373064, y están presentes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 variantes polimórficas como se describe en el presente documento para las variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B.

La Tabla 1 proporciona una visión general de los SNP (dentro y fuera del gen AVPR1B) de acuerdo con la presente invención y es adecuada para predecir una respuesta de tratamiento de pacientes que padecen síntomas depresivos y/o de ansiedad a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, por lo que la presencia o ausencia del cambio polimórfico indicado (es decir, la presencia o ausencia del nucleótido indicador) en uno o más de los biomarcadores puede ser indicativa de un paciente que responde al tratamiento con un antagonista del receptor CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}.

El término "nucleótido indicador" hace referencia a un nucleótido de tipo no silvestre en las posiciones de SEQ ID NO: 1 a 15 como se describe en la Tabla 1.

En una realización de la divulgación, el conjunto de biomarcadores comprende al menos 2, al menos 5, al menos 8 o al menos 11 de los biomarcadores definidos en la Tabla 1. Se entiende que el conjunto de biomarcadores puede comprender cualquier biomarcador adicional no descrito explícitamente en el presente documento pero considerado adecuado por el experto en la materia. Dichos biomarcadores adicionales pueden incluir variantes polimórficas adicionales que se han obtenido mediante un cribado de genoma completo de variantes polimórficas en un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad y opcionalmente identificados como asociados con una mayor respuesta de ACTH a una prueba combinada de dex/CRH.

En una realización de la divulgación, el grupo de biomarcadores cuya presencia o ausencia se determina en los métodos de acuerdo con la presente invención comprende biomarcadores que se seleccionan de biomarcadores como se define en la Tabla 1 y SNP en fuerte desequilibrio de ligamiento con cualquiera de los SNP mostrados en la Tabla 1.

En otra realización de la divulgación, el grupo de biomarcadores cuya presencia o ausencia se determina en un método de acuerdo con la presente invención consiste en los biomarcadores definidos en la Tabla 1.

Tabla 1: SNP (junto con secuencias flanqueantes) que pueden usarse para predecir la respuesta a los antagonistas del receptor V_{1B} y/o los antagonistas de CRHR1 en pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad. La posición del SNP se indica como [nucleótido de tipo silvestre/nucleótido indicador].

SNP_ID	Secuencia	SEQ ID NO	Posición del cambio polimórfico
rs28373064	TCCTGCACCGGCTAGCCGGCTGGCAG[A/G]GGG CGCGCCAACAGCCGCCAGCCGA	1	27
rs9880583	AAATGAAGCCACTTGTTCCTCTCCA[C/G]CTAT GACCTAGACACCCCTCCCCA	2	27
rs13099050	AATGAATAAGAAGCCTCTCAAGACAG[A/C]AGG ATTCAACCTTATAGCTTTGATA	3	27
rs7441352	TCCTCTCCCCCTATCTCTGCTTTTCA[A/G]CATTG TACTGGAAGTCCTAGCTAAT	4	27
rs730258	AGAAATAAAATCATTTCATATTCATG[C/T]AATA GATACAAGAAATGTATTAAG	5	27
rs12654236	GGACTGTTTTTGTATTCAAGTGCACAG[A/G]TGTG TGTGAAGACACCCAGCATGTT	6	27
rs17091872	AATGCAAATTTTTATCAAGTACCTAC[A/G]ATGT GCGGGCAATTTTGAAGGTGC	7	27
rs12254219	CTGTGTCCTTGAAGCCCATGACAGTG[C/T]CTGA CACAAAGTAGTTGCTCAATAA	8	27
rs11575663	CTTTATTTACAAAACAAAACACTGCTA[A/G]GCTT GGCCCAAGGGCCCTTATTGTC	9	27
rs7080276	GTCCACGTGACTTCACACATCAGCCA[A/G]TGAG GTCTGGCCTCTGTCACCAAAC	10	27
rs7416	GTAACCGGATGCATTTTTTTN>NNNNA[A/G]AATT TCTCCCTTATCTACTATGATG	11	27
rs12424513	GCAGCCGGACCCTGTATTGAGGAGGA[C/T]GGG CAGGGAAAGCATGCTTTAGAGA	12	27
rs1035050	CTCCCCATCTTTGTATTGATGTAAGC[C/T]TCACC TCTCTGCCCACTGGCATCCG	13	27
rs9959162	TCCTCTGATTGCCTTCAAATTAGGA[A/C]ATCA GTTGAAGTTCCTGCTTTCAGA	14	27
rs8088242	AACATCTGACAAAAGGTAAGAACTCA[A/G]TAA ATGCTTTGATAGAACTTAAATA	15	27

5

Los polimorfismos en desequilibrio de ligamiento con un SNP de la Tabla 1 pueden identificarse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, Develin y Risch (Genomics, 1995) proporcionan una guía para determinar el parámetro delta (al que también se hace referencia como "r") como una medida estándar del desequilibrio. Gabriel *et al.* (Science, 2002) proporciona instrucciones para encontrar el valor máximo de r^2 en las poblaciones para la cartografía genética de la enfermedad. Además, Carlson *et al.* (Am. J. Hum. Genet. (2003) divulgan métodos para seleccionar y analizar polimorfismos basados en el desequilibrio de ligamiento para la cartografía de asociación de genes de enfermedades. Stoyanovich y Pe'er (Bioinformatics, 2008) muestran que los polimorfismos en desequilibrio de ligamiento con SNP identificados tienen perfiles de respuesta prácticamente idénticos. Actualmente, varias bases de datos proporcionan conjuntos de datos en los que se pueden buscar polimorfismos en fuerte desequilibrio de ligamiento, a los que se puede acceder mediante las siguientes direcciones: <http://1000.genomes.org>, <http://www.hapmap.org>, <http://www.broadinstitute.org/mpg/snp>. Se esquematiza un flujo de trabajo de ejemplo para determinar el desequilibrio de ligamiento de SNP con un SNP específico en Uhr *et al.* (Neuron, 2008).

20

SNP en fuerte desequilibrio de ligamiento como se usa en el presente documento significa que el SNP está en desequilibrio de ligamiento con un r^2 mayor de 0,7 o mayor de 0,8 en la población probada una población de referencia étnicamente cercana con el SNP identificado.

Al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B cuya presencia o ausencia se determina es el SNP rs28373064. La variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, cuya presencia o ausencia se determina, se selecciona del grupo de biomarcadores (excepto SNP rs 28373064) proporcionados en la Tabla 1. Por ejemplo, la variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, cuya presencia o ausencia se selecciona de biomarcadores que tienen SEQ ID NO: 2 a 15.

En una realización adicional del método descrito en el presente documento, se determina la combinación de la presencia o ausencia del SNP rs28373064 en combinación con la presencia o ausencia de al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o todos los biomarcadores (excepto SNP rs28373064) proporcionados en la Tabla 1. Por ejemplo, se determina la combinación de la presencia o ausencia del SNP rs28373064 en combinación con la presencia o ausencia de al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o todos los biomarcadores seleccionados del grupo de biomarcadores que tienen SEQ ID NO: 2 a 15.

En una realización, la presencia del SNP rs28373064 en combinación con la presencia del SNP rs9880583, SNP rs730258, SNP rs12654236, SNP rs17091872, SNP rs12254219, SNP rs11575663, SNP rs7080276, SNP rs7416, SNP rs1035050, SNP rs9959162 y SNP rs8088242 es indicativa de una respuesta de tratamiento a un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V1B. En otra realización, la ausencia del SNP rs28373064 en combinación con la ausencia del SNP rs13099050, SNP rs7441352 y SNP rs12424153 es indicativa de una respuesta de tratamiento a un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V1B. En una realización específica, la presencia del SNP rs28373064 en combinación con la presencia del SNP rs9880583, SNP rs730258, SNP rs12654236, SNP rs17091872, SNP rs12254219, SNP rs11575663, SNP rs7080276, SNP rs7416, SNP rs1035050, SNP rs9959162 y SNP rs8088242 y la ausencia del SNP rs28373064 en combinación con la ausencia del SNP rs13099050, SNP rs7441352 y SNP rs12424153 es indicativa de una respuesta de tratamiento a un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V1B.

En realizaciones específicas de la divulgación, el grupo de biomarcadores cuya presencia o ausencia se determina en un método de acuerdo con la presente divulgación comprende además biomarcadores como se describe en el documento WO 2013/160315. Por ejemplo, estos biomarcadores adicionales pueden seleccionarse del grupo que consiste en SNP rs6437726, SNP rs1986684, SNP rs7380830, SNP rs3903768, SNP rs7325978, SNP rs13585, SNP rs9368373, SNP rs10935354, SNP rs8095703, SNP rs10206851, SNP rs9542977, SNP rs4942879, SNP rs9542954, SNP rs1593478, SNP rs9542951, SNP rs2188534, SNP rs12524124, SNP rs4352629, SNP rs7448716, SNP rs11873533, SNP rs10062658, SNP rs12547917, SNP rs1038268, SNP rs2375811, SNP rs1352671, SNP rs364331, SNP rs1924949, SNP rs11025990, SNP rs3758562, SNP rs10156056 y un SNP en fuerte desequilibrio de ligamiento con cualquiera de los SNP anteriores.

En algunas realizaciones de la divulgación, el grupo de biomarcadores cuya presencia o ausencia se determina en un método de acuerdo con la presente divulgación comprende además SNP seleccionados del grupo que consiste en SNP rs6437726, SNP rs1986684, SNP rs7380830, SNP rs3903768, SNP rs7325978, SNP rs13585, SNP rs9368373, SNP rs10935354, SNP rs8095703, SNP rs10206851, SNP rs9542977, SNP rs4942879, SNP rs9542954, SNP rs1593478, SNP rs9542951, SNP rs2188534, SNP rs12524124, SNP rs4352629, SNP rs7448716, SNP rs11873533, SNP rs10062658, SNP rs12547917, SNP rs1038268, SNP rs2375811, SNP rs1352671, SNP rs364331, SNP rs1924949, SNP rs11025990, SNP rs3758562 y SNP rs10156056, en donde los SNP tienen secuencias de nucleótidos (junto con las secuencias flanqueantes) como se divulga en el documento WO 2013/160315 y se muestra en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2: SNP (junto con secuencias flanqueantes) que pueden usarse para predecir la respuesta a los antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas de V1B en pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad. La posición del SNP se indica en negrita como [alelo de tipo silvestre/alelo mutado]. El listado de secuencias y las correspondientes SEQ ID NO se refieren al alelo de tipo silvestre.

SNP_ID	SECUENCIA
RS6437726 SEQ ID NO. 16	CAAGAAAGAGAGTAATAAAAAAACCACAATGAGGGCTCTCATTAA TACTGGATCTTATGGAAACCAATTGTTTCAGTCCCTCAACAAAAGAC CAGATGGGCAGGAAGCTAAATATACACCATGCACTAAACATTATGA GTATCATAGTTTACAAGTCAAAGGGGGCTCTATTGAAGATAGTTCT ATTTTCCCTCTATATT[A/G]TCTGCTAGACAATACCTGATAACATTAT CCAAGTAAATGACAACCTTGATAAATAGTAATTTCCAATGGTGAACA GAGGTGACATTTCCCTCATTACAAAAATTTTTCTTTGGCAGATGAGA TAACTGAATAAGAAATCCACTGACACTGAAATCACAGAGCCAAAT TCCCTATCACAGCACTTATCACATTGCGTTAGG

<p>RS 1986684 SEQ ID NO. 17</p>	<p>TTCCTTGTAGCGGGAGAGAGACTCAGGGAAGGCAGGGTGATAC CTGAGTTGGGGCTTAAAGCAAGGTAGGGTGTGTGTGGTGATGGCA AAATAGGTAGGAAGACAGCACGGGCAAAGTCTGGAGGCAAGGA CAGAAAGAGGAAGTGGCAGGAAGTGAGGCTGGGGAAATGAGTAG GGGTCAATCATGATGTTTCTGGT[A/G]TAGGGAAGAGTTTGGAAATG CATCCTCTAGGCCATACGCCATTGGGGGCTTTTAAAGAAAGACAGT GATGTTGGTTTTGATTTGCATTTTATATAGACTTTTCTGGCAGCTGGA AGGAAGGTGGTTTTGAGAATCACAAAGCTGCGGGAAGATCAGTCA GGAGGGTTCTAGAATAATCCAGGCAAGAGCTGATGGGGACTGAG</p>
<p>RS7380830 SEQ ID NO. 18</p>	<p>ACAGGGGTGGCTACTCTTTCTCCAGAAATAGGTGTCCTGTGGGGC ATTTTGAAGTAGAATGTTGATAGTTGCTTTCAATTTTAGACTGGTAA ATAAGAATTGGGCATTTGAATTTCAATATACTCACTGTGTAAGTGT ATTGAGTATGCTTTAAGTGACCTATAATACTGCTTCATTTAACTTTAT TGTCCATAATAACT[C/T]TCTTAGAGTGACAATAAAGTTAGGTTAGCCA CTTGCCTAGGGTTCGAAACCAAGTAAATGGTGGAGCTGGAATTG CTGTTCTTGTGAGTATTAGACTAGATCGGTTTTCTTCTTCTACAA ATTTTATATACTAAAAATTTTGAAGAAAGACATTTTCTTTGGGAAA AATAGGGAATGTCAGATCCCTTTGGAGATG</p>
<p>RS3903768 SEQ ID NO. 19</p>	<p>CTCGCAGCAACCAAGCCTGCCCAAGCCGGGGAAACCTGGGGAGC AAACCTTACCTGCCTGTACATCAGAGACCAGTTGGCCCTATTTT GGCTCCTGTGGACAGGTAAGTATCCCTTTTGACTCATCCCCAAAT ATCAGGTGAGCCAGGAAAATAAGGCCTTTGGCTTAGACAGTCAATT CAAAGTCTGCCATAGCAT[A/C]CCTAATTACATCCCTATTGCCCTT TTCTAGGTCGTTTTCTCCTCTAACACGATTTTATTTTTCTGTGAGCCA TTTTATTTATTTCTCACCTTGAATATATGTTTTCTTGCAGTTTTT GCTTTGGCTTCTGCTAACTCTATTTGGGCAATGTTTAAAGGCTGA ACACTTGGTTATGAGAGGTACCCTGTTGTGTTGA</p>
<p>RS7325978 SEQ ID NO. 20</p>	<p>TCATCAAGTCTCCTTTTTCTCTAGGAAAAATAACATTGTCAAGGTTA TTAACAGTCAATAAGCTGTATAGGCTCAGCATGGATGGGGATATT GGGTTTCTTGTGCTTATATGAAAGATGGGAAAATCCGAAGTTCTT TTCACCCCTGATATGGAAAATACCCAACATGAGGAGAAGCAGCAGC TATATGATTCTGAGCA[C/T]AGAATGGGAGTAAGAATAGGGTCATG CTGTAAGTATTCTGCTAATAAAAATGCAAAAGTGTAGGTAATTTT ATCAATATCCAGTTAATACTAATAATAGTTAATATTTTCTAGGTTGGT AATATTTTATAATGATAAATATTTTTATAGATCTTAGCTCTTTTTATT TCATATCAACTGTATGAAATCAGTGATTGGT</p>
<p>RS13585 SEQ ID NO. 21</p>	<p>CTGGGGACCTCAGGGAGAGGTACGCAGGTTGCCATGGCTGCGTC TGCAGTCCACCTGCCTTTCCACGCCAGGGAGTCAAGTGTGGAG CCCCCTGGGCCCCAGTGAAGCAGCGATCAGACTATGTGTCCTTG AAATAATGTTTATCCACGCTGTCCCGACAGCCCCCTGCAAGTCT CCCT[C/T]GGTGTACTCTGAGGTGGGAAACCCCTCCCTGGGGGCGG TGAAGGGGAAGTCTGGGCCACCCACAGCCAGCAGATGCTCCAG CAGCCAGAGCCCCAGCCTGGAGCTGAGGCTCTTCTGGGGCTCG CCGGGCCCTGCAAGGCTTTTCCGACCCTCAGCCAGCCGGGCTTC CTCTGCTTTGGGCAGCAGCAAGCTGGCCCTT</p>
<p>RS9368373 SEQ ID NO. 22</p>	<p>TTCCTGTGCCTCAGCTCCTCTGTAGAATGGTGCTGGCAATACAGTT TGCCCTATTGGGCTCTTGTAAAGCTTTAAATAGGTTATTATACATAAA GAGCTAATAGTATGCTGCTGTAGCCGTTGTCTAAGTGTAGCTAGTGA TGATGGTGACAAAGAAAGTAATAGCAATCAGTGGTTTAGATTAACC ATTTTAGGCATAAAC[C/T]GTTCTGCTAGAATCCAAGGGGAGATTTT TTCCCATCAAGGAGACATAGCTTGTGGGAAGATAAGACATACCCA ATTGCAGAAGTAATTAATTAATCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT GCGATGGAGTTTCGCTCTTGTGGCCAGGCTGGAGTGAATAGCA TGATCTCGGCTCACCACAACCTCTGCCTCCT</p>
<p>RS 10935354 SEQ ID NO. 23</p>	<p>ATAGGCCCTATACAGCTCTCAATTTCTTTAATCAATCTTCCTAGCAG CCCGTGAGAAAATTAAGTGTCTTCAAGCTTCTTAAAGGAGAAAAACAG AGGCCTGGAGGGATTAAAGACTTTTCTAAGATTTTAGAGGGCATG TTAGGGTTCAGGCCAGGGCTGTCTAACCCAAGGCCTAATTCCTT CTATTACATCCATCAT[A/G]CATGAGTGAGCACTGGGCATGAGGAT ACGTCAGTGAAGGGGCCCTGTAACATGGACCTTACATTTTGGCT GGGGGAGACAGGCAATGAATACATAGGACCATGTTGGGAAGTGCT AAGTACTCTGATGATAACACAGCAGGGTGAGGTGACAGAGGTCTA GGGAGAGTGGTGTTCAGCAAAAACCTTCTCTGGGGAGAGA</p>

ES 2 759 507 T3

<p>RS8095703 SEQ ID NO. 24</p>	<p>AAAATTTACCAGTTTAAAAAATAAACTCAAATGATATTTGAGA AACCTACCCCTTTCAAACAAGGAGGAGAAAAATCTTCTCCACAAA AGCACATATTGAAAAAATATTTGGGGGCAAGGCCTGAAAGGGTTG GCAGTGTGCAGTTCTGTTATTATCCCGTGCCATTTTATGGGCCT CAGCAAAACACTGGG[A/G]TCATTATCTGTCTTCTGGTTACTCCAG GAGAGCTAGCCATCACAAACCAATGGAAGAGACTTCAGAGAAACC CACACAGGCACCAGAAGTCCTCCCTTTCATCTGCCACTGTGGGG TTTTGTCCTCATCTATTACAATGTTGTCCAATCTCAGACTGCATTCA GAACAAAGGCTCTCAGACTGAGGATGAGTTCTTGA</p>
<p>RS10206851 SEQ ID NO. 25</p>	<p>CCAAATAATTGTTATTGTTGTTTAAACATGGCAATCACGTTATTTGC CATATGTGAAAAAGAATATTTAAAATGCTTTTTAAAACATATGTATGTA AAAGAATGTTTAAATTGTTTAAAAATATGTTATATCTACCTTGGCAC CATCCTTGCTGTTGAGAAATGACTTTTACCTGCTTACTTAGAAGGA AATGTCAGAAG[C/T]JAGAAGTACATTTGAATACGATTATTTGAAAGC TTCATCCATTTTCAAAGAATGTATACAGTAACACTAAATAGAAAGC ATAGTTTATCAACTTTCCTAAGAACAGTCTAGCAAGTATATCAGA GTGGCTGTGGTTCCAGTTGGACTAACCTAATCATTATGAAAAGGT GATAATAAGCTTGGACCAAGAGCACCCA</p>
<p>RS9542977 SEQ ID NO. 26</p>	<p>CAGATGTTATGTGAAACTCTGGAGAAATAGTAGCAAGCAAGACTCA CATGCCTCCTGCCCTCACAGAGCTCCATGATCTGGTGAAGTGCC AGATATTTAAACCCATGGATGTGTGCACACAAAATAACAATTCTCTC AAGCGTTGTGAAGAAAAGTCACAGAGCACTACAAAAGCATGTAAAGA GTGAGGCAAAACCTAT[C/T]GTGTTAGGACAGGGAAGGCTTCTGTG AGCTAACCTGAAGGATGAGTAGGGGTGAGCCAGATGAAAAGGCCA GAGAAAAACATTCTGAGCAGAGACTGCCACTGAGTGCATCCAGT TTTCCCAACATCTTAACACTGTATAATGACTACACTGGATTTTCTTC ATCCTGGATCCATGGTTAGACATGTTAATATGCCTC</p>
<p>RS4942879 SEQ ID NO. 27</p>	<p>CCCAGTCTGTGGTATTTTTTATAGCAGCACAAACAGACTAACACA AGAGGTGGATAGGATTTGCGAGCATGGACCTTGGAGTTTGTGGC CTCAATTTAAAGTGAGTACATTCACCCAGCTGGTGTCTTCTTGC TGCTTGGGCACAGAGATGGAGTAAATGGGTCTAATCAAGGATAAA GGGAGAGCCAAAGAGAT[A/G]GTAATATTTGAAAGGAAGTGTTTTT AATGATGTCCATGTAATCTGAGCTGGGTCAGGAATGAAGTAAAA ACTAAGAGATGATGGATGATGATAGGGGCTGTGAAAGGAAAAACA ATCTTGGGGCCCCCAAATCACTAAGCTAAAGGAGAAAGTCAAGCT GGGAAGTGTAGGGCAATCCTGCCTCCATTTTATTCA</p>
<p>RS9542954 SEQ ID NO. 28</p>	<p>TATTACTGCTGAGAAAACCTGGGTTTGATAAACTAAAGATGCCCATG TATATCAGTCATGCTCCTGGTGAGAACAGGTGGCTCACTGCATAAT GAGAGGAATATTCAAATTAACATTTTACAAAGCTATGGATGACATGTA GGGAAGCCACAGAGAGAGTACAGTATCTAGAGCTAGTAAGAGTAG AAGGCCATCACTGTCC[A/C]CAGGCCATAAGGAGGTAGAGCAGTC AAAGGAAACAAGAGACAAGGGAGGCTGCGAGGACAGGGCCACCT GGCAGAGCCATAACCTTAAACTAGGTAGTCACTTCTTGGCAACTCT GCAGGTAGGGAGCCAACTCACTTTAACCTCCCTCTGATGCCC AGCTGGTTTACCCATTGGTGAAAATCAGTGGGTGAGGGA</p>
<p>RS1593478 SEQ ID NO. 29</p>	<p>CATGAAAAGATACTTAACATTGTAACATCTTGCATTAGGGAAGTGC AAATCAAATCATAACAAAATAGTACTGCATGCTCATTAGGATGACT ATAATCCAAAAGAATAAAAAAGAAAATAACAGGTGTTGGTAGGGAT ACAGATATAGAGAAACTGGAGCTCTCATGCCTTGTGGGGGGCAT GTAAAATGATTCTGC[C/T]GCTTTGGAAAACAGTTTGGTGGTTCCCTC AAAAAGTTAAACATATAATCCAACAATCCACCCAAAAGAATTGAAA GCAGGGTCTAGTACACCAACGTTTCATAGCAGCTTTATTCACATCAA GCCAAAGGTGGAAGCAGCCAAATGTCTACTGATGGATGAGTTGA TACACAAAATGTGGTATATATATGCAATGGAATA</p>
<p>RS9542951 SEQ ID NO. 30</p>	<p>GCCACTTGAATGCCCAAAATGGAGAGATGGGCGTGGGAAGAGAA AGACACCTCAGCAACACAGAGCTGAGAAAACACTGTGAGTTTTATT TAATTCCTACTTACCGTTATTTTGCATAGTAAACAAAAGGGATATTT TTGAAAATCCCTTTGGATAATTTCTGCCACCTAAAATTCTGAGCATT TTGACTCACTGCCTT[A/G]TAAAAAGAATCAATTAATTGAATAAGAG AAGGGATTCTCCCTGATCTTTTCAAGAATCCTTAAAGGCACATTT CTCACTAAGGATCTTGAAGTGTATTTCTAGCCAATCCCAGGAGTC ACTGCTCAGAGATTTACATTTCAAAAATGTAATCAACAGCCTAAGC AGAATATTGACGTTTGGACTGCAGAGCTCTGCT</p>

<p>RS2188534 SEQ ID NO. 31</p>	<p>AGGGTCCCCAAATATTTCCATTTGAGATGACAAAAGTGCTCTTCAGT CATTAGCTTACTCTTCAGTTCAGATGACTTATCATCTTGATTTTCAG AGAGTTCATATATGTCTGTTTTAAAAAACTGGTTCAAAAAGCTGAA GTTACGAAACTAAACCAAATATGCATTACTCTCATGTCAAATTACAA GCTCTTAGCTGC[G/T]GGGATTTTTTACATGCAGCCTGGAGCCCT TGA AAAACCTCTGTTTTCTGTTAGACTCTCCAGGGTACACAGAAGTT GCCTCATTATTTAGTTAATGGTGACTGCAAATAAGCCCCCAAGT CATTAACTATGTGCTTACCACTGCTTTAAAAGAACCCCAAGTTAG GTCCCTCATGTAGGTAAGGAGCTCCCTTACA</p>
<p>RS12524124 SEQ ID NO. 32</p>	<p>ACTTGGGCCCAAAGGCATTCAACTAGAAAGCTGGTAATAATAACAG CGACAGTTTATTGAGTCTTAGTGTCTGAGAAGCTTTTCTAAGTACT TTACACATATTAATTTTTAAATCTTCACATTAGTCCGTGAGGAAG GTACTATTGTTATGTCTGTATTACCCATGGGGATACTGACGCACAA AGAAGTCAAGTAAT[A/G]TATTTAAGATTCTAGTAAGTCAGAGCCC AGGTGCATGCAGTGGCTGGGCTCTGCCACCCATGCAGTGCTGACT AGGGCTTCCACCCATGGATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGACA GAGTTTCGCTCTTGTGGCCAGGCTGGAGTGCAATGGCATGATCT CGGCTCACCACAACCTCCGCTCTCGGGTTCAA</p>
<p>RS4352629 SEQ ID NO. 33</p>	<p>CCCATATAATGAAGGATTGGACCTGATAATCTATCAGGTACATTTT AGCCTGAAATTTATTTGTACACACGCACAAAACACAGACATGTGCAC ACACACATACACATATATATAACATTTATAAATTTTAAAAACATAAA GCTATACTAGAAATGAAAGCTTATATATTGAACTGCCACACCTTTCT ATTTGCAGCCAG[C/T]TACCACCCAGTCTAATGTTTCACTTTATAT AAATTCATTTATTTCTTTACTCATTTCAAATATATGATGATGTAACATA TAAAATCAACATTTAGTCACTCTGAATAACCCAAAATAGCAAATAAT TTA AAAATCACTTCCACTTGACTTTAGAATCTATTACATGCATTGTTT TTCAGAAAATTTACCTCATAATTAT</p>
<p>RS7448716 SEQ ID NO. 34</p>	<p>CTACTTATATGATTAGAGAACAAGAATACTAGGGGGAAAATCAGCA TGCATATAATCTAAGAAATTGTCATTATAATTTTAAAATCCTTTGCAA AATCAGTAAATATGAGTTAACTTATATAATGATACACACACACT GATATGATGCTTTATTGTCTAAACACTGGCTGCTTGTGGAGACGTA TTCTGGTAACAAA[A/G]AATATAGCATCTTAAAATTTGATGCTAGCAT TGTATATCCAAATAGAGAGTAAATGCAACCAGAATATTTTTTATATG TTTAACATTGTAGTGTGCTGACATCATTATATATTTGGTTATGTTAA TCTCAAAAATGCACAATATAGCTGTATGATCTGTATAATGCAAAAAAA TGTAGAGCTTCATTTTGATATTTATTAT</p>
<p>RS11873533 SEQ ID NO. 35</p>	<p>CTGGAAGGGAACAATGGAAGAGGTGCATTAGTCACATTTCCAAAAT GCAGGAAGCAATAACATGTGGCACTATTGTCATTTATGTAGCACCC TAAATACTGGGACAAAATGACATAGATGCCCTTCTGTGATTACTAAA CTCCCCACAGTGTCTCAGAAGGAAGAGCTTTTGACAGGAAATCAT CAAGATCTGATGACATT[A/C]GAGAGCAATTAACATTCTCTTCAACC ATGAACATAATTGCCTCATTACATTTTTCTAGCCATCCTAGGAAGCA GATAATAAGCAGCAATTGTCCTGCCAGGAATTCTGACTTGTGTAA TTTGTAAAGCTTTCTTTGTATCTATTTCTTTCTGTGGCCATCTTTT TGTTTTGGACTGTTGGTAACAGTAAGTGGGT</p>
<p>RS10062658 SEQ ID NO. 36</p>	<p>ATCATTCAAGTATTAAGAGAGAAATGAATACATTTTCAGATATACAAG AATTCAGTTTACCTCCCACAGAATCTCTGAAAAAATATTAGATTAC TATAGTTAAAAAGGAAAATAAAATAAGTCTGTTAGAAAATATTGGT AAAAAAGCAAAGGTGATGAAAACCTTATTGAAATATATTATTAAGTA ATTGTTAAAAAT[A/G]TACACTAAATCTAGAATATATAAATGTAGCAG TTGTTAAGGGGAAGGGGAAATAGAAGTGAAGAAAATGAACATTA GAACAAATGTTTAGCAGTGGGATTATTTATTGGAAGTCTAATGTAA GAAGTATATTCTCCAGGGAGGTATTTCAAGGACATATGAATAGTAA AGGGATAATAAAACAACCTCTATAAGGTAGT</p>
<p>RS12547917 SEQ ID NO. 37</p>	<p>CACACACAACGCTGGGCCAGTAAATAAGTTTTGTTTTTCCCAGG GAAAAGTTGAACAACAATGGTGAGACCAGGAAGGCTCTCCGTTCA CAGGAAATACTGTGTCAACCGCTCGGCCGACGGCTGTGTGAGGGTCA CGGGCGACGCTCGGGTCACGTGTGGCGGCTCCTGTTACAGTGC CGTGTGTGATAAACTGGGAC[C/T]TTCTGGTGAGGGGAGACTGGC GGGGGGTGGGAGGGCAAGGAGTGGGAAAGTCGCCTATAAATGT TTAACAAAAGATCCGCAATGGGAACAGGAACCTTGCATTCTTTCTTT CAATGGACAAAAGCTTCCACATCAAGATACGCTTGTGTGCTGGGAC CAAATGCCACAGTGGGCGAAACTCGTGAGCACAAAGTCTGCGT</p>

ES 2 759 507 T3

<p>RS1038268 SEQ ID NO. 38</p>	<p>ACAACAGGGTATCCTAGCCCAGCAAAATTGACTCATAAATTTAATG ATCACGCAATTGGTAATTCTAAATCCAGTCAGAAGTCTACATTCTGT GTCCACAGTGTCTAGATGTTGGTCCAGTCTCCCATGGACTG TGCCCTTGTATTTGTTTTCTTTGCTAAGCCACATCCCCTGAGGG CTCTGTTTATGCTCA[C/T]TGCAAAATCTTTGACTTTTTAACTTACTG GGCATAATTGCTTCTACTTTTGTCTCTCTGTTATTTTATTTACTT GACTCTGACATGTCTCATTCCC</p>
<p>RS2375811 SEQ ID NO. 39</p>	<p>TTTCAATGGGACTGGTTGGACAGTGGGTGCAGCCCATGAAGGGCA AGCCAAAGCAGGCCGGGCATCACCTCACCCGGAAGCACAAAGG GGTCAGGCGATTTCTTTCTAGTCAAGGGAAGCCATGGCAGAC TGCACCTGAAAAACGAGACACTTCCACCCAAATACTGCGTTTTTC GCAAGGTCTTAGCAACTAAC[A/G]GACAAGGAGATTCTCTCCCGTG CCTGGCTCGGCTGGTCCCACACCCACGGTGACTTGTTCAGTCTA GCACAGCAGTTTGAATCGAAGTACGAGGCAACAACCTGGCTAAG GGAGGGGCATCTGCCATTGCTGAGGCTTGAGTAGGTAAACAAGT GGCCAGGAAGCTCGAAGTGGGTGGAGCCACTGCAGCTTAGCA</p>
<p>RS1352671 SEQ ID NO. 40</p>	<p>ACTTTAGGGACTTTGAGTGATGGACAACCCCTATCAGATATCATC AGCCTGAAACATCCTTATCTTGGCATTAAATTAGAAGGAACCCAG ACCCTGCGTACCAGAATTGTTAGAATCACAGTCTCAGTAAAGAACC AACTCCTGATCACTTCTTAAGGAAAGTTCTAGAAGTCTGCACAC TCTGCAGTCACTTTCA[A/C]TCTATCCAAGTGTACACTTAGAACTC TAGAAAAACACTACGGACAGTCTTCAGCCAGGTAAAGCCTAAAACCA GCAAAGAACAGGGAGAGTGAGGGA</p>
<p>RS364331 SEQ ID NO. 41</p>	<p>CGGATTATCACAGTTCTCAAAAGAGGAGTATGCATTTGCTTGCTCC AATTCCTCTTCTTACACTCTTAAAGCATTCTCAACCAGTCTAA TATCTCATAGTTCCCAAAACTGCTCTGTTCAAGACCATTAGTAAGA TCTTTGATGTTAATCTGTGGACCGTATCTCTGTCTTATTTTACTTG AAGCCCAACAGCA[A/C]ATAAAAAAGTTGTTCTCCTCTCCTCCCTGC TACACTTTCCTTATGTGGCTTGTGGGCTCCTCAGTCCCCTGTGAA AAACTCTGACATGGAGATACTGCAGACCAGTAGAAGGGCTGGGCA GACACTATACAGAAACAGTATGCCCTACATGCTCCTTGGCTAAATC TCTAGAATTTTTTTCAGAACTCATCCACAAAT</p>
<p>RS1924949 SEQ ID NO. 42</p>	<p>ATTTTATCTCATTACTTATTAATCAAACCAATATTTTATGAAGTGA TTCCAGTATTGGAATAAAAATGTAATTCCTTAATCATTAAAAATCTT TATGAATACCTTACATCAACTGTAGGGGACCAACCAGGGAAAAAGCA GGGAGACTTGTAGAACTACACCTCCAGAACAACCGACTCCATCT TCTGGACAACCT[A/G]TCTTCTAAAGTGCAGGACAGACTAGTTGGG GGAGAAAGGAGGAAATGAAAGAGATAGACTAAAAGGGAGGGAGA GAACAGATATTTTTAAGTACCTGTTATGTTCTGGATACAGCACAGA GTACATTGTATCTATTATTATAAGGCATAAAGAAAGATTTCTCAGGT TTTTGGAGTCAGATTGCAATATAAAATAATAG</p>
<p>RS11025990 SEQ ID NO. 43</p>	<p>TAACCTCAAATGTTTTGCAAAATCTCTGTCATAAAAATGCTTACCA ACAAATACTGATACTAAATTTAGATGTGGGGGATTAGTTATAATCC TGAAGTGGGAGGGGGAACCTTCTAATTCCAATTTAGTTCTAAGAGA AGGAAGAGTATTTAGGCCAGAGAAGGTTACGCTTAAAGGTCTGA TAGTGTTTTCTTTGA[A/G]AAATATGTCTCAAACCTAGAGAATAAACT AATTATCTCATCTAAGTTACCTAGAGACATTTATGCTCATCAGTTTG ATAAAGGACTGCAAGTAGACACAGAAGCTGTATTTTCACTTTGAA CCCAGCAATAGTACATTAACAAGATTGGGGCAAGGCAAAGGGACT TTTGTGGCACAAAGATACAATATATGGATTGCGT</p>
<p>RS3758562 SEQ ID NO. 44</p>	<p>CTCTTCAAAGGCCTTTGCCCTTGGGTACCACAGGTTCTGAGACAA GAGGGCTATGGAGAGCCCCATTATAGCTGGAGCCTCCTGCCCTG CCCAAAGGTGTGACTTGAAGGGTGGAAATTTAGGCAGCGTGGCTC GCCCCAGGGAGGCAAGAGGCCAGGGGAATCTTCAAAGGCCCTG GGCTCATCCCAGCTAGGAGGC[A/G]GGCACAGTCATAACCCTAAT CCAGTGAACCTCAGCCCTCATCCTGACTCTCATGGTATTCTGTCCCA GGGAGCCTCTTCCAGCTTTCTTAGAAGCTTTAATGTGAGCACTTG CAGGGCCTTAGAACTGCACGCTACCTCTTCAATTTACATACATGAGG AAACTGAGGCCAGGGTGGACACAGGGCTGCCAGCGAGTTA</p>

RS10156056 SEQ ID NO. 45	ATTATAAAGCAAAGCACTAACCTCATAGAATACCTGAGTCAAGTTC CCTGTGTTCTCATTTTCTAGCCTCTTCTACCAGACACTATGAAAAAT AACAGCCCCATCTCTCCAGAAAATCTTAGGAGATATAGGCGTGCTG AATTTAAGGTGTCTGTGGCACATGCAAGTGGATCAGCCACTGGGC TGTCCAGAATGCAAGA[C/G]AGAACTCAGAGTTGGGGACATAAACT TGGCAGTCATCTGTGTAAGAGAAAAGGTAGGTAAGTCCCACAA GGATGGGTTGGCCTACAGAAGGCACAGAGAGAAGAGAGCCTGGT TTAGCATGGGCTACGATCAGAGTCCCTGGGTTCAAATCTTGGCTC CACCCATTTCTATCTGGTTGCTCTAGGGCATGTTACCTA
--------------------------	--

5 Debe entenderse que el análisis de parámetros adicionales, tales como el género del paciente en combinación con la presencia o ausencia de cada uno de los SNP definidos en la Tabla 1, puede añadirse como factores adicionales al análisis de predicción para la respuesta de tratamiento a un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}.

10 El método de acuerdo con la presente invención puede incluir una etapa adicional para determinar la presencia de un marcador clínico. Dichos marcadores clínicos pueden incluir el nivel de AVP, el nivel de copeptina y/o la respuesta a la prueba combinada de supresión de dexametasona/estimulación de CRH (prueba combinada de dex/CRH) como se describe en el presente documento a continuación, mediante el cual un nivel de AVP elevado, un nivel de copeptina elevado y/o un aumento de la respuesta de ACTH en la prueba combinada de supresión de dexametasona/estimulación con CRH son además indicativos de un paciente que muestra una respuesta positiva al tratamiento con un antagonista del receptor V_{1B}. Además o como alternativa, un marcador clínico puede incluir un valor indicativo de la densidad de movimiento ocular rápido (REM), por ejemplo, un valor indicativo de la densidad de movimiento ocular rápido (REM) durante un primer episodio de sueño nocturno REM de un paciente. Por ejemplo, un valor indicativo de la densidad de movimiento ocular rápido (REM) puede ser un marcador clínico en un método para predecir la respuesta de tratamiento a un antagonista de CRHR1 como se describe en el presente documento.

20 Los niveles elevados de AVP pueden estar indicados por una concentración de AVP en la muestra de líquido cefalorraquídeo en el intervalo de 4 a 8 pg/ml de AVP, opcionalmente en el intervalo de 4 a 6 pg/ml de AVP. Los niveles elevados de copeptina y, por lo tanto, también los niveles elevados de AVP pueden estar indicados por una concentración sanguínea de copeptina en el intervalo de 5 a 9 pmol/l, opcionalmente en intervalo de 5 a 7 pmol/l.

25 La prueba combinada de dex/CRH ha sido descrita por Heuser *et al.* (The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders, J Psychiatr Res, 1994, 28: 341-356) y puede usarse para el cribado de compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad. En detalle, en la prueba combinada de dex/CRH, los sujetos se tratan previamente con dexametasona (por ejemplo, 1,5 mg de dexametasona) y se extrae sangre en ciertos intervalos después del tratamiento de dexametasona. Esta muestra de sangre muestra la supresión del cortisol por la dexametasona. El pretratamiento normalmente se realiza en la tarde anterior al día de la administración de CRH. La CRH humana (por ejemplo, 100 µg de CRH) se administra después del primer pretratamiento con dexametasona, por ejemplo, 16 horas después del pretratamiento. Posteriormente, se extraen muestras de sangre (por ejemplo, en intervalos de 15 minutos) del paciente y se determinan las concentraciones plasmáticas de ACTH y/o cortisol. La respuesta neuroendocrina a la prueba dex/CRH puede analizarse utilizando el área total bajo la curva (AUC) de la respuesta de ACTH. Los pacientes que padecen depresión normalmente muestran una mayor liberación de cortisol y de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) en respuesta al tratamiento combinado con dexametasona y CRH realizado durante la prueba, lo que indica una desregulación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA). Los pacientes con una desregulación elevada del eje HPA muestran valores de AUC de cortisol de entre 3000 y 18000 unidades de AUC (ng/ml x 75 min) y/o valores de AUC de ACTH de entre 1000 y 6500 unidades de AUC (pg/ml x 75 min). Los pacientes que tienen una baja desregulación del eje HPA muestran valores de AUC de cortisol de entre 300 y 2500 unidades de AUC (ng/ml x 75 min) y/o valores de AUC de ACTH de entre 250 y 1000 unidades de AUC (pg/ml x 75 min). Un "aumento de la respuesta de ACTH", como se usa en el presente documento, se refiere por tanto a un aumento de la liberación de ACTH en respuesta al tratamiento combinado con dexametasona y CRH durante la prueba combinada dex/CRH, en particular a valores de AUC de ACTH de entre 1000 y 6500 unidades de AUC (pg/ml x 75 min) que se pueden observar en un paciente sometido a la prueba combinada de dex/CRH.

50 Diversos antidepresivos pueden conducir a una reducción de estos niveles elevados de cortisol y ACTH en una prueba combinada de dex/CRH realizada después del tratamiento con los antidepresivos. La respuesta de tratamiento a antidepresivos se puede determinar por tanto realizando una segunda prueba de dex/CRH después del tratamiento con el antidepresivo y comparando la respuesta neuroendocrina con la que se muestra en una prueba combinada de dex/CRH realizada antes del tratamiento con el antidepresivo.

55

Un aumento de la respuesta de ACTH en el paciente sometido a la prueba combinada de dex/CRH puede apuntar a una sobreactividad de CRH en dicho paciente, es decir, a un paciente que muestra una respuesta de tratamiento positiva al tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B}.

5 Como ya se mencionó anteriormente, el método para predecir una respuesta de tratamiento a los antagonistas de CRHR1 y/o los antagonistas del receptor V_{1B} en pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad puede estar acompañado de un análisis del movimiento ocular rápido (REM) durante el sueño nocturno de un paciente. paciente en un EEG de sueño. El sueño REM típicamente comprende una coincidencia característica de atonía muscular casi completa, un patrón de oscilaciones cerebrales y movimientos oculares rápidos (REM) parecidos a la vigilia. La cantidad de REM durante los episodios de sueño REM consecutivos habitualmente aumenta durante la noche. Los REM simples y cortos con baja amplitud pueden ser característicos de las partes iniciales del sueño REM. La cantidad de REM en particular dentro del primer episodio de sueño REM puede ser de relevancia clínica. Datos clínicos y animales recientes respaldan la correlación de la densidad de REM con una mayor actividad de CRH. Por ejemplo, Kimura *et al.* (Mol. Psychiatry, 2010) mostró que los ratones que sobreexpresan CRH en el cerebro anterior exhiben un sueño de movimiento ocular rápido (REM) constantemente aumentado en comparación con los ratones de tipo silvestre. Además, pudo demostrarse que el tratamiento con el antagonista de CRHR1 DMP696 podía revertir la potenciación de REM. Por tanto, el análisis de SNP y el análisis de densidad de REM como se describe en el presente documento pueden combinarse para predecir la respuesta de pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad al tratamiento con un antagonista de CRHR1. El análisis de REM puede llevarse a cabo antes, concomitantemente o después del análisis de SNP como se describe en el presente documento. Por ejemplo, el análisis de densidad de REM puede llevarse a cabo en personas que fueron identificadas por el análisis de SNP como se describe en el presente documento como pacientes con hiperimpulso de CRH.

25 El registro de un "EEG de sueño" (al que también se hace referencia como "registros polisomáticos") puede comprender electroencefalografía (EEG), electrooculografía vertical y horizontal (EOG), electromiografía (EMG) y/o electrocardiografía (ECG). En EOG, las actividades musculares del ojo derecho e izquierdo pueden registrarse mediante electrooculogramas (uno o típicamente dos canales) para visualizar los componentes fásicos del sueño REM.

30 El "análisis de REM" o "análisis del movimiento ocular rápido (REM)" puede hacer referencia a un método que comprende el registro de las actividades musculares del ojo derecho e izquierdo mediante EOG y entonces el análisis del electrooculograma. El reconocimiento de REM en el electrooculograma puede hacerse manualmente (por ejemplo, según las orientaciones estándares Rechtschaffen y Kales, 1968, Bethesda, MD: National Institute of Neurological Diseases and Blindness).

35 Los términos "sobreactividad de CRH", "sobreactividad del sistema de CRH", "hiperactividad de CRH", "hiperimpulso de CRH" o "hiperimpulso de CRH central" se usan en el presente documento como intercambiables. Una indicación de sobreactividad de CRH puede ser un aumento en la actividad o concentración de CRH o de una o varias moléculas posteriores al receptor CRHR1, que se activan o cuya concentración aumenta en función de la activación del receptor CRHR1 al unirse a CRH. Una indicación adicional de sobreactividad de CRH puede ser una disminución en la actividad o concentración de una o varias moléculas posteriores al receptor CRHR1, que se inactivan o cuya concentración disminuye en función de la activación del receptor CRHR1 tras la unión de CRH. Un valor indicativo de sobreactividad de CRH habitualmente se considera indicativo o predictivo de un paciente que responde a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 o un antagonista de V_{1B}. La actividad normal de CRH frente a la sobreactividad de CRH se puede definir relativamente para todo el grupo, por ejemplo, mediante el uso de una división mediana del área bajo la curva de la respuesta de ACTH en la prueba de dex/CRH. Las respuestas en la mediana superior pueden clasificarse como predictivas de sobreactividad de CRH, mientras que las respuestas en la mediana inferior son indicativas de actividad normal de CRH.

40 La al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente puede obtenerse mediante un cribado de genoma completo de variantes polimórficas en un paciente que tiene síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad e identificando al menos una variante polimórfica asociada con una mayor respuesta de ACTH a una prueba combinada de supresión de dexametasona/estimulación de CRH (prueba combinada de dex/CRH) en el paciente y, opcionalmente, mostrando una interacción con una variante polimórfica en el gen AVPR1B, en particular con el SNP rs28373064.

55 Los términos "respuesta de tratamiento a un antagonista del receptor CRHR1 o V_{1B} en pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad" o "respuesta positiva de tratamiento" como se usa en el presente documento hace referencia a una respuesta en un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad durante y/o después del tratamiento con uno o más antagonistas de CRHR1 o V_{1B} en comparación con el estado anterior al tratamiento. La respuesta puede variar desde un alivio parcial de los síntomas hasta una remisión completa de los síntomas, indicada por el cambio de la intensidad de los síntomas y/o la frecuencia de recaída de los síntomas individuales y/o el cambio medio en una escala de depresión, por ejemplo, como se describe en el presente documento. En consecuencia, un paciente que responde al tratamiento con antagonistas del receptor

CRHR1 o V_{1B} muestra cualquiera de las respuestas al tratamiento con antagonistas del receptor CRHR1 o V_{1B}. La respuesta puede ocurrir poco después del tratamiento o después de un cierto período de tiempo. Una disminución en la gravedad de los síntomas del pretratamiento del 25 % o más habitualmente se considera un alivio parcial de los síntomas. La remisión se puede definir como alcanzar un valor de 8 o menos, por ejemplo, 7 o menos, en la Escala de valoración de la depresión de Hamilton (HAM-D) o valores equivalentes en otras escalas de calificación nombradas en el presente documento.

El término "paciente elegible para un tratamiento con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}" como se usa en el presente documento puede hacer referencia a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad que muestra, o se predice que mostrará, una respuesta positiva de tratamiento durante y/o después del tratamiento con uno o más antagonistas de CRHR1 o V_{1B} en comparación con el estado anterior al tratamiento.

Los síntomas depresivos comprenden, entre otros, bajo estado de ánimo, baja autoestima, pérdida de interés o placer, psicosis, falta de concentración y memoria, aislamiento social, agitación/retraso psicomotor, pensamientos de muerte o suicidio, cambios significativos de peso (pérdida/ganancia), fatiga y un sentimiento de inutilidad. Los trastornos depresivos pueden durar semanas hasta el trastorno de por vida con episodios depresivos recurrentes periódicos. Para la evaluación de la gravedad de la depresión (p. ej., depresión moderada o grave) se puede usar la Escala de valoración de la depresión de Hamilton (HAM-D) (Hamilton, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960). El modo de depresión también puede valorarse mediante escalas alternativas como el Inventario de depresión de Beck (BDI), la Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), la Escala de depresión geriátrica (GDS) y la Escala de autoevaluación de la depresión de Zung (ZSRDS).

Los síntomas de ansiedad comprenden, entre otros, trastornos de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, fobias y trastorno de estrés postraumático. Los síntomas típicos de ansiedad son conductas de evitación que pueden conducir al aislamiento social, enfermedades físicas como taquicardia, mareos y sudoración, aprensión mental, estrés y tensiones. La intensidad de estos síntomas varía desde nerviosismo e incomodidad hasta pánico y terror en humanos o animales. La mayoría de los trastornos de ansiedad pueden durar semanas o incluso meses, algunos de ellos incluso años y empeorar si no se tratan adecuadamente. Para medir la gravedad de los síntomas de ansiedad, se puede usar la Escala de valoración de la ansiedad de Hamilton (HAM-A) o la Escala de valoración de la ansiedad de estado-rasgo (STAI).

Por tanto, "un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad" puede padecer uno o más de los síntomas mencionados anteriormente. El paciente puede padecer solo síntomas depresivos, por lo que incluye pacientes que padecen solo uno de los síntomas depresivos descritos en el presente documento, combinaciones de los síntomas depresivos descritos en el presente documento o combinaciones de los síntomas depresivos descritos en el presente documento en combinación con cualquier otro síntoma que apunte a un trastorno depresivo y no se mencione explícitamente en el presente documento. Además, el paciente puede padecer solo síntomas de ansiedad, por lo que incluye pacientes que padecen solo uno de los síntomas de ansiedad descritos en el presente documento, combinaciones de los síntomas de ansiedad descritos en el presente documento o combinaciones de los síntomas de ansiedad descritos en el presente documento en combinación con cualquier síntoma adicional que apunte a un trastorno de ansiedad y no se mencione explícitamente en el presente documento. El paciente también puede padecer síntomas depresivos y de ansiedad, en particular combinaciones de los síntomas depresivos y de ansiedad mencionados en el presente documento. En particular, un paciente que padece síntomas depresivos y/o de ansiedad designa a cualquier persona que tenga una puntuación superior a 7 de acuerdo con la Escala de valoración de la depresión de Hamilton y/o una puntuación superior a 6 en la Escala de depresión de Montgomery-Asberg y/o una puntuación superior a 44 en la escala de autoevaluación de la depresión de Zung y/o una puntuación de más de 14 en la escala de valoración de la ansiedad de Hamilton. Además, o como alternativa, un paciente que padece síntomas depresivos y/o de ansiedad designa a cualquier persona que tenga una puntuación considerada como patológica en cualquiera de las escalas conocidas para la evaluación de la depresión y/o ansiedad.

Por el contrario, un "individuo sano", como se usa en el presente documento, designa a cualquier persona que no padezca ansiedad y/o síntomas depresivos. En particular, un individuo sano designa a cualquier persona que tenga una puntuación de 0-7 de acuerdo con la Escala de valoración de la depresión de Hamilton y/o una puntuación de 0-6 en la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg y/o una puntuación de 20-44 en la Escala de autoevaluación de la depresión de Zung y/o una puntuación inferior a 14 en la Escala de valoración de la ansiedad de Hamilton. Además, o como alternativa, un individuo sano designa a cualquier persona que tenga una puntuación considerada normal en cualquiera de las escalas conocidas para la evaluación de la depresión y/o ansiedad.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a la provisión de un algoritmo para predecir una respuesta de tratamiento a antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B} en pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad. El método puede comprender las siguientes etapas:

(a) realizar un análisis de genotipado de polimorfismo de nucleótido único (SNP) en un grupo de pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad;

5 (b) determinar un valor indicativo de la actividad de CRH en cada paciente del grupo, en donde un valor indicativo de sobreactividad de CRH es indicativo o predictivo de un paciente que responde a un tratamiento con un antagonista de CRH1 y/o antagonista del receptor V_{1B};

10 (c) determinar si la presencia o ausencia de al menos un SNP y/o la combinación de la presencia o ausencia de al menos dos SNP se asocia con un valor indicativo de sobreactividad de CRH como se determina en la etapa (b);

15 (d) determinar el algoritmo mediante aprendizaje automático a partir de la asociación de la presencia o ausencia de al menos un SNP identificado en la etapa (c) con el valor indicativo de sobreactividad de CRH y de la asociación de la combinación de la presencia o ausencia de al menos dos SNP identificados en la etapa (c) con un valor indicativo de sobreactividad de CRH.

20 Una realización de la divulgación se refiere a la provisión de un algoritmo para predecir una respuesta de tratamiento a los antagonistas del receptor V_{1B} en pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad. El método puede comprender las siguientes etapas:

(a) realizar un análisis de genotipado de polimorfismo de nucleótido único (SNP) en un grupo de pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad;

25 (b) determinar un valor indicativo de la actividad de CRH en cada paciente del grupo, en donde un valor indicativo de sobreactividad de CRH es indicativo o predictivo de un paciente que responde a un tratamiento con un antagonista del receptor V_{1B};

30 (c) determinar si la presencia o ausencia de al menos un SNP y/o la combinación de la presencia o ausencia de al menos dos SNP se asocia con un valor indicativo de sobreactividad de CRH como se determina en la etapa (b);

35 (d) determinar el algoritmo mediante aprendizaje automático a partir de la asociación de la presencia o ausencia de al menos un SNP identificado en la etapa (c) con el valor indicativo de sobreactividad de CRH y de la asociación de la combinación de la presencia o ausencia de al menos dos SNP identificados en la etapa (c) con un valor indicativo de sobreactividad de CRH.

En una etapa (a), se realiza un análisis de genotipado de polimorfismo de nucleótido único (SNP) en un grupo de pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad.

40 Un "grupo de pacientes" como se usa en el presente documento comprende al menos dos pacientes, tales como al menos 10 pacientes, o al menos 100 pacientes, o al menos 150 pacientes. Los pacientes incluidos en el análisis de la etapa (a) pueden exhibir al menos un modo depresivo moderado a grave. El grupo de pacientes puede comprender pacientes con sobreactividad de CRH y/o pacientes con actividad de CRH normal.

45 El análisis de genotipado de SNP puede realizarse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como análisis de micromatrices o análisis de secuenciación o métodos relacionados con PCR o espectrometría de masas o ensayos de nucleasa 5' o hibridación específica de alelos o variantes de alto rendimiento de estas técnicas o combinaciones de las mismas. Estos y otros métodos son conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, Rampal, DNA Arrays: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology) 2010; Graham & Hill, DNA Sequencing Protocols (Methods in Molecular Biology) 2001; Schuster, Nat. Methods, 2008 y Brenner, Nat. Biotech., 2000; Mardis, Annu Rev Genomics Hum Genet., 2008. Las matrices de Genomewide se pueden comprar de diferentes proveedores tales como Illumina y Affymetrix.

50 Por ejemplo, la determinación de la secuencia de nucleótidos y/o la estructura molecular puede llevarse a cabo mediante análisis de transferencia de puntos de oligonucleótidos específicos de alelo (ASO), ensayos de extensión de cebadores, genotipado iPLEX SNP, genotipado de hibridación específica de alelo dinámico (DASH), el uso de balizas moleculares, PCR-ARMS de cuatro cebadores, un ensayo Invader de endonucleasa Flap, un ensayo de oligonucleótido ligasa, análisis de PCR-polimorfismo de conformación monocatenaria (SSCP), análisis cuantitativo de PCR en tiempo real, análisis basado en micromatrices de SNP, análisis de polimorfismo de longitud de fragmento de enzima de restricción (RFLP), análisis de resecuenciación orientada y/o análisis de secuenciación del genoma completo.

60 En algunas realizaciones, cualquiera de los métodos descritos en el presente documento comprende la determinación del haplotipo para dos copias del cromosoma que comprende los SNP identificados en el presente documento.

65

Típicamente, se considera un SNP en el análisis de genotipado si ocurre en un cierto porcentaje en la población, por ejemplo en al menos 5 % o al menos 10 % de la población. En otras palabras, la frecuencia de alelo menor (MAF) es mayor de 0,05 o 0,10 (MAF > 0,05 o MAF > 0,10).

5 Para el análisis de genotipado de SNP, se puede usar una muestra de ácido nucleico o ADN de un paciente. La muestra de ácido nucleico o ADN puede ser una muestra de sangre, una muestra de cabello, una muestra de piel o una muestra de saliva del paciente. También se puede usar cualquier otra muestra obtenible del paciente y que contenga ácido nucleico o ADN del paciente. La muestra se puede recoger del paciente por cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, se puede tomar una muestra de sangre de un paciente mediante el uso de una aguja estéril. La recolección de saliva de la boca y la garganta del paciente puede realizarse mediante el uso de un bastoncillo de algodón estéril o enjuagando dicha área y recolectando la solución de enjuague.

15 Habitualmente, el ácido nucleico o el ADN se extraen, aíslan o purifican de la muestra antes del análisis de genotipado de SNP. Cualquier método conocido en la técnica puede usarse para la extracción, aislamiento o purificación de ácido nucleico o ADN. Los métodos adecuados comprenden, *entre otros*, etapas tales como etapas de centrifugación, etapas de precipitación, etapas de cromatografía, etapas de dialización, etapas de calentamiento, etapas de enfriamiento y/o etapas de desnaturalización. Para algunas realizaciones, se puede alcanzar cierto contenido de ácido nucleico o ADN en la muestra. El contenido de ácido nucleico o ADN se puede medir, por ejemplo, mediante espectrometría UV como se describe en la bibliografía. Sin embargo, en realizaciones alternativas, el análisis de genotipado de SNP también puede realizarse usando una muestra no extraída o no purificada.

25 La amplificación de ácido nucleico o ADN también puede ser útil antes de la etapa de análisis de SNP. Cualquier método conocido en la técnica puede usarse para la amplificación de ácido nucleico o ADN. Por tanto, la muestra se puede proporcionar en una concentración y solución apropiada para el análisis de SNP.

30 Los SNP analizados pueden estar representados por los valores 0, 1 o 2. El valor "0" puede indicar que el SNP no está presente en ninguno de los dos cromosomas homólogos. El valor "1" puede indicar que el SNP está presente en uno de los dos cromosomas homólogos. El valor "2" puede indicar que el SNP está presente en ambos cromosomas homólogos. Los cromosomas homólogos se corresponden entre sí en términos de longitud cromosómica, loci genéticos y patrón de tinción. Uno se hereda de la madre, el otro se hereda del padre.

35 En una etapa (b) del método para proporcionar un algoritmo de predicción, se determina un valor indicativo de la actividad de CRH en cada paciente.

40 Se puede obtener un "valor indicativo de la actividad de CRH", un "valor indicativo de sobreactividad de CRH" y/o un "valor indicativo de actividad de CRH normal" determinando la concentración o actividad de CRH y/o de una diana posterior del receptor CRHR1. El análisis habitualmente se configura de manera que se pueda excluir que la modulación de la actividad o concentración de una diana posterior del receptor CRHR1 se deba a otra alteración que la actividad de CRH. Por ejemplo, las concentraciones o actividades de adrenocorticotropina (ACTH) y/o cortisol son biomarcadores útiles para determinar un valor indicativo de sobreactividad de CRH. Típicamente, la sobreactividad de CRH en cada paciente puede determinarse midiendo la respuesta de nivel de ACTH y/o cortisol a una prueba combinada de supresión de dexametasona/estimulación de CRH como se describe en el presente documento.

50 Las etapas (c) y (d) del método para proporcionar un algoritmo de predicción pueden analizar la asociación de los SNP analizados con el valor indicativo de sobreactividad de CRH y/o actividad de CRH normal y generar un algoritmo para predecir la respuesta de tratamiento a los antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B}. Además o como alternativa, las etapas (c) y (d) del método para proporcionar un algoritmo de predicción pueden analizar la asociación de una combinación de la presencia o ausencia de al menos dos de los SNP analizados, en particular una combinación de la presencia o ausencia de al menos un SNP en el gen AVPR1B con la presencia o ausencia de al menos un SNP en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, con un valor indicativo de sobreactividad de CRH y/o actividad de CRH normal y generar un algoritmo para predecir el respuesta de tratamiento a antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B}. Además, las etapas (c) y (d) del método para proporcionar un algoritmo de predicción pueden analizar la asociación del género del paciente del que deriva la muestra con un valor indicativo de sobreactividad de CRH y/o actividad de CRH normal y generar un algoritmo para predecir la respuesta de tratamiento a los antagonistas de CRHR1 y/o los antagonistas del receptor V_{1B}.

60 En una realización ejemplar de la divulgación, el grupo de pacientes puede dividirse en dos conjuntos de tamaño similar y valores similares para descriptores tales como descriptores demográficos o descriptores clínicos. En lo sucesivo, estos dos conjuntos también se hacen referencia como "conjunto de entrenamiento" y "conjunto de prueba".

65

En la etapa (c) del método de esta realización ejemplar de la divulgación, se identifica en el conjunto de entrenamiento al menos un SNP asociado con el valor indicativo de sobreactividad de CRH y/o actividad de CRH normal como se determina en la etapa (b). Además o como alternativa, en la etapa (c), puede identificarse en el conjunto de entrenamiento la asociación de una combinación de los SNP analizados con un valor indicativo de sobreactividad de CRH y/o actividad de CRH normal como se determina en la etapa (b). Opcionalmente, en la etapa (c), se identifica en el conjunto de entrenamiento la asociación del género del paciente del que se obtuvo la muestra con un valor indicativo de sobreactividad de CRH y/o actividad de CRH normal como se determina en la etapa (b).

Además, puede haber al menos dos alternativas para el resultado proporcionado por el algoritmo de predicción. Primero, el resultado puede ser una respuesta categórica si el paciente responde al tratamiento con antagonista de CRHR1 y/o antagonista del receptor V_{1B} o no. En segundo lugar, el algoritmo de predicción puede proporcionar la respuesta a en qué grado o probabilidad el paciente puede responder o no al tratamiento. Dependiendo del resultado deseado proporcionado por el algoritmo de predicción, la forma de determinar el algoritmo puede diferir.

Como alternativa, el algoritmo de predicción analizará si un paciente responde o no al tratamiento con antagonista de CRHR1 y/o antagonista del receptor V_{1B} , los valores indicativos de la actividad de CRH pueden proporcionarse como variables de datos lógicos (por ejemplo, de tipo booleano; 0 frente a 1; verdadero frente a falso, de alta respuesta frente a baja). Por lo tanto, si la prueba realizada para determinar los valores indicativos de sobreactividad de CRH proporciona un intervalo de datos, los pacientes pueden desdoblarse por un umbral en de alta respuesta frente a baja.

Como alternativa, la prueba analizará en qué grado o probabilidad el paciente puede responder o no al tratamiento con antagonista de CRHR1 y/o con antagonista del receptor V_{1B} , los valores indicativos de la actividad de CRH pueden proporcionarse como valores numéricos.

Típicamente, los SNP que se modifican en un porcentaje significativo de la población se usan en el método para proporcionar un algoritmo de predicción. Por ejemplo, solo los SNP con una frecuencia de alelo menor (MAF) mayor de 0,05 o 0,10 pueden seleccionarse para un análisis posterior. Esto significa que solo los SNP que se modifican en al menos el 5 % o el 10 % de la población se seleccionan para su posterior análisis.

La asociación de todos los SNP o combinaciones de SNP con el valor indicativo de actividad de CRH se prueba mediante un análisis de asociación que prueba la probabilidad de que un paciente sea sobreactivo de CRH frente a no sobreactivo de CRH dependiendo del genotipo de dicho paciente. Dicho análisis de asociación puede realizarse, por ejemplo, mediante un modelo genético aditivo y/o mediante una regresión logística. Se identifica, por ejemplo, un SNP y/o una combinación de al menos dos SNP que están asociados con un valor indicativo de sobreactividad de CRH si el valor de p correspondiente es menor de 1×10^{-3} o menor de 1×10^{-4} o menor de 1×10^{-5} . Cuanto más bajo es el valor de p, más se asocia el SNP o la combinación de al menos dos SNP con un valor indicativo de sobreactividad de CRH. Por consiguiente, se identifica un SNP o una combinación de al menos dos SNP, por ejemplo, asociados con un valor indicativo de actividad de CRH normal, si el valor de p correspondiente es al menos 1×10^{-3} o al menos 1×10^{-4} o al menos 1×10^{-5} . En una realización de la invención, solo se usan SNP o combinación de SNP con un valor de $p < 1 \times 10^{-5}$.

En la etapa (d) de esta realización ejemplar, el algoritmo para predecir una respuesta de tratamiento a los antagonistas de CRHR1 y/o antagonista del receptor V_{1B} puede determinarse mediante el uso de SNP o combinación de SNP en el conjunto de pruebas mediante un método de aprendizaje automático.

El término "algoritmo para predecir" como se usa en el presente documento puede hacer referencia a una función de clasificación (también conocida como prueba de clasificación binaria).

El término "aprendizaje automático" tal como se usa en el presente documento puede hacer referencia a un método conocido por el experto en la técnica del aprendizaje automático. En particular, el aprendizaje automático se refiere al diseño y desarrollo de algoritmos que permiten a los ordenadores desarrollar comportamientos basados en datos empíricos, tales como los datos de sensores o bases de datos. Puede seleccionarse del grupo que consiste en aprendizaje de redes neuronales artificiales, aprendizaje de árboles de decisión, aprendizaje automático de vectores de soporte, aprendizaje de redes bayesianas, agrupamiento y análisis de regresión.

El término "predicción fiable de la respuesta de tratamiento a los antagonistas de CRHR1 y/o al antagonista del receptor V_{1B} " como se usa en el presente documento puede hacer referencia a un alto rendimiento del algoritmo de predicción. La evaluación del rendimiento del algoritmo de predicción puede depender del problema para el que se aplica el algoritmo. Si el algoritmo se usa para identificar pacientes que probablemente respondan al tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B} , el rendimiento habitualmente se expresa por una alta exactitud y/o sensibilidad y/o precisión. Si se deben identificar los pacientes que probablemente no respondan al tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B} , la

especificidad y/o el valor predictivo negativo son medidas estadísticas típicas para describir el rendimiento del algoritmo de predicción.

5 Para optimizar el rendimiento de predicción del algoritmo, la etapa de determinar el algoritmo mediante un método de aprendizaje automático en un primer subconjunto del conjunto de prueba y probar el rendimiento de predicción en un segundo subconjunto independiente del conjunto de prueba puede repetirse en función de diferentes números y grupos de SNP, hasta que se alcance el rendimiento de predicción deseado.

10 La exactitud, la sensibilidad, la precisión, la especificidad y el valor predictivo negativo son medidas estadísticas ejemplares del rendimiento del algoritmo de predicción. A continuación, se dan ejemplos para determinar el rendimiento del algoritmo de predicción.

15 Como se usa en el presente documento, la exactitud se puede calcular como $(\text{número de positivos verdaderos} + \text{número de negativos verdaderos}) / (\text{número de positivos verdaderos} + \text{número de falsos positivos} + \text{número de negativos verdaderos} + \text{número de falsos negativos})$, por ejemplo $(\text{número de pacientes diagnosticados correctamente como con respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B} + \text{número de pacientes diagnosticados correctamente como sin respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B}) / (\text{número de pacientes diagnosticados correctamente con respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B} + \text{número de pacientes diagnosticados erróneamente con respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B} + \text{número de pacientes diagnosticados correctamente sin respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B} + \text{número de pacientes diagnosticados erróneamente sin respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B})$. La exactitud de la predicción puede ser, por ejemplo, de al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 %.

25 Como se usa en el presente documento, la sensibilidad se puede calcular como $(\text{verdaderos positivos}) / (\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos})$, por ejemplo: $(\text{número de pacientes diagnosticados correctamente con respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B}) / (\text{número de pacientes diagnosticados correctamente con respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B} + \text{número de pacientes diagnosticados erróneamente sin respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B})$. La sensibilidad de la predicción puede ser de al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 %.

35 Como se usa en el presente documento, la precisión (a la que también se hace referencia como valor predictivo positivo) puede calcularse como $(\text{verdaderos positivos}) / (\text{verdaderos positivos} + \text{falsos positivos})$, por ejemplo: $(\text{número de pacientes diagnosticados correctamente con respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B}) / (\text{número de pacientes diagnosticados correctamente con respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B} + \text{número de pacientes diagnosticados erróneamente con respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B})$. La precisión de la predicción puede ser de al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 %.

40 Como se usa en la presente memoria, la especificidad se calcula como $(\text{verdaderos negativos}) / (\text{verdaderos negativos} + \text{falsos positivos})$, por ejemplo: $(\text{número de pacientes diagnosticados correctamente sin respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B}) / (\text{número de pacientes diagnosticados correctamente sin respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B} + \text{número de pacientes diagnosticados erróneamente con respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B})$. La especificidad de la predicción puede ser de al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 %.

50 Como se usa en el presente documento, el valor predictivo negativo se calcula como $(\text{verdaderos negativos}) / (\text{verdaderos negativos} + \text{falsos negativos})$, por ejemplo: $(\text{número de pacientes diagnosticados correctamente como sin respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B}) / (\text{número de pacientes diagnosticados correctamente como sin respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B} + \text{número de pacientes diagnosticados erróneamente sin respuesta al antagonista de CRHR1 y/o al antagonista del receptor } V_{1B})$. El valor predictivo negativo puede ser de al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 % o al menos 90 %.

55 Otras medidas estadísticas útiles para describir el rendimiento del algoritmo de predicción son la media geométrica de la sensibilidad y la especificidad, la media geométrica del valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo, la medida F y el área bajo la curva ROC, y los cocientes de probabilidad positiva y negativa, la tasa de descubrimientos falsos y el coeficiente de correlación de Matthews. Estas medidas y métodos para su determinación son bien conocidos en la técnica.

60 En general, un algoritmo de predicción con alta sensibilidad puede tener baja especificidad y *viceversa*. La decisión de seleccionar un algoritmo que tenga ciertas características estadísticas tales como exactitud, sensibilidad o especificidad también puede depender de los costos asociados con un tratamiento con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} si la predicción es positiva y/o si dicho tratamiento es perjudicial en los casos en que el resultado es un falso positivo.

Para una predicción de si es probable que un paciente responda al tratamiento con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} , el algoritmo de predicción puede basarse en un número de SNP y/o combinaciones de SNP suficientes para lograr una sensibilidad de predicción y/o precisión de al menos 55 %, opcionalmente al menos 70 % o al menos 80 %.

Para la predicción de si es poco probable que un paciente responda al tratamiento con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} , el algoritmo de predicción puede basarse en un número de SNP y/o combinaciones de SNP suficientes para lograr una especificidad de predicción y/o valor predictivo negativo de al menos 55 %, opcionalmente al menos 70 % o al menos 80 %.

Para una predicción de si un paciente responde a un tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B} o no, el algoritmo de predicción puede basarse en un número de SNP y/o combinaciones de SNP suficientes para lograr una sensibilidad y/o precisión y/o especificidad y/o valor predictivo negativo de al menos 55 %, opcionalmente al menos 70 % o al menos 80 %.

En una realización de la divulgación, un número N de SNP y/o combinaciones de SNP está asociado con un valor indicativo de sobreactividad de CRH o actividad de CRH normal en la etapa (c) del método para proporcionar un algoritmo, en donde N es suficiente para proporcionar una exactitud de al menos 80 % y una sensibilidad de al menos 70 % y una especificidad de al menos 70 %. En otra realización, N es suficiente para proporcionar una exactitud de al menos 85 % y una sensibilidad de al menos 80 % y una especificidad de al menos 80 %. En una realización, un número suficiente N de SNP y/o combinaciones de SNP comprende al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B en combinación con un conjunto o grupo de variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, por ejemplo, una combinación de una variante polimórfica en el gen AVPR1B, opcionalmente SNP rs28373064, con al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o al menos 14 variantes polimórficas como se describe en el presente documento, por ejemplo, en la Tabla 1, para variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B.

En otra realización de la divulgación, la presencia o ausencia de un número M de SNP y/o combinaciones de SNP se determina en la etapa (a) del método para predecir una respuesta de tratamiento, en donde M es suficiente para proporcionar una exactitud de al menos 80 % y una sensibilidad de al menos 70 % y una especificidad de al menos 70 %. En otra realización, M es suficiente para proporcionar una exactitud de al menos 85 % y una sensibilidad de al menos 80 % y una especificidad de al menos 80 %. En una realización, un número suficiente M de SNP y/o combinaciones de SNP comprende al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B en combinación con un conjunto o grupo de variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, por ejemplo, una combinación de una variante polimórfica en el gen AVPR1B, opcionalmente SNP rs28373064, con al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o al menos 14 variantes polimórficas como se describe en el presente documento, por ejemplo, en la Tabla 1, para variantes polimórficas en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B.

Típicamente, se usan al menos 2, al menos 5, al menos 8 o al menos 11 SNP y/o combinaciones de SNP para la determinación del algoritmo en la etapa (d) del método para proporcionar un algoritmo de predicción.

En otra realización de la divulgación, el algoritmo determinado en la etapa (d) asocia al menos un SNP seleccionado del grupo que consiste en SNP descritos en la Tabla 1 y un SNP en fuerte desequilibrio de ligamiento con cualquiera de los SNP anteriores con un valor indicativo de sobreactividad de CRH o actividad normal de CRH.

El experto en la materia sabe que el uso de diferentes métodos de aprendizaje automático y los parámetros de adaptación utilizados en los mismos también se pueden usar para mejorar la fiabilidad de la predicción. Todo el flujo de trabajo estadístico puede ser automatizado por un ordenador.

Por tanto, en una realización de la divulgación, el método descrito anteriormente para predecir una respuesta de tratamiento a un antagonista de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B} comprende además una etapa (iii), en donde la respuesta de tratamiento a antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B} se predice ligando el algoritmo proporcionado por el método descrito anteriormente para proporcionar un algoritmo de predicción con la presencia o ausencia de al menos un SNP y la combinación de SNP como se determina en las etapas (i) y (ii) de dicho método. En particular, dichos SNP corresponden a los SNP mostrados en el presente documento en la Tabla 1 y las combinaciones de SNP descritas en el presente documento.

"Ligar un algoritmo para predecir una respuesta de tratamiento a los antagonistas de CRHR1 y/o al antagonista del receptor V_{1B} en pacientes que tienen síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad con la presencia o ausencia de al menos un SNP/combinación de SNP", como se usa en el presente documento, puede hacer referencia a usar dicho algoritmo para predecir la respuesta de tratamiento en función de la presencia o ausencia

determinada de al menos un SNP y/o combinación de SNP, por ejemplo, integrando al menos un SNP/combinación de SPC determinado en la etapa (a) del método anterior por el algoritmo. En una realización de la divulgación, la presencia del SNP rs28373064 en combinación con la presencia de los SNP rs9880583, SNP rs730258, SNP rs12654236, SNP rs17091872, SNP rs12254219, SNP rs11575663, SNP rs7080276, SNP rs7416, SNP rs1035050, SNP rs9959162 y SNP rs8088242 puede integrarse por el algoritmo. En otra realización, la ausencia del SNP rs28373064 en combinación con la ausencia de SNP rs13099050, SNP rs7441352 y SNP rs12424153 puede integrarse por el algoritmo. En particular, la presencia del SNP rs28373064 en combinación con la presencia de los SNP rs9880583, SNP rs730258, SNP rs12654236, SNP rs17091872, SNP rs12254219, SNP rs11575663, SNP rs7080276, SNP rs7416, SNP rs1035050, SNP rs9959162 y SNP rs8088242 y la ausencia del SNP rs28373064 en combinación con la ausencia de los SNP rs13099050, SNP rs7441352 y SNP rs12424153 pueden integrarse por el algoritmo. Como ya se mencionó anteriormente, el algoritmo también puede integrar otros factores, tales como el género del paciente y la presencia o ausencia de los SNP definidos en el presente documento en la Tabla 1.

Como se describió anteriormente, la respuesta de tratamiento a un antagonista de V_{1B} y/o un antagonista de CRHR1 se puede predecir determinando la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B en combinación con la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, por lo que la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B en combinación con la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, es indicativa de un paciente con respuesta al tratamiento de dichos antagonistas. Por tanto, los antagonistas del receptor V_{1B} y/o los antagonistas de CRHR1 pueden ser útiles en el tratamiento de este grupo específico de pacientes.

Por consiguiente, la divulgación se refiere además a un antagonista del receptor V_{1B} y/o antagonista de CRHR1 para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente, mostrando el paciente en combinación la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B con la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B.

La invención se refiere además a un antagonista del receptor V_{1B} para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente, mostrando el paciente la presencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B en combinación con la presencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, en donde la variante polimórfica en el gen AVPR1B es el SNP rs28373064 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 1, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G, y

en donde la al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, puede seleccionarse de un grupo de biomarcadores que consisten en:

- SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

- SNP rs13099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,

- SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

- SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

- SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

- SNP rs17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

- SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

- SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 5
- SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 10
- SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,
- 20 y
- SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G.
- 25
- La al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona del grupo de biomarcadores correspondientes como se describe en la Tabla 1. En una realización adicional, la al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona del grupo de biomarcadores que comprenden al menos 2, al menos 5, al menos 8 o al menos 11 de los biomarcadores correspondientes como se describe en la Tabla 1. En otra realización, la al menos una variante polimórfica en el
- 30
- genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona del grupo de biomarcadores que consisten en los biomarcadores correspondientes descritos en la Tabla 1.
- La al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B del genoma del paciente es el SNP rs28373064, que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 1, en donde en uno o dos
- 35
- alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G o un SNP en fuerte desequilibrio de ligamiento con el SNP rs28373064.
- La al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona del grupo de biomarcadores que comprenden el SNP rs9880583 que está representado por un único cambio
- 40
- polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2; en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G, el SNP rs13 099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEC ID N°: 3; en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, el SNP rs7441352 que está representado por un único cambio
- 45
- polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4; en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G; el SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T; el SNP rs12654236 que está representado por un único cambio
- 50
- polimórfico en la posición 27 de SEQ ID NO: 6, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G; el SNP rs17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G; SNP rs12254219 que está representado por un único cambio
- 55
- polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T; SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G; SNP rs7080276 que está representado por un único cambio
- 60
- polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G; SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G; SNP rs12424513 que está representado por un único cambio
- 65
- polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T; SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de SEQ ID NO: 13, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T; SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEC ID N°: 14, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C; SNP rs8088242 que está representado por un único cambio

polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G; y/o un SNP en fuerte desequilibrio de ligamiento con cualquiera de los SNP anteriores.

5 El paciente elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B} muestra una combinación de la presencia del SNP rs28373064 en combinación con al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o todos los otros biomarcadores descritos en la Tabla 1.

10 En otra realización, el paciente elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B} muestra la presencia del SNP rs28373064 en combinación con la presencia de los SNP rs9880583, SNP rs730258, SNP rs12654236, SNP rs17091872, SNP rs12254219, SNP rs11575663, SNP rs7080276, SNP rs7416, SNP rs1035050, SNP rs9959162 y SNP rs8088242.

15 En otra realización más, el paciente que muestra en combinación la presencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B con la presencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se identifica (i) determinando en la muestra de un paciente el estado de un biomarcador como se definió anteriormente; y (ii) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B} , donde opcionalmente el algoritmo proporcionado por el método descrito anteriormente predice que el paciente responde al tratamiento con el antagonista del receptor V_{1B} .

En otra realización, un marcador clínico adicional como se describe en el presente documento puede estar presente en el paciente.

25 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para monitorizar la terapia de depresión y/o ansiedad de un paciente con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} que comprende la etapa de determinar el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente antes y durante la terapia, opcionalmente también después de la terapia.

30 Una realización se refiere a un método para monitorizar la terapia de depresión y/o ansiedad de un paciente con un antagonista del receptor V_{1B} que comprende la etapa de determinar el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente antes y durante la terapia, opcionalmente también después de la terapia.

35 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} , que comprende:

40 (a) determinar en la muestra de un paciente el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente;

(b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} , donde opcionalmente el algoritmo proporcionado por el método descrito en el presente predice que el paciente responde al tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B} .

45 Una realización de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B} , que comprende:

50 (a) determinar en la muestra de un paciente el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente;

(b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B} , donde opcionalmente el algoritmo proporcionado por el método descrito en el presente predice que el paciente responde al tratamiento con antagonistas del receptor V_{1B} .

55 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} , que comprende:

60 (a) determinar en una muestra de ácido nucleico aislada de la muestra de un paciente el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente;

(b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} , donde el algoritmo proporcionado por el método descrito en el presente predice que el paciente responde al tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B} .

65

En una realización, la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, que comprende:

5 (a) determinar en una muestra de ácido nucleico aislada de la muestra de un paciente el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente;

(b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, donde el algoritmo proporcionado por el método descrito en el presente predice que el paciente responde al tratamiento con antagonistas del receptor V_{1B}.

10 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, que comprende:

15 (a) determinar en una muestra de ácido nucleico aislada de la muestra de un paciente el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente;

(b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, donde la muestra del paciente se clasifica como que muestra la presencia de nucleótidos indicadores como se definió anteriormente.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, que comprende:

25 (a) determinar en una muestra de ácido nucleico aislada de la muestra de un paciente el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente;

(b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, donde la muestra del paciente se clasifica como que muestra la presencia de nucleótidos indicadores como se definió anteriormente.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, que comprende:

35 (a) determinar en la muestra de un paciente el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente;

(b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, donde la muestra del paciente se clasifica como que muestra la presencia o ausencia de nucleótidos indicadores como se definió anteriormente.

En una realización, la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, que comprende:

45 (a) determinar en la muestra de un paciente el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente;

(b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, donde la muestra del paciente se clasifica como que muestra la presencia o ausencia de nucleótidos indicadores como se definió anteriormente.

Los métodos anteriores para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} pueden comprender además una etapa de administración de un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}.

En los métodos anteriores para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1, el antagonista de CRHR1 puede seleccionarse del grupo que consiste en CP154.526, antalarmina, CRA 5626, Emicerfont, DMP- 696, DMP-904, DMP-695, SC-241, BMS-561388, Pexacerfont, R121919, NBI30545, PD-171729, Verucerfont, NBI34041, NBI35965, SN003, CRA0450, SSR125543A, CP-316.311, CP-376.395, NBI- 27914, ONO-2333Ms, NBI-34101, PF-572778, GSK561579 y GSK586529.

En los métodos anteriores de identificación de un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, el antagonista del receptor V_{1B} puede seleccionarse del grupo que consiste en SSR149415, Org 52186, ABT-436 y ABT-558.

5 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para detectar la sobreactividad de CRH en un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad, que comprende determinar el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente en la muestra de un paciente, en donde la presencia o ausencia de los nucleótidos indicadores definidos anteriormente es indicativa de sobreactividad de CRH.

10 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para detectar la sobreactividad de CRH en un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad, que comprende determinar el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente en un ácido nucleico aislado de la muestra de un paciente, en donde la presencia de nucleótidos indicadores como se definió anteriormente es indicativa de sobreactividad de CRH.

15 En el método para detectar la sobreactividad de CRH en un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad, puede determinarse el estado de al menos 2, al menos 5, al menos 8, al menos 11 o todos los biomarcadores como se definió anteriormente en un ácido nucleico aislado de la muestra de un paciente.

20 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para monitorizar la terapia de depresión y/o ansiedad de un paciente con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} que comprende la etapa de determinar el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente antes y durante la terapia, opcionalmente también después de la terapia.

25 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para monitorizar la terapia de depresión y/o ansiedad de un paciente con un antagonista del receptor V_{1B} que comprende la etapa de determinar el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente antes y durante la terapia, opcionalmente también después de la terapia.

30 En el método para monitorizar la terapia de depresión y/o ansiedad de un paciente con un antagonista de CRHR1 y/o antagonista del receptor V_{1B} , puede determinarse el estado de al menos 2, al menos 5, al menos 8, al menos 11 o todos los biomarcadores como se definió anteriormente en un ácido nucleico aislado de la muestra de un paciente.

35 El término "monitorización", como se usa en el presente documento, se refiere al acompañamiento de una terapia de depresión y/o ansiedad durante un cierto período de tiempo, típicamente durante 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 5 años, 10 años o cualquier otro período de tiempo. El término "acompañamiento" significa que los estados patológicos tal como se definen en el presente documento y, en particular, los cambios de estos estados patológicos pueden detectarse comparando el estado de un biomarcador de la divulgación en una muestra en cualquier tipo de segmento de tiempo periódico, por ejemplo cada semana, cada 2 semanas, cada mes, cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses, cada 1,5 años, cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 años, durante cualquier período de tiempo, por ejemplo, durante 2 semanas, 3 semanas, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 o 20 años, respectivamente. El término "antes de la terapia de un paciente con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} " como se usa en el presente documento significa que un paciente o muestra de paciente puede analizarse después de un diagnóstico inicial de depresión y/o ansiedad y/o antes del comienzo de un tratamiento con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} . El período de tiempo correspondiente puede ser de 1 hora, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses o más o cualquier período de tiempo entre estos valores. El término "durante la terapia de un paciente con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} " como se usa hace referencia a la determinación durante todo o durante una parte de un tratamiento terapéutico. Por ejemplo, la determinación puede llevarse a cabo entre las etapas de administración, o en un intervalo definido de 1 hora, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses o más o cualquier período de tiempo entre estos valores. En una realización específica, la monitorización también puede llevarse a cabo después de la terapia de un paciente con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} , por ejemplo, 1 hora, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses o más o cualquier período de tiempo entre estos valores después de la finalización de la terapia de un paciente con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} . Los cambios en el estado de los biomarcadores como se define anteriormente en el presente documento pueden proporcionar al profesional médico indicaciones con respecto a la sobreactividad de la CRH y pueden conducir a una modificación de la administración, la inclusión de otros o más o menos medicamentos, una combinación con otros medicamentos o cualquier otra decisión adecuada para aumentar la salud de un paciente.

60 En los métodos anteriores para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegibles para una terapia con un antagonista de CRHR1, el método puede comprender además una etapa de administración de un antagonista de CRHR1. El antagonista de CRHR1 puede ser un antagonista de clase I o de clase II.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, que comprende:

5 (a) determinar en una muestra de ácido nucleico aislada de la muestra de un paciente el estado de un biomarcador como se definió anteriormente;

10 (b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, donde el algoritmo proporcionado por el método descrito en el presente predice que el paciente responde al tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B}.

Una realización de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, que comprende:

15 (a) determinar en una muestra de ácido nucleico aislada de la muestra de un paciente el estado de un biomarcador como se definió anteriormente;

20 (b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, donde el algoritmo proporcionado por el método descrito en el presente predice que el paciente responde al tratamiento con antagonistas del receptor V_{1B}.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, que comprende:

25 (a) determinar en la muestra de un paciente el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente;

30 (b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, donde opcionalmente el algoritmo proporcionado por el método descrito en el presente predice que el paciente responde al tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B}.

Una realización de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, que comprende:

35 (a) determinar en la muestra de un paciente el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente;

40 (b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, donde opcionalmente el algoritmo proporcionado por el método descrito en el presente documento que el paciente responde al tratamiento con antagonistas del receptor V_{1B}.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, que comprende:

45 (a) determinar en una muestra de ácido nucleico aislada de la muestra de un paciente el estado de un biomarcador como se definió anteriormente;

50 (b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, donde la muestra del paciente se clasifica como que muestra la presencia de nucleótidos indicadores como se definió anteriormente.

Una realización de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, que comprende:

55 (a) determinar en una muestra de ácido nucleico aislada de la muestra de un paciente el estado de un biomarcador como se definió anteriormente;

60 (b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, donde la muestra del paciente se clasifica como que muestra la presencia de nucleótidos indicadores como se definió anteriormente.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, que comprende:

65 (a) determinar en una muestra de ácido nucleico aislada de la muestra de un paciente el estado de un biomarcador como se definió anteriormente;

(a) determinar en la muestra de un paciente el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente;

- 5 (b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} , donde la muestra del paciente se clasifica como que muestra la presencia o ausencia de nucleótidos indicadores como se definió anteriormente.

10 Una realización de la divulgación se refiere a un método para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B} , que comprende:

(a) determinar en la muestra de un paciente el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente;

- 15 (b) identificar al paciente como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B} , donde la muestra del paciente se clasifica como que muestra la presencia o ausencia de nucleótidos indicadores como se definió anteriormente.

20 En los métodos para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegibles para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} , puede determinarse el estado de al menos 2, al menos 5, al menos 8, al menos 11 o todos los biomarcadores como se definieron anteriormente, por ejemplo, en la Tabla 1, en un ácido nucleico aislado de la muestra de un paciente.

25 En los métodos anteriores para identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegibles para una terapia con un antagonista de CRHR1, el método puede comprender además una etapa de administración de un antagonista de CRHR1. El antagonista de CRHR1 puede ser un antagonista de clase I o de clase II.

30 Otro aspecto de la divulgación se refiere al antagonista del receptor V_{1B} y/o al antagonista de CRHR1 para su uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente que se predice que responde al tratamiento con el antagonista del receptor V_{1B} y/o el antagonista de CRHR1 por un algoritmo proporcionado por el método descrito anteriormente.

35 Una realización de la descripción se refiere al antagonista del receptor V_{1B} para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente que se predice que responde al tratamiento con el antagonista del receptor V_{1B} por un algoritmo proporcionado por el método descrito anteriormente.

40 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un antagonista del receptor V_{1B} y/o un antagonista de CRHR1 para su uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad, en donde el tratamiento comprende una etapa para determinar si el paciente es elegible o no para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B} y/o un antagonista de CRHR1 y en donde opcionalmente se determina que el paciente es elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B} y/o un antagonista de CRHR1 por los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, se puede predecir que el paciente responda al tratamiento con el antagonista del receptor V_{1B} y/o el antagonista de CRHR1 por un algoritmo proporcionado por el método descrito anteriormente.

45 Una realización de la divulgación se refiere a un antagonista del receptor V_{1B} para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad, en donde el tratamiento comprende una etapa de determinación de si el paciente es elegible o no para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B} y en donde opcionalmente se determina que el paciente es elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B} por los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, se puede predecir que el paciente responda al tratamiento con el antagonista del receptor V_{1B} por un algoritmo proporcionado por el método descrito anteriormente.

50 En una realización, la divulgación se refiere a un antagonista del receptor V_{1B} y/o un antagonista de CRHR1 para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad, en donde el tratamiento comprende una etapa de identificación de un paciente con síntomas de depresión y/o síntomas de ansiedad elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} , en donde en la muestra de un paciente se determina el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente y se identifica al paciente como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} , donde el algoritmo proporcionado por el método descrito en el presente documento predice que el paciente responde al tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B} .

55 En otro aspecto, la divulgación se refiere a un método para tratar síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente, que comprende

- 60 (a) identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} , en donde en la muestra de un paciente se

determina el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente, y se identifica al paciente como elegible para una terapia con un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, donde el algoritmo proporcionado por el método descrito en el presente predice que el paciente responde al tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B}; y

5 (b) administrar un antagonista del receptor V_{1B} y/o un antagonista de CRHR1 al paciente si se predice que el paciente responde al tratamiento con antagonistas de CRHR1 y/o antagonistas del receptor V_{1B}.

10 En una realización, la divulgación se refiere a un método para tratar síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente, que comprende

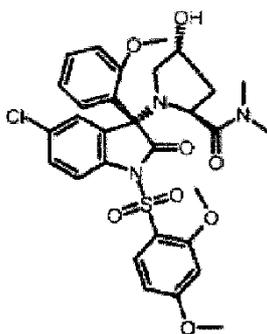
15 (a) identificar a un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, en donde en la muestra de un paciente se determina el estado de un biomarcador o un grupo de biomarcadores como se definió anteriormente, y el paciente se identifica como elegible para una terapia con un antagonista del receptor V_{1B}, donde el algoritmo proporcionado por el método descrito en el presente documento predice que el paciente responda al tratamiento con antagonistas del receptor V_{1B}; y

20 (b) administrar un antagonista del receptor V_{1B} al paciente si se predice que el paciente responda al tratamiento con antagonistas del receptor V_{1B}.

25 La muestra, en la que la presencia o ausencia de variantes polimórficas como se describe en el presente documento puede determinarse en los métodos de la divulgación, puede seleccionarse de una muestra de tejido y una muestra de fluido corporal, y es, por ejemplo, una muestra de sangre, muestra de plasma o muestra de suero. La muestra puede comprender ácidos nucleicos, proteínas, hormonas o una combinación de los mismos del paciente. Una muestra que comprende ácidos nucleicos se hace referencia también como muestra de ácido nucleico. La muestra puede usarse directamente como se obtiene del paciente o después del pretratamiento. El pretratamiento puede incluir extracción (por ejemplo, extracción de ácido nucleico), concentración, inactivación de componentes interferentes, la adición de reactivos o una combinación de los mismos.

30 El antagonista del receptor de vasopresina 1B (receptor V_{1B}) como se usa en el presente documento hace referencia a cualquier compuesto capaz de unirse directa o indirectamente a un receptor V_{1B} para modular la actividad mediada por el receptor. Los antagonistas del receptor de vasopresina 1B (receptor V_{1B}) como se usan en el presente documento incluyen los antagonistas del receptor V_{1B} que se probaron en ensayos clínicos, así como los antagonistas del receptor V_{1B} que se prueban actualmente en ensayos clínicos o que ya están admitidos en el mercado. Se han descrito diversos antagonistas de los receptores V_{1B} en la bibliografía y se han probado en ensayos clínicos. Los ejemplos de antagonistas del receptor V_{1B} que se han probado en ensayos clínicos comprenden SSR149415 (también denominado Nelivaptan; Sanofi-Aventis), Org 52186 (Organon), ABT-436 (Abbott) y ABT-558 (Abbott). Se entiende que si los antagonistas del receptor V_{1B} se describen como útiles para el tratamiento de los síntomas de ansiedad y/o depresión en el presente documento, la respuesta de tratamiento a dicho antagonista del receptor V_{1B} y/o combinaciones de los mismos también puede predecirse también mediante los métodos descritos en el presente documento.

45 Una realización de la presente invención se refiere a un antagonista del receptor V_{1B} para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente como se define en el presente documento y/o para quien se ha predicho una respuesta positiva de tratamiento como se describe en el presente documento, en donde el antagonista del receptor V_{1B} se selecciona del grupo que consiste en SSR149415, Org 52186, ABT-436 y/o ABT 558. En algunas realizaciones, se puede usar una combinación de antagonistas de V_{1B}, por ejemplo, una combinación de cualquiera de los antagonistas del receptor V_{1B} mencionados anteriormente para el tratamiento de síntomas depresivos y/o de ansiedad en un paciente como se define en el presente documento. En otras realizaciones, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en SSR149415, Org 52186, ABT-436 y/o ABT 558 puede usarse en combinación con un antagonista adicional del receptor V_{1B} como se define en el presente documento para el tratamiento de síntomas depresivos y/o ansiedad síntomas en un paciente como se define en el presente documento y/o para quienes se ha predicho un tratamiento positivo como se describe en el presente documento. En una realización específica, la presente invención se refiere a un antagonista del receptor V_{1B} para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente como se define en el presente documento y/o para quien se ha predicho una respuesta positiva al tratamiento como se describe en el presente documento, en donde el antagonista del receptor V_{1B} es SSR149415. El antagonista del receptor V_{1B} SSR149415 (también denominado Nelivaptan) desarrollado por Sanofi-Aventis es un antagonista del receptor V_{1B} no peptídico que es activo por vía oral (Serradeil-Le Gal *et al.*(2002); Characterization of (2S, 4R)-1-(5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-methoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)-4-hydroxy-N,N-dimethyl-2-pyrrolidine carboxamide (SSR149415), a Selective and Orally Active Vasopressine V1b Receptor Antagonist; JPET 300: 1122-1130). El SSR149415 es una (2S, 4R)-1-(5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-4-hidroxi-N, N-dimetil-2-pirrolidincarboxamida que tiene la fórmula estructural



En otra realización específica, la presente invención se refiere a un antagonista del receptor V_{1B} para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente como se define en el presente documento y/o para quien se ha predicho una respuesta positiva al tratamiento como se describe en el presente documento, en donde el antagonista de V_{1B} es Org 52186. En una realización específica adicional, la presente invención se refiere a un antagonista del receptor V_{1B} para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente como se define en el presente documento y/o para quien se ha predicho una respuesta positiva al tratamiento como se describe en el presente documento, en donde el antagonista del receptor V_{1B} es ABT-436. En otra realización específica, la presente invención se refiere a un antagonista del receptor V_{1B} para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente como se define en el presente documento y/o para quien se ha predicho una respuesta positiva al tratamiento como se describe en el presente documento, en donde el antagonista del receptor V_{1B} es ABT-558.

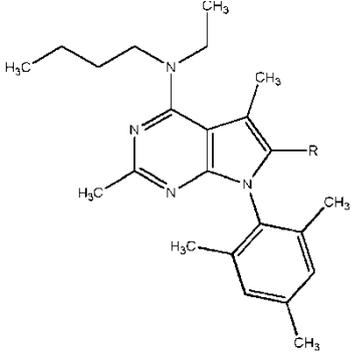
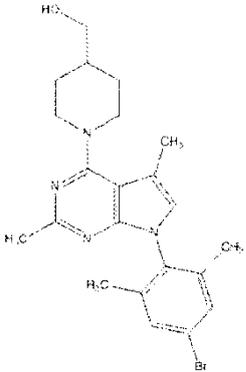
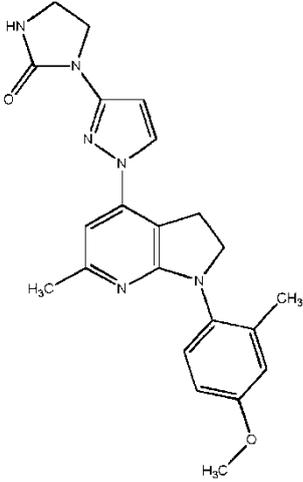
El término "antagonista de CRHR1" hace referencia a un compuesto capaz de unirse directa o indirectamente a un receptor de CRH 1 para modular la actividad mediada por el receptor. Se entiende que si los antagonistas de CRHR1 se describen como útiles para el tratamiento de los síntomas de ansiedad y/o depresión en el presente documento, la respuesta de tratamiento a dicho antagonista de CRHR1 y/o combinaciones de los mismos también puede predecirse mediante los métodos descritos en el presente documento.

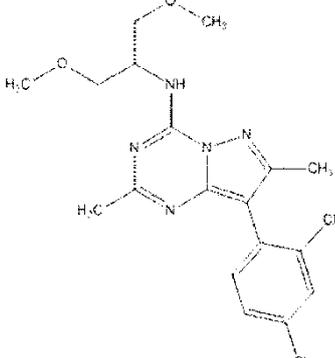
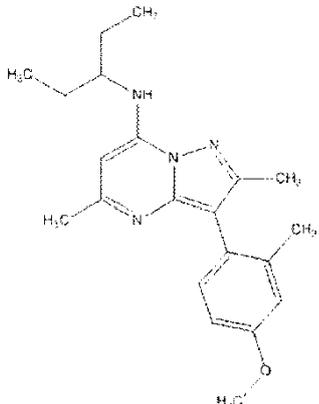
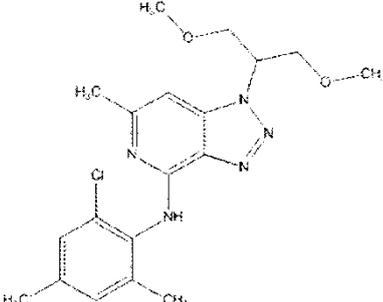
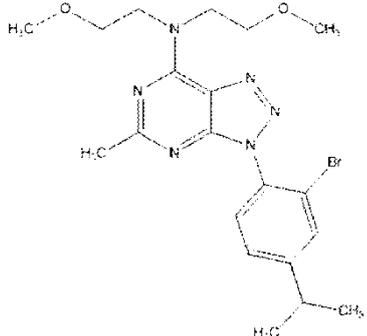
Los antagonistas de CRHR1 son bien conocidos en la literatura y se describen, por ejemplo, en los documentos WO 94/13676, EP 0 773 023, WO 2004/047866, WO 2004/094420, WO 98/03510, WO 97/029109, WO 2006/044958, WO 2001/005776 y WO 95/033750. Los antagonistas ejemplares de CRHR1 comprenden NBI30775/R121919 (Neurocrine), CP316.311 (Pfizer), CP154.526 (Pfizer), Emicerfont (Glaxo), ONO-2333Ms (Ono Pharmaceutical), Pexacerfont (Bristol-Myers-Squibb), SSR125543 (Sanofi-Aventis), NBI-34101 (Neurocrine) y TAI041 (Taisho). Otros antagonistas ejemplares de CRHR1 comprenden antalarmina, CRA 5626, DMP-696, DMP-904, DMP-695, SC-241, BMS-561388, NBI30545, PD-171729, Verucerfont, NBI34041, NBI35965, SN003, CRA0450, CP-376,395, NBI-27914, PF-572778, GSK561579 y GSK586529.

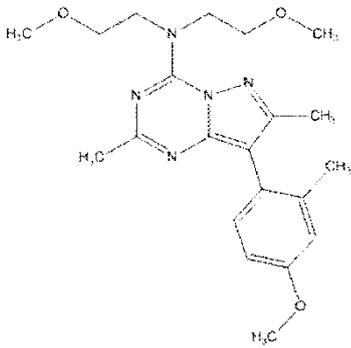
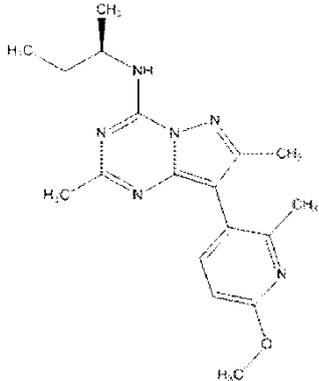
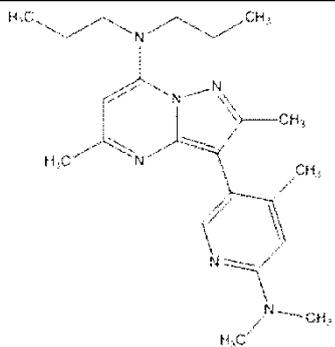
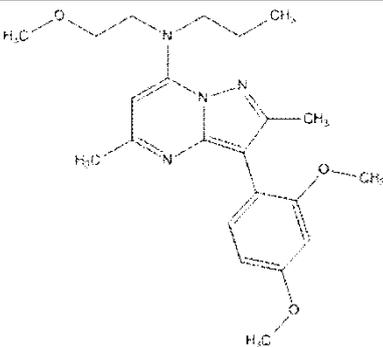
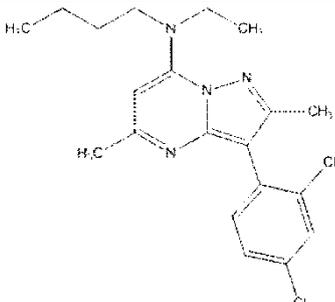
En particular, el término "antagonista de CRHR 1" se refiere a antagonistas de clase I o clase II. Los antagonistas de CRHR1 de clase I como se usan en el presente documento pueden caracterizarse porque el aceptor de enlace de hidrógeno heterocíclico y el grupo inferior están conectados por un ligador de dos átomos como se ejemplifica por los antagonistas de CRHR1 R-121919, NBI-30545, CP-154526, DMP696, pexacerfont (BMS-562086), emicerfont (GW876008) o verucerfont (GSK561679). Los antagonistas de CRF1R de clase II, como se usan en el presente documento, pueden caracterizarse por un ligador de dos átomos entre el aceptor de enlace de hidrógeno y el grupo inferior como está presente en el antagonista de CRHR1 SSR125543A.

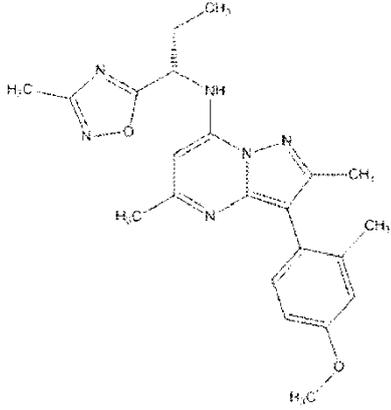
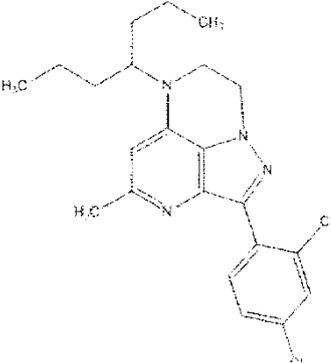
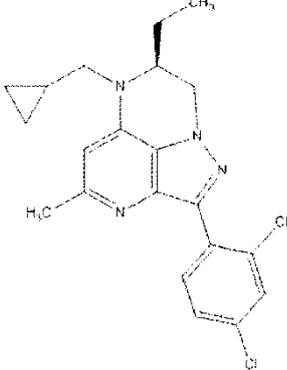
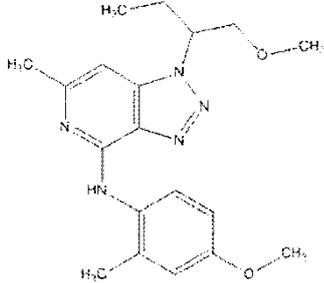
El antagonista de CRHR1 se puede seleccionar del grupo que consiste en CP154.526, antalarmina, CRA 5626, Emicerfont, DMP-696, DMP-904, DMP-695, SC-241, BMS-561388, Pexacerfont, R121919, NBI30545, PD-171729, Verucerfont, NBI34041, NBI35965, SN003, CRA0450, SSR125543A, CP-316.311, CP-376.395, NBI-27914, ONO-2333Ms, NBI-34101, PF-572778, GSK561579 y GSK586529. Las fórmulas estructurales correspondientes de algunos de los antagonistas de CRHR1 mencionados anteriormente para su uso en la presente divulgación o para los que se va a predecir una respuesta al tratamiento se exponen en la Tabla 3 a continuación:

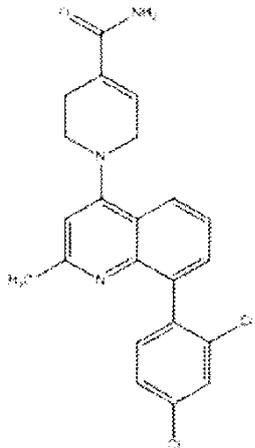
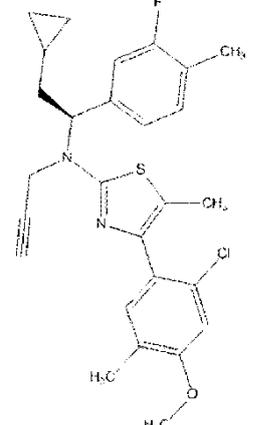
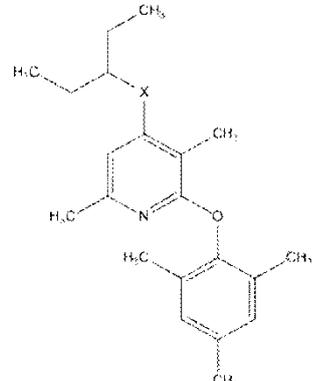
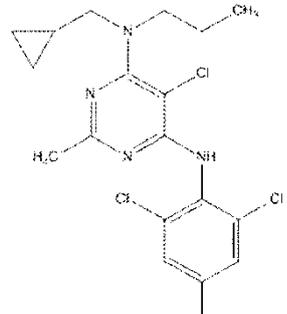
Tabla 3

Fórmula estructural	Antagonista de CRHR1 (nombre)
 <p>The image shows two chemical structures. The top structure is CP154.526, which features a 7-methyl-1-(2-methylpropyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl group attached to a 2,4,6-trimethylphenyl ring. The bottom structure is antalarmina, which is identical to CP154.526 but with a methyl group (R = CH₃) at the 5-position of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring.</p>	<p>R= H CP154.526</p> <p>R= CH₃ antalarmina</p>
 <p>The image shows the chemical structure of CRA5626/R317573/JNJ19567470/TAI-041. It consists of a 7-methyl-1-(2-(2-hydroxyethyl)ethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl group attached to a 2,4-dimethyl-5-bromophenyl ring.</p>	<p>CRA5626/R317573/JNJ19567470/TAI-041</p>
 <p>The image shows the chemical structure of GW876008/Emicerfont. It features a 1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)pyrazol-5-yl group attached to a 7-methyl-1-(2-(4-methoxyphenyl)ethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl group.</p>	<p>GW876008/Emicerfont</p>

	<p>DMP-696</p>
	<p>DMP-904</p>
	<p>DMP-695</p>
	<p>SC-241/LWH-234</p>

	<p>BMS-561388</p>
	<p>BMS-562086/Pexacerfont</p>
	<p>R121919/NBI30775</p>
	<p>NBI30545</p>
	<p>PD-171729</p>

 <p>The structure shows a central pyrimidopyrimidine core. It features a methyl group (H₃C) at the 2-position, a methylamino group (-NHCH₃) at the 4-position, and a methyl group (H₃C) at the 6-position. A 4-methoxyphenyl group is attached at the 5-position. A 5-methylisoxazol-3-yl group is attached to the methylamino group.</p>	<p>GSK561679/NBI-77860/Verucerfont</p>
 <p>The structure features a pyrimidopyrimidine core with a methyl group (H₃C) at the 2-position and a methyl group (H₃C) at the 6-position. A 4-chlorophenyl group is attached at the 5-position. A 2-propylamino group (-NHCH₂CH₂CH₃) is attached to the 4-position.</p>	<p>SB-723620/NBI34041</p>
 <p>The structure features a pyrimidopyrimidine core with a methyl group (H₃C) at the 2-position and a methyl group (H₃C) at the 6-position. A 3,5-dichlorophenyl group is attached at the 5-position. A propylamino group (-NHCH₂CH₂CH₃) is attached to the 4-position, with a cyclopropylmethyl group (-CH₂-cyclopropyl) attached to the nitrogen.</p>	<p>NBI35965</p>
 <p>The structure features a pyrimidopyrimidine core with a methyl group (H₃C) at the 2-position and a methyl group (H₃C) at the 6-position. A 4-methoxyphenyl group is attached at the 5-position. A propylamino group (-NHCH₂CH₂CH₃) is attached to the 4-position, with a methoxy group (-OCH₃) attached to the terminal carbon of the propyl chain.</p>	<p>SN003</p>

	CRA0450/R278995
	SSR125543A
	<p>X= O CP-316.311</p> <p>X= NH CP-376.395</p>
	NBI-27914

ONO-2333Ms, NBI 34101, PF-572778, GSK561579 y GSK586529 son descritos por Zorilla y Koob (Drug Discovery Today, 2010, 371-383) como antagonistas del receptor del factor liberador de corticotropina (factor liberador de corticotropina es sinónimo de antagonistas de CRHR1) probados en ensayos clínicos.

Los métodos descritos anteriormente no se limitan a los métodos relacionados con una respuesta de tratamiento a los antagonistas de CRHR1 y/o los antagonistas de V_{1B} en pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad. Los métodos descritos en el presente documento también pueden predecir la respuesta de tratamiento a cualquier otro compuesto, fármaco o biomolécula que sea capaz de tratar los síntomas depresivos y/o los síntomas de ansiedad en pacientes con sobreactividad de CRH. En particular, puede entenderse que la divulgación significa que el término "antagonistas de CRHR1" o "antagonistas de V_{1B}" puede reemplazarse por cualquier otro compuesto que interfiera con la ruta de CRHR1 y/o conduzca a una remisión de los síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en pacientes con sobreactividad de CRH.

Como se describe en el presente documento, se ha encontrado que se puede usar un grupo específico de biomarcadores para predecir la respuesta de tratamiento a un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B} en un paciente que padece síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad. En otro aspecto, la presente divulgación se refiere así a un grupo de biomarcadores, que comprende:

- SNP rs28373064 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 1, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs13099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,
- SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, y/o
- SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G.

Se entiende que el grupo de biomarcadores puede comprender, además de los biomarcadores mencionados anteriormente, cualquier biomarcador adicional considerado adecuado por la persona experta en la técnica para predecir una respuesta de tratamiento a un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}, en biomarcadores particulares identificados por un cribado de genoma completo para variantes polimórficas en un paciente con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad y, opcionalmente, identificando al menos una

variante polimórfica y/o combinación de variantes polimórficas asociadas con una mayor respuesta de ACTH a una prueba combinada de supresión de dexametasona/estimulación de CRH en el paciente. En una realización, el grupo de biomarcadores consiste solo en los biomarcadores descritos en el presente documento en la Tabla 1.

5 La presente invención también se refiere a un kit, composición de diagnóstico o dispositivo para el análisis de al menos dos SNP indicativos de una respuesta de tratamiento a un antagonista del receptor V_{1B} en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad, que consiste en una sonda selectiva de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B y al menos una sonda selectiva de una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B.

10 La variante genética en el gen AVPR1B a analizar es el SNP rs28373064. La al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona del grupo de biomarcadores correspondientes definidos en la Tabla 1, es decir, seleccionados de

15 • SNP rs28373064 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 1, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

20 • SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

• SNP rs13099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,

25 • SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

• SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

30 • SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

• SNP rs17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

35 • SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

40 • SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

• SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

45 • SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

• SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

50 • SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

55 • SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, y

• SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G.

60 En una realización, el kit, composición de diagnóstico o dispositivo consiste en una sonda selectiva de SNP rs28373064 y al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o 14 sondas selectivas de una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, como se describe en el presente documento en la Tabla 1. En otra realización, el kit, composición de diagnóstico o dispositivo es para el análisis de un grupo de biomarcadores que consisten en los biomarcadores como se describe en la Tabla 1, es decir, consiste en un conjunto de sondas

65

selectivas de los biomarcadores definidos en la Tabla 1. Sin embargo, se entiende que si bien el kit, la composición de diagnóstico o el dispositivo solo incluyen sondas selectivas de los biomarcadores de la Tabla 1 y no sondas selectivas de otros biomarcadores, pueden incluir no obstante otras sustancias, ingredientes o componentes adecuados para el rendimiento del análisis.

En otro aspecto de la presente divulgación, el kit, la composición de diagnóstico o el dispositivo también pueden ser para el análisis del grupo de biomarcadores descritos en la Tabla 1 y cualquier marcador adicional considerado adecuado por el experto en la materia para indicar una respuesta de tratamiento a un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista de V_{1B}. Tales biomarcadores adicionales pueden identificarse mediante el análisis de genotipado como se describe en el presente documento.

El término "sonda selectiva de los biomarcadores" como se usa en el presente documento hace referencia a un trozo de ADN que es capaz de unirse específicamente a un sitio polimórfico de acuerdo con la presente invención. La sonda puede, por ejemplo, estar diseñada de tal manera que, por ejemplo, en condiciones rigurosas, solo se una a una secuencia que comprende el nucleótido indicador, o la secuencia de tipo silvestre, o una cadena complementaria de la misma. En otras realizaciones, la sonda puede ser capaz de unirse a un sitio polimórfico de acuerdo con la presente invención, es decir, ser capaz de unirse a la secuencia de tipo silvestre, la secuencia que comprende el nucleótido indicador o cualquier otra variante en esa posición como se define en el presente documento anteriormente. La especificidad de la sonda puede ajustarse adicionalmente, por ejemplo en experimentos de hibridación, cambiando la concentración de sales, modificando la temperatura de la reacción, añadiendo compuestos adecuados adicionales a la reacción, etc. La sonda también puede diseñarse de tal modo que se una fuera del sitio polimórfico, por ejemplo, dentro de la secuencia de SEQ ID NO: 1 a 15.

La sonda de acuerdo con la presente invención puede, en realizaciones adicionales, comprender o consistir en una molécula de ácido nucleico que sea al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % o 99,5 % o 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % o 99,9 % idéntica a la secuencia de SEQ ID NO: 1 a 15, o a fragmentos de la misma, que comprende el sitio polimórfico como se definió anteriormente en el presente documento, en donde dicha secuencia de SEQ ID NO: 1 a 15 comprende el nucleótido indicador respectivo como se describe en el presente documento anteriormente, o cualquier fragmento de dichas secuencias, o las secuencias de tipo silvestre correspondientes como se define anteriormente en el presente documento, o las secuencias complementarias de estas secuencias.

Una sonda de acuerdo con la presente invención puede tener cualquier longitud adecuada, por ejemplo, una longitud de 15, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 300, 500, 1000 o más de 1000 nucleótidos. La sonda también puede modificarse adecuadamente, por ejemplo, mediante la adición de marcajes, por ejemplo, marcajes fluorescentes, colorantes, marcajes radiactivos, etc. En otras realizaciones, la sonda también puede ajustarse funcionalmente a un método de detección.

En realizaciones adicionales, el kit, composición de diagnóstico o dispositivo como se define en el presente documento puede comprender ingredientes accesorios tales como tampones de PCR, iones como cationes bivalentes o cationes monovalentes, soluciones de hibridación, etc. El kit, composición de diagnóstico o dispositivo puede comprender una enzima para el alargamiento del cebador, nucleótidos y/o agentes de marcaje. Una enzima para el alargamiento del cebador puede ser, por ejemplo, una polimerasa tal como la polimerasa Taq, la polimerasa Pfu, etc. Los nucleótidos pueden ser preferiblemente dNTP o derivados de los mismos. Un agente de marcaje puede ser, por ejemplo, un agente que conduce al marcaje con un marcaje radiactivo, un marcaje enzimático, un marcaje fluorescente, un marcaje quimioluminiscente o bioluminiscente. El término "marcaje enzimático" se refiere a marcajes que comprenden actividades enzimáticas. Un ejemplo típico y preferido es la enzima peroxidasa de rábano picante (HRP). Este complejo enzimático posteriormente puede catalizar la conversión de un sustrato adecuado, por ejemplo, un sustrato quimioluminiscente en un reactivo sensibilizado que finalmente conduce a la emisión de luz o la producción de una reacción de color. El término "marcaje radioactivo" se refiere a marcajes que emiten radiación radiactiva, preferiblemente compuesta de isótopos radiactivos. El término "isótopo radiactivo" en el contexto del marcaje se refiere a cualquiera de tales factores conocidos por el experto en la materia. Más preferiblemente, el término se refiere a ³H, ¹⁴C, ³²P, ³³P, ³⁵S o ¹²⁵I. El término "marcaje quimioluminiscente" se refiere a un marcaje que es capaz de emitir luz (luminiscencia) con una emisión limitada de calor como resultado de una reacción química. Por ejemplo, el término se refiere a luminol, Cyalume, cloruro de oxalilo, TMAE (tetraquis(dimetilamino)etileno), piragalol, lucigenina, éster de acridinio o dióxetano. El término "marcaje bioluminiscente" se refiere a un marcaje que es capaz de emitir luz debido a una reacción bioquímica. Típicamente, el término hace referencia a la producción de luz debido a la reacción de una luciferina y una luciferasa. En tal esquema de reacción, la luciferasa cataliza la oxidación de la luciferina dando como resultado luz y una oxiluciferina inactiva. El término "marcaje fluorescente" se refiere a derivados químicamente reactivos de fluoróforos. Los grupos reactivos típicamente comunes incluyen derivados de isotiocianato reactivos con amina tales como FITC y TRITC (derivados de fluoresceína y rodamina), ésteres de succinimidilo reactivos con amina como fluoresceína-NHS y fluoruros activados con maleimida reactivos con sulfhidrilo tales como fluoresceína-5-maleimida. La reacción de cualquiera de estos colorantes reactivos con otra molécula da como resultado un enlace covalente estable formado entre un fluoróforo y una molécula marcada.

Después de una reacción de marcaje fluorescente, a menudo es necesario eliminar cualquier fluoróforo no reaccionado de la molécula diana marcada.

En realizaciones adicionales, el kit, la composición de diagnóstico o el dispositivo también pueden comprender ingredientes accesorios como ligandos de afinidad secundaria, por ejemplo, anticuerpos secundarios, colorantes de detección u otro compuesto o líquidos adecuados necesarios para el rendimiento de una detección de ácido nucleico. Tales ingredientes, así como otros detalles, los conocerá el experto en la materia y pueden variar dependiendo del método de detección llevado a cabo. Además, el kit o dispositivo puede comprender un folleto de instrucciones y/o puede proporcionar información sobre la relevancia de los resultados obtenidos. Una realización de la invención se refiere a una micromatriz para el análisis de al menos dos SNP indicativos de una respuesta de tratamiento de un antagonista del receptor V_{1B} en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad, que consiste en una sonda selectiva de una variante polimórfica en el gen AVPR1B, el SNP rs28373064, y al menos una sonda selectiva de una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B.

La sonda selectiva de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona de un grupo de sondas que consisten en sondas selectivas de los biomarcadores:

- SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs13099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,
- SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, y
- SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G.

En una realización, el biomarcador puede consistir en una sonda selectiva de SNP rs28373064 y al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o al menos 14 sondas selectivas de los biomarcadores definidos en la Tabla 1 (excluyendo el SNP rs28373064). En otra realización, la micromatriz consiste en sondas selectivas de los biomarcadores como se describe en la Tabla 1.

En otro aspecto de la presente divulgación, la micromatriz puede comprender sondas selectivas de los biomarcadores de la Tabla 1 y cualquier marcador adicional considerado adecuado por la persona experta en la técnica para indicar una respuesta de tratamiento a un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista del receptor V_{1B}. Tales biomarcadores adicionales pueden identificarse mediante el análisis de genotipado como se describe en el presente documento.

Se entiende que el término "sondas selectivas de" se refiere a sondas que están presentes sobre/en la micromatriz, kit, composición de diagnóstico o dispositivo y son selectivas de un nucleótido indicador o el nucleótido de tipo silvestre correspondiente como se define anteriormente en el presente documento.

En una configuración estándar, una micromatriz comprende sondas inmovilizadas para detectar un ácido nucleico que comprende un sitio polimórfico como se define anteriormente en el presente documento. Las sondas sobre/en la micromatriz, kit, composición de diagnóstico o dispositivo pueden ser, por ejemplo, complementarias de una o más partes de la secuencia de SEQ ID NO: 1 a 15 y/o las correspondientes secuencias de tipo silvestre. Típicamente, los ADNc, los productos de PCR y los oligonucleótidos pueden usarse como sondas. Además, cualquier tipo de fragmento o subporción de cualquiera de las secuencias de marcadores puede combinarse con cualquier fragmento o subporción adicional de cualquiera de dichas secuencias SEQ ID NO: 1 a 15, o las secuencias de tipo silvestre correspondientes.

Prácticamente no hay limitación en el número de sondas que se depositan sobre una matriz de ADN. Además, un marcador puede estar representado por dos o más sondas, hibridando las sondas con diferentes partes de un gen. Las sondas están diseñadas para cada gen marcador seleccionado. Tal sonda es típicamente un oligonucleótido que comprende 5-50 residuos de nucleótidos. Los ADN más largos se pueden sintetizar por PCR o químicamente. Los métodos para sintetizar tales oligonucleótidos y aplicarlos sobre un sustrato son bien conocidos en el campo de las micromatrices.

Ejemplo 1

Los polimorfismos genéticos que influyen en la extensión de la respuesta de ACTH en la prueba combinada de Dex/CRH en pacientes con depresión moderada a grave actual se identificaron mediante el análisis de SNP de genoma completo de epistasia con variación genética en el gen AVPR1B, una pieza clave en las rutas relacionadas con la prueba combinada de dex/CRH. Estos polimorfismos describen variaciones genéticas que, en interacción con la variación genética en el gen AVPR1B, conducen a una depresión mayor con hiperimpulso de CRH. Por lo tanto, los pacientes que portan los alelos/genotipos asociados con una respuesta mayor de cortisol o ACTH en la prueba de dex/CRH deberían beneficiarse del tratamiento con antagonista de CRHR1 y/o antagonista del receptor V_{1B} de la depresión y la ansiedad.

Pacientes:

Se incluyeron en el estudio pacientes con depresión unipolar o bipolar ingresados como pacientes hospitalizados en el Instituto Max planck de Psiquiatría (MPI), Múnich, Alemania, para el tratamiento de un episodio depresivo. Los pacientes se diagnosticaron por psiquiatras de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM) IV. Se excluyeron los pacientes con trastorno bipolar o trastorno depresivo debido a una afección médica o neurológica general, al igual que los pacientes con un diagnóstico de por vida de abuso de drogas y síntomas depresivos secundarios al abuso o dependencia de alcohol o sustancias. El origen étnico se registró utilizando una hoja de autoinforme para la nacionalidad, el primer idioma y el origen étnico del paciente y de los cuatro abuelos.

Todos los pacientes eran caucásicos y parte del proyecto Munich-Antidepressant-Response-Signature (MARS) (Hennings *et al.* Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. J Psychiatr Res. Enero de 2009; 43 (3): 215-229; www.mars-depression.de). Se trataron con medicamentos antidepresivos de acuerdo con la elección del médico. La gravedad de los síntomas depresivos se evaluó al ingreso y en el momento de la prueba de dex-CRH por evaluadores entrenados utilizando la Escala de valoración de la depresión de Hamilton de 17 puntos (HAM-D) (Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960; 23: 56-62). Se incluyeron en este análisis 352 pacientes que cumplían los criterios de al menos un episodio depresivo moderado a grave (HAM-D \geq 18) en ambos puntos temporales, que se les había administrado una prueba de dex-CRH dentro de los 10 días posteriores al ingreso de los pacientes y tenían datos de SNP de genoma completo. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Ludwig Maximilians en Múnich, Alemania, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos.

Prueba de Dex-CRH:

La prueba de dex-CRH se administró como se describe en detalle en Heuser *et al.* En breve, los sujetos se pretrataron con 1,5 mg de dexametasona oral a las 11 pm. Al día siguiente, a las 3 pm, 3:30 pm, 3:45 pm, 4 pm y

4:15 pm se extrajo sangre. Se procuró un bolo intravenoso de 100 µg de CRH humana (Ferring, Kiel, Alemania) a las 3:02 pm. Las concentraciones plasmáticas de ACTH se evaluaron mediante un ensayo inmunométrico sin extracción (Instituto Nichols, San Juan Capistrano, California; EE. UU.). La respuesta neuroendocrina a la prueba de dex/CRH se analizó usando el área total bajo la curva (AUC) de la respuesta de ACTH.

5 Genotipado de SNP:

Después de la inscripción en el estudio, se extrajeron 40 ml de sangre-EDTA de cada paciente. El ADN se extrajo de sangre fresca usando el kit de extracción de ADN de sangre completa Puregene® (Gentra Systems Inc; MN).

El genotipado se realizó en matrices de genotipado cuádruple Illumina Human 610k (Illumina Inc., San Diego, EE. UU.) de acuerdo con los protocolos estándares del fabricante. La tasa de tipificación promedio excedió el 99 %, y las muestras por debajo del 98 % se volvieron a tipar o se excluyeron del estudio. La reproducibilidad de las muestras genotipadas dos veces fue del 99,99 % o mejor.

15 Análisis de los datos:

Para identificar predictores genéticos para la respuesta de ACTH a la prueba de dex/CRH en pacientes con depresión moderada a grave, se usó la muestra completa de 352 pacientes. Después de la transformación logarítmica natural del AUC de la respuesta de ACTH en la prueba de dex-CRH, se usó un análisis de epistasis (interacción gen por gen con el SNP rs28373064 de AVPR1B) para determinar los SNP asociados con el fenotipo cuantitativo del logaritmo natural del AUC de la respuesta de ACTH. Este análisis se realizó en el genoma completo y solo los SNP con un valor de $P < 1 \times 10^{-5}$ se retuvieron para la construcción del predictor genético. Esto dio como resultado un total de 14 SNP. Para el análisis de predicción, los pacientes se desdoblaron en respuesta alta frente a respuesta baja seleccionando el cuartil superior e inferior del fenotipo. Esto condujo a un número de 88 pacientes en cada grupo. Para el grupo de respuesta baja, el logaritmo natural del AUC de la ACTH varió de 5,704 a 6,384, para el grupo de respuesta alta, el intervalo del logaritmo natural del AUC de la ACTH varió de 7,399 a 8,980. Véase el histograma correspondiente en la Figura 1 para la distribución de rasgos en los dos grupos.

Los 14 SNP retenidos se usaron entonces para predecir el enfoque de la máquina de vectores de soporte del estado de respuesta de ACTH (implementación DTREG 10.6.21 www.dtreg.com). Todos los valores se derivaron de la validación cruzada dejando uno fuera.

35 Resultados:

Se dan las 14 principales asociaciones con la respuesta de ACTH en interacción con el estado de variación genética AVPR1B en la Tabla 4. Los genotipos para cada uno de los 14 SNP se usaron para predecir el estado de respuesta de ACTH alto frente a bajo usando la interacción con la variación genética de AVPR1B, aplicando la validación cruzada dejando uno fuera.

45 *Tabla 4:* Lista de 14 SNP usados para predecir el estado de respuesta de ACTH alto frente a bajo, lo que permite la interacción con la variación genética en el gen AVPR1B.

SNP	Cromosoma	Coordenada_HG18	Variante génica	Valor de p para asociación con ln de AUC de ACTH en epistasis con variación genética en AVPR1B	Nombre de gen
rs9880583	chr3	20980315	INTERGÉNICO	6,31E-005	N/A
rs13099050	chr3	21028194	INTERGÉNICO	4,50E-005	N/A
rs7441352	chr4	55608691	INTERGÉNICO	1,68E-005	N/A
rs730258	chr4	68431265	INTRÓNICO	9,08E-005	TMPRSS11D
rs12654236	chr5	169540125	INTERGÉNICO	9,98E-005	N/A
rs17091872	chr8	19876257	INTERGÉNICO	9,77E-005	N/A
rs12254219	chr10	79113526	INTERGÉNICO	6,05E-005	N/A
rs11575663	chr10	115316093	INTRÓNICO	7,92E-005	HABP2
rs7080276	chr10	123112960	INTERGÉNICO	8,87E-005	N/A
rs7416	chr11	10485077	3PRIME_UTR	5,61E-005	AMPD3
rs12424513	chr12	95088085	INTERGÉNICO	4,20E-005	N/A

ES 2 759 507 T3

rs1035050	chr17	44919011	INTERGÉNICO	9,77E-005	N/A
rs9959162	chr18	68100371	INTERGÉNICO	5,57E-005	N/A
rs8088242	chr18	68100758	INTERGÉNICO	6,06E-005	N/A

Los resultados de la predicción se resumen a continuación:

5 Para la predicción del estado de respuesta de ACTH desdoblada en alta frente a baja en la prueba de dex-CRH, se lograron los siguientes valores de predicción en la validación cruzada dejando uno fuera:

ACTH:

Exactitud= 75,00 %

10 Verdaderos positivos (TP)= 69 (39,2 %)

Verdaderos negativos (TN)= 63 (35,8 %)

15 Falsos positivos (FP)= 25 (14,2 %)

Falsos negativos (FN)= 19 (10,8 %)

Sensibilidad= 78,41 %

20 Especificidad= 71,59 %

Media geométrica de sensibilidad y especificidad= 74,92 %

25 Valor predictivo positivo (VPP)= 73,40 %

Valor predictivo negativo (VPN)= 76,83 %

Media geométrica de VPP y VPN= 75,10 %

30 Precisión= 73,40 %

Retipado= 78,41 %

35 Medida de F= 0,7582

Área bajo la curva ROC (AUC)= 0,780475

Resumen y discusión

40 Usando datos de asociación de SNP de genoma completo para la respuesta de ACTH en la prueba de dex/CRH, se identificó un subconjunto de 14 SNP que, junto con el SNP rs28373064, pueden usarse para una predicción exacta, sensible y específica de estos fenotipos en pacientes. El aumento de la secreción de ACTH en esta prueba se ha ligado con un posible aumento en la función de CRH central/CRHR1. Es sorprendente que los polimorfismos genéticos que actúan en interacción con la variación genética en el gen AVPR1B, sin tener en cuenta otros factores como las medidas endocrinas, sean predictores adecuados de la respuesta de ACTH en la prueba de dex/CRH.

50 Estas variantes pueden usarse para identificar pacientes que pueden tener hiperactividad del sistema de CRH cuando están deprimidos. Los pacientes con trastornos de depresión o ansiedad, clasificados en el grupo de alta respuesta de ACTH de acuerdo con los genotipos de los 14 SNP presentados y el SNP rs28373064 serán más propensos a responder al tratamiento con antagonista de CRHR1 y/o antagonista de V_{1B}. Esto permite un enriquecimiento de tales pacientes para los estudios de tratamiento con antagonista de CRHR1 y/o antagonista de V_{1B} que deberían responder a este tratamiento específico.

Ejemplo 2:

60 Las alteraciones del sueño, como la disminución del sueño de onda lenta, el aumento de la fragmentación del sueño y la desinhibición del sueño de movimientos oculares rápidos (REMS), son síntomas fundamentales de depresión mayor en humanos. Este estudio tiene como objetivo identificar aquellos pacientes en los que un hiperimpulso de CRH central desempeña un papel causal y, por lo tanto, responderían favorablemente a un

antagonista de CRHR1. Para probar la relación entre una sobreexpresión de CRH central y la desinhibición REM, en particular, se emplearon modelos de ratones transgénicos donde la CRH se sobreexpresa como resultado de la ingeniería genética. Muchos modelos animales de depresión comparten aumentos en el sueño REM (REMS) como un rasgo común. Por lo tanto, el aumento de REMS en animales debería reflejar la desinhibición de REMS en humanos. Los ratones con sobreexpresión de CRH específica del SNC comparten notablemente los aumentos característicos de REMS. Como tal, un aumento en REMS indica una hipersecreción central de CRH y puede servir como un biomarcador para identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían del tratamiento con un antagonista de CRHR1.

Los experimentos se realizaron con dos líneas diferentes de ratón de secreción central excesiva de CRH y sus respectivos compañeros de camada de control (CL). Los ratones de la línea CRH-COE^{CNS} se caracterizan por la sobreexpresión de CRH dentro de todo el SNC, mientras que los ratones de la línea Cor26 CRH exhiben una sobreexpresión de CRH específica de las neuronas CRH-érgicas del SNC. Se probaron tres antagonistas de CRHR1 diferentes. Mientras que DMP-696 (bicíclico) y CP-316.311 (monocíclico) son antagonistas de clase I de CRHR1, SSR125543A (inhibidor de tasa de disociación larga, típicamente de unión lenta) pertenece a los antagonistas de clase II de CRHR1. DMP-696 y SSR125543A se aplicaron a ratones CRH-COE^{CNS} ($n_{DMP696} = 6/6$ COE/CL; $n_{SSR125543} = 6/5$ COE/CL), mientras que CP-316.311 se probó en ratones Cor26 CRH ($n_{CP316.311} = 5/3$ Cor26/CL). En todos los casos, se dejó que los animales se recuperaran de la implantación de electrodo de EEG/EMG durante dos semanas, después de lo cual se iniciaron dos días de registro basal. El tratamiento con antagonista de CRH-R1 o el control de vehículo respectivo comenzó a partir de entonces durante cinco días consecutivos. Los antagonistas se aplicaron a través del agua potable a una dosis diaria de 50 mg/kg de peso corporal. Los registros de EEG y EMG se calificaron manualmente como despierto, no REMS (NREMS) y REMS en épocas cuatro segundos por un evaluador experimentado.

Como se mostró anteriormente, los ratones CRH-COE^{CNS} exhiben una actividad de REMS significativamente mayor en condiciones basales en comparación con los controles. El tratamiento crónico con DMP-696 (50 mg/kg/d de DMP-696) implica solo una supresión moderada de REMS en ratones CL. Sin embargo, los ratones CRH-COE^{CNS} tratados con DMP-696 muestran una disminución significativa en la actividad de REMS a partir del día dos de tratamiento ($P < 0,05$). La supresión más fuerte de la actividad de REMS en los animales CRH-COE^{CNS} se pudo observar en el tratamiento el día tres (Figura 2).

Comparablemente al tratamiento con DMP-696, la aplicación oral de SSR125543A (50 mg/kg/d) afectó los niveles de REMS en ratones con sobreexpresión de CRH. No se pudieron detectar efectos de SSR125543 sobre la actividad de REMS en animales de control. Por el contrario, se pudo observar una supresión significativa de REMS a partir del día dos en animales que sobreexpresan CRH ($P \leq 0,035$). Similarmente al tratamiento con DMP-696, la supresión de REMS en ratones CRH-COE^{CNS} nunca excedió los niveles basales de REMS de CL (Figura 3).

La aplicación de CP-316.311 (Pfizer) en la línea de ratones Cor26 CRH no mostró un efecto significativo sobre los niveles de REMS en animales CL. De forma similar, en ratones Cor26 CRH que sobreexpresan CRH, la supresión de REMS aparentemente parecía débil. Sin embargo, la comparación del área bajo la curva (AUC) dentro del período de luz del valor basal y el día del tratamiento tres mostró una disminución significativa ($P = 0,006$) de los niveles de REMS después de la aplicación de CP-316.311 (Figura 4).

La CRH es uno de los principales impulsores de la respuesta de estrés en el cerebro. La hiperactividad del sistema de CRH parece ser responsable de las deficiencias cognitivas, las respuestas emocionales y los cambios de comportamiento que son típicos de la depresión. Uno de esos cambios de comportamiento son las alteraciones del sueño, ejemplificadas por la desinhibición de REMS. El vínculo entre la sobreexpresión de CRH y el aumento de los niveles de REMS se evidencia por las líneas de ratón utilizadas en estos experimentos. Dado que la sobreexpresión de CRH en la línea de ratones Cor26 CRH se limita a las neuronas CRH-érgicas, el aumento neto de CRH es menor en comparación con la sobreexpresión en cerebro completo en ratones CRH-COE^{CNS}. Como resultado, el fenotipo del aumento de los niveles de REMS fue menos profundo en los ratones Cor26 CRH en comparación con los animales CRH-COE^{CNS}.

Un hallazgo de este estudio es que la normalización de las alteraciones del EEG del sueño inducidas por CRH es notable cuando (1) se usan diferentes clases químicas de antagonistas de CRHR1 y (2) se emplean diferentes modelos animales para los cambios del EEG del sueño inducidos por CRH que son típicos de depresiones humanas. La desinhibición de REMS es indicativa de una disfunción central de CRH (es decir, hiperactividad) y, como tal, puede servir como un biomarcador para la identificación de pacientes deprimidos donde la depresión es causada por un hiperimpulso de CRH central. La normalización del patrón de sueño mediante la aplicación de diferentes antagonistas de CRHR1 pudo mostrarse en todos los experimentos, empleando diferentes clases de receptores de CRHR1 y diferentes modelos animales que sobreexpresan CRH centralmente.

Listado de secuencias

65 <110> Max-Planck-Innovation GmbH

<120> Método para predecir una respuesta de tratamiento a un antagonista de CRHR1 y/o un antagonista de V1B en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad

5 <130> H 7839-WO
 <150> GB1310782.6
 <151> 17-06-2013

10 <160> 45
 <170> PatentIn versión 3.5

15 <210> 1
 <211> 52
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

20 <400> 1
 tcctgcaccg gctagccggc tggcagaggg cgcgccaaca gccgccagcc ga 52

<210> 2
 <211> 52
 <212> ADN
 25 <213> Homo sapiens

<400> 2
 aaatgaagcc actgtttct tctccaccta tgacctagac accccctccc ca 52

30 <210> 3
 <211> 52
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

35 <400> 3
 aatgaataag aagcctctca agacagaagg attcaacctt atagcttga ta 52

<210> 4
 <211> 52
 40 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 4
 45 tcctctcccc ctatctctgc tttcaacat tgtactggaa gtcctagcta at 52

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

50 <400> 5
 agaataaaaa tcatttcata ttcattgcaat agatacaaga aatgtattaa ag 52

<210> 6
 <211> 52
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

55 <400> 6
 60 ggactgtttt tgtattcagt gcacagatgt gtgtgaagac acccagcatg tt 52

<210> 7
 <211> 52
 <212> ADN
 65 <213> Homo sapiens

ES 2 759 507 T3

```

<400> 7
aatgcaaat ttatcaagt acctacaatg tgcgggcaat tttgcaaggt gc      52

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

<400> 8
10 ctgtgtcctt gaagcccatg acagtgcctg acacaaagta gttgctcaat aa      52

<210> 9
<211> 52
<212> ADN
15 <213> Homo sapiens

<400> 9
ctttattac aaaacaaaa ctgctaagct tggccaagg gcccttatt gc      52

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

<400> 10
25 gtccacgtga cttcacacat cagccaatga ggtctggcct ctgtcaccaa ac      52

<210> 11
<211> 52
<212> ADN
30 <213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
35 <222> (21)..(25)
<223> n es a, c, g o t

<400> 11
40 gtaaccggat gcatttttt nnnnnaaat ttctcccta tctactatga tg      52

<210> 12
<211> 52
<212> ADN
<213> Homo sapiens

45 <400> 12
gcagccggac cctgtattga ggaggacggg cagggaaagc atgctttaga ga      52

<210> 13
<211> 52
<212> ADN
50 <213> Homo sapiens

<400> 13
55 ctccccatct ttgtattgat gtaagcctca cctctctgcc cactggcatc cg      52

<210> 14
<211> 52
<212> ADN
60 <213> Homo sapiens

<400> 14
tctctctgat tgcctcaaa ttaggaaatc agttgaagtt cctgcttca ga      52

65 <210> 15
<211> 52

```

ES 2 759 507 T3

<212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 15
 5 aacatctgac aaaaggaag aactcaataa atgctttgat agaactaaa ta 52

<210> 16
 <211> 401
 <212> ADN
 10 <213> Homo sapiens

<400> 16

caagaaagag	agtaataaaa	ataaccacaa	tgagggctct	cattaatact	ggatcttatg	60
gaaaccaatt	gttcagtcct	tcaacaaaag	accagatggg	caggaagcta	aatatacacc	120
atgcactaaa	cattatgagt	atcatagttt	acaagtcaaa	gggggctcta	ttgaagatag	180
ttctattttc	cctctatatt	atctgctaga	caatacctga	taacattatc	caagtaaag	240
acaacttgat	aaatagtaat	ttccaatggt	gaacagaggt	gacatttctc	cattacaaaa	300
atattttctt	tggcagatga	gattaactga	ataagaaatc	cactgacact	gaaatcacag	360
agccaaatc	cctatcacag	cacttatcac	attgcgtag	g		401

15 <210> 17
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

20 <400> 17

ttccttgtag	cggggagaga	gactcagga	aggcagggg	atacctgagt	tggggcttaa	60
agcaaggtag	ggtgtgtgtg	gtgatggcaa	aataggtagg	aagacagcac	gggcaaagtc	120
ctggaggcaa	ggacagaaag	aggaagtggc	aggaagtgag	gctggggaaa	tgagttaggg	180
tcaatcatga	tgtttctggt	ataggaaga	gtttggaatg	catcctctag	gccatacgcc	240
attgggggct	tttaagaaag	acagtgatgt	tggtttgatt	tgcattttat	atagactttt	300
ctggcagctg	agaggaaggt	ggttttgaga	atcacaaagc	tgcgggaaga	tcagtcagga	360
gggttctaga	ataatccagg	caagagctga	tggggactga	g		401

25 <210> 18
 <211> 401
 <212> ADN
 30 <213> Homo sapiens

<400> 18

acaggggtgg	ctactctttc	tocagaaata	ggtgtcctgt	ggggcatttt	gaagtagaat	60
gttgatagtt	gctttcaatt	ttagactggt	aaataagaat	tgggcatttg	aatttcaata	120
tactcactgt	gtaactgtta	ttgagtatgc	tttaagtgc	ctataatact	gcttcattta	180
actttattgt	cctaataact	ctcttagagt	gacaataact	taggttagcc	acttgcctag	240
ggttctgaaa	ccaagtaaat	ggtggagctg	gaattgctgt	tcttgctcagt	cattagacta	300
gatcggtttt	cttcttccta	caaattttat	atactaaaaa	attttgaaaa	aagacatttt	360
tctttgggaa	aaatagggaa	tgtcagatcc	ctttggagat	g		401

35

ES 2 759 507 T3

<210> 19
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 19

ctcgcagcaa ccaagcctgc ccaagcggg gaaacctggg gagcaaacct tcacctgcaac 60
 tgtacatcag agaccagttg gccctatfff ggctcctgtg gacaggtaag tatccctfff 120
 gactcatccc ccaaatatca ggtgagccag gaaaataagg cctttggctt agacagtcaa 180
 ttcaaagtct gccatagcat acctaattac atccctattg cccctfffct aggtcgtttc 240
 tcctetaaca cgatfffatt tttctgtcag ccatfffatt ttatfffctca ccttgaataa 300
 tatgfffctt ttgcagfff tgcfffggct tcctgctaac tctatffggg caattgffta 360
 aggctgaaca cttggffatg agaggtaccc tgttgtgffg a 401

10 <210> 20
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15 <400> 20

tcacaaagtc tcctfffctc ctaggaaaaa taacattgtc aaggttatta acagtcaata 60
 agctgtcata ggctcagcat ggatggggat attgggfff cttgtgctta tatgaaagat 120
 gggaaaaatcc gaagffctff tcaccctgat atggaaaaa cccaacatga ggagaagcag 180
 cagctatatg attctgagca cagaatggga gtaagaatag ggtcatgctg tactgattat 240
 ctgctaataa aatgcaaaag tgfftagtaa tffcatcaat atccagffaa tactaatata 300
 gffaatatff catgactggg taatatffta taatgataaa tatfffata gatcttagct 360
 cttfffatfc tcatatcaac tgtatgaaat cagtgatffg t 401

20 <210> 21
 <211> 385
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

25 <400> 21

ctggggacct cagggagagg tacgcagff gccatggctg cgtctgcagt ccacctgcct 60
 ttccacgcca gggagtcagt gatgtggagc cccctgggccc ccagtggag cagcgatcag 120
 actatgtgtc cttgaaataa tgfftatfcc acgctgtccc gacagcccc tctgcagffc 180
 ccctcggffg actctgagff gggaaaccct cccctggggc ggtgaagggg aactcgggccc 240
 accccaccag ccagcagatg ctccagcagc cagagcccca gcctggagct gaggctcttc 300
 ctggggctcg ccgggcccct gcagffctff cggaccctca gccagcccgg cttcctctgc 360
 tffgggcagc agcaagctgg cccff 385

30 <210> 22
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

35 <400> 22

ES 2 759 507 T3

ttctctgtgcc tcagctcctc tgtagaatgg tgctggcaat acagtttgcc tcattgggct 60
 cttgtaagct ttaaataagg tattatacat aaagagctaa tagtgatgcc tgtagccggt 120
 gtctaagtgc tagctctgat gatggtgaca aagaagtaat agcaatcagt ggtttagatt 180
 aaaccatttt aggcataaac cgttctgcta gaatccaagg ggagattttt tcccatcaag 240
 gagacatagc ttgttgggaa gataagacat acccaattgc agaagtaatt aattaattct 300
 tttttttttt tttttttttt tttttgcat ggagtttgcg tcttgttgcc caggctggag 360
 tgcaatagca tgatctcggc tcaccacaac ctctgcctcc t 401
 <210> 23
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 23
 5
 10 atagggccta tacagctctc aatttcttta atcaatcttc ctagcagccc gtgagaaata 60
 ttactgtctt cagcttcta aaggagaaaa cagaggcctg gagggattaa aagacttttc 120
 taagatttta gagggcatgt tagggttcag gcccagggct gtctaacca aggcctaatt 180
 ccttctatta catccatcat acatgagtga gcactgggca tgaggatagc tcagtgaaag 240
 gggccctgta acatggacct tacattttgg ctgggggaga caggcaatga atacatagga 300
 ccatgttggg aagtgctaag tactctgatg ataacacagc agggtgaggt gacagaggtc 360
 tagggagagt ggtgttcagc aaaaacttct ctggggagag a 401
 15 <210> 24
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 24
 aaaatttacc aggtttaaaa aaaaaaaaaac tcaaatgata tttcagaaac ctacccttt 60
 caaaacaagg aggagaaaa tcttctccac aaaagcacat attgaaaaa tattttgggg 120
 gcaaggcctg aaagggttg cagtgtgcag ttctgttatt attcccgtgg ccattttatg 180
 ggcctcagca aaactctgg atcattatct gtcttctggt tactccagga gagctagcca 240
 tcacaacca atggaagaga cttcagagaa acccacacag gcaccagaag tccttcctt 300
 tcatctgcca ctgtggggtt ttgtcctcat ctattacaat gttgtccaat ctcagactgc 360
 attcagaaca aaggctctca gactgaggat gagttcttgg a 401
 <210> 25
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 25
 30

ES 2 759 507 T3

ccaaataatt gttattggtg ttttaacatg gcaatcacgt tatttgccat atgtgaaaa 60
 gaatatttaa aatgcttttt aaaactatgt atgtaaaaga atgtttaaat tgttttaaaa 120
 atatgttata tctaccttgg caccatcctt gctgttgaga aatgactttt acctgcttac 180
 ttagaaggaa atgtcagaag cagaagtaca tttgaatacg attatttgaa agcttcatcc 240
 atttttcaaa gaatgtatac agtaacacta aatagaaagc atagtttatc aactcttcac 300
 taagaacagt ctgacaagta tatcagagtg gctgtgggtc cagttggact aacctaataca 360
 tttatgaaaa ggtgataata agcttggacc aagagcacc a 401

5 <210> 26
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 26

10 cagatgttat gtgaaactct ggagaaatag tagcaagcaa gactcacatg cctcctgccc 60
 tcacagagct ccatgatctg gtgaaagtgc cagatatatta aaccatgga tgtgtgcaca 120
 caaaataaca attctctcaa gcgttgtgaa gaaaagtcac agagcactac aaaagcatgt 180
 aagagtgagg caaaacctat cgtgttagga cagggaaaggc ttctgtgagc taacctgaag 240
 gatgagtagg ggtgagccag atgaaaaggc gagagaaaaa cattctgagc agagactgcc 300
 actgagtgca tcccagtttt cccaacatct taacactgta taatgactac actggatttt 360
 cttcatcctg gatccatggt tagacatggt aatatgcctt c 401

15 <210> 27
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 27

20 cccagtctgt ggtatTTTTT tatagcagca caaacagact aacacaagag gtggatagga 60
 tttgcgagca tggaccttgg aggtttgtgg cctcaattta aagtgagtac attcaccag 120
 ctggtgtttt tctcttgctg cttgggcaca gagatggagt aaatgggtct aatcaaggat 180
 aaaggagag ccaaagagat agtaatatTTT gaaaggaagt gtttttaatg atgtgccatg 240
 taatctgagc tgggtcagga atgaagtgaa aaactaagag atgatggatg atgatagggg 300
 ctgtgaaagg aaaacaaatc ttggggcccc caaatcacta agctaaagga gaaagtcaag 360
 ctgggaactg tttagggcaa tctgcctcc cattttattc a 401

25 <210> 28
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 28

ES 2 759 507 T3

	tattactgct gagaaaactg ggtttgataa actaaagatg cccatgtata tcagtcatgc	60
	tcctggtgag aacaggtggc tcaactgcata atgagaggaa tattcaatta actatttaca	120
	aagctatgga tgacatgtag ggaagccaca gagagagtac agtatctaga gctagtaaga	180
	gtagaaggcc atcaactgtcc acaggcctaa aggaggtaga gcagtcaaag gaaacaagag	240
	acaagggagg ctgcgaggac agggccacct ggcagagcca taaccttaaa ctaggtagtc	300
	acttcttggc aactctgcag gtagggagcc aacctcactt ttaacctccc ctctgatgcc	360
	cagctggttt accccattgg tgaaaatcag tgggtgaggg a	401
	<210> 29	
	<211> 401	
5	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 29	
	catgaaaaga tacttaacat tgtaacatct ttgcattagg gaactgcaaa tcaaaatcat	60
10	aacaaaatag tactgcatgc tcattaggat gactataatc caaaagaata aaaaagaaaa	120
	taacaggtgt tggtagggat acagatatag agaaactgga gctctcatgc cttgctgggg	180
	ggcatgtaa atgattctgc cgctttggaa aacagtttgg tggttcctca aaaagttaa	240
	catataatcc acaattcca cccaaaagaa ttgaaagcag ggtctagtac accaacgttc	300
	atagcagctt tattcacatc aagccaaagg tggaaagcagc ccaaattgtct actgatggat	360
	gagttgatac acaaaatgtg gtatatatat gcaatggaat a	401
	<210> 30	
15	<211> 401	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 30	
20	gccacttgaa tgccccaaaa tggagagatg ggcgtgggaa gagaaagaca cctcagcaac	60
	acagagctga gaaaacactg tgagttttat ttaattocta cttaccgtta ttttgcatag	120
	taaacaaaag ggatattttt gaaaatccct ttggataatt tctgccacct aaaattctga	180
	gcattttgac tcaactgcctt ataaaaagaa tcaattaatt gaataagaga agggattctc	240
	ccctgatctt ttcaagaatc cttaaaaggc acattttctca ctaaggatct tgaaagtgta	300
	tttctagcca atcccaggag tcaactgctca gagatttaca tttcacaaat gtaatcaaca	360
	gcctaagcag aatattgacg tttggactgc agagctctgc t	401
	<210> 31	
	<211> 400	
25	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 31	

ES 2 759 507 T3

agggtcccca aatatttcca tttgagatga caaagtgtc ttcagtcatt tagcttactc 60
 ttcagttcag atgacttatac atcttgatgt cagagagttc atatatgtct gttttaaaaa 120
 actggttcaa aaagtctgaa gttacgaaac taaaccaa atgcattact ctcatgtcaa 180
 attacaagct cttagctgcg gggatttttt cacatgcagc ctggagccct tgaaaacctc 240
 tgttttctgt tagactctcc agggtagaca gaagttgcct cattatttta gttaatggtg 300
 actgcaaata agcccccaa gtcatttaac tatgtgctta ccaactgcttt aaaagaacctc 360
 caagttaggt cctcatgtag gtaaaggagc tcccttcaca 400

<210> 32
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 32

acttgggccc aaaggcattc aactagaaag ctggaataa taacagcgac agtttattga 60
 gtcttagtgt ttctgagaac ttttctaagt actttacaca tattaaattt ttaaactctc 120
 acattagtcc tgtgaggaag gtactattgt tatgtctgta ttacccatgg ggatactgac 180
 gcacaaaaga gtcaagtaat atatttaaga ttctagtaag tgcagagccc aggtgcatgc 240
 agtgcctggg ctctgccacc catgcagtgc tgactagggc ttccacccat ggattttttt 300
 tttttttttt tttttttgag acagagtttc gctcttggtg cccaggctgg agtgcaatgg 360
 catgatctcg gctcaccaca acctccgcct ctcggttca a 401

<210> 33
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15

<400> 33

20

cccataataa tgaaggattg gacctgataa tctatcaggt acatttttagc ctgaaattta 60
 tttgtacaca cgcacaaaaca cagacatgtg cacacacaca tacacatata tatataacat 120
 ttataaattt taaaacataa agctatacta gaaatgaaag cttatatatt gaactgcccc 180
 acctttctat ttgcagccag ctaccacccc agtctaattgt ttcactttat ataaattcat 240
 ttattctttt actcatttca aatatatgat gatgtaacta taaaatcaac atttagtcaac 300
 tctgaataac ccaaaatagc aaataattta aaaatcactt ccaactgact ttagaatcta 360
 ttacatgcat tgtttttcca gaaaatttac ctcataatta t 401

<210> 34
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

25

<400> 34

ES 2 759 507 T3

ctacttatat gattagagaa caagaatact agggggaaaa tcagcatgca tataatctaa 60
gaaattgtca ttataatfff aaaatccttt gcaaaatcag taaatatgag ttttaacttat 120
ataatgatac acacacacac tgatatgatg ctttattgtc taaacactgg ctgcttgtgg 180
agacgtattc tgtaacaaa aaatatagca tcttaaaatt gatgctagca ttgtatatcc 240
aaatagagag taaatgcaac cagaatattt tttatatgtt taacattgta gtggttctga 300
catcattata tatttgggta tgtaaatctc aaaatgcaca atatagctgt atgatctgta 360
taatgcaaaa aaatgtagag cttcattttg atatttatta t 401

<210> 35
<211> 401
5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 35

ctggaagggg acaatggaag aggtgcatta gtcacattcc aaaatgcagg aagcaataac 60
10 atgtggcact attgtcattt atgtagcacc ctaaatactg ggacaaatga catagatgcc 120
cttctgtgat tactaaactc ccccacagtg tctcagaagg aagagctttt gacaggaat 180
catcaagatc tgatgacatt agagagcaat taacattctc ttcaaccatg aactaattgc 240
ctcattcaca tttttctagc catcctagga agcagataat aagcagcaat tgcctgccc 300
aggaattctg acttgtgtaa tttgtaaagc ttttcttgt atctatttct ttctgtggc 360
catctttttg tttttggact gtttgtaac agtaagtggg t 401

<210> 36
15 <211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 36

20 atcattcagt attaagagag aaatgaatac attttcagat atacaagaat tcagtttacc 60
tcccacagaa tctctgaaaa aaatattaga ttactatagt taaaaaggaa aataaaataa 120
gtcctgttag aaataattgg taaaaagca aaggatgtag aaacttattg aaatatatta 180
ttaaagtaat tgttaaaaat atacactaaa tctagaatat ataaatgtag cagttgttaa 240
ggggaagggg aaatagaagt ggaagaaaat gaacattaga acaaagtgtt agcagtgggg 300
ttattttatt ggaagtctaa tgtaagaagt atattctcca gggaggtatt tcaaggacat 360
atgaatagta aagggataat aaaacaactc tataaggtag t 401

<210> 37
25 <211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 37

ES 2 759 507 T3

cacacacaac gctgggcccc gtaaataagt tttgtttttt cccagggaaa agttgaacaa 60
 caatggtgag accaggaagg ctctccgttc acaggaaata ctgtgtcacc gctcggccgc 120
 aggctgtgtg aggtcacggg cgacgctcgg gtcacgtgtg gcggctcctg ttcacagtgc 180
 cgtgtgtgat aaactgggac cttctggtga ggggagactg gcggggggtg gggagggcaa 240
 ggagtgggaa agtcgcctat aaatgtttaa caaaagatcc gcaatgggaa caggaacttg 300
 cattctttct ttcaatggac aaagcttcca catcaagata cgcttgtgtg ctgggaccaa 360
 atgccacagt gcggcgaaac tcgtgagcac aagtcctgcg t 401

 <210> 38
 <211> 300
 5 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 38

 acaacagggg atcctagccc agcaaaattg actcataaat ttaatgatca cgcaattggt 60
 10 aattctaaat ccagtcagaa gtctacatlc tgtgtccaca gtgtcatgtc tagatgttgg 120
 tccagtctcc catggactgt gccttggtat ttgtttctc tttgctaagc cacatccct 180
 gagggctctg tttatgctca ctgcaaaatc tttgactttt taacttactg ggcatattgt 240
 cttcctaact ttgttctctt ctgttatttt atttaactga ctctgacatg tctcattccc 300

 <210> 39
 15 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 39
 20 tttcaatggg actggttggg cagtgggtgc agcccatgaa gggcaagcca aagcaggccg 60
 gggcatcacc tcaccgggga agcacaaggg gtcaggcgat ttctctttcc tagtcaaggg 120
 aagccatggc agactgcacc tggaaaaacg agacacttcc acccaaatac tgcgtttttc 180
 gcaaggtctt agcaactaac agacaaggag attctctccc gtgcctggct cggctgttcc 240
 cacaccacg gtgacttgtt cactgctagc acagcagttt gagatcgaac tacgaggcaa 300
 caacctggct aagggagggg catctgccat tgctgaggct tgagttagta aacaaagtgg 360
 ccaggaagct cgaactgggt ggagcccact gcagcttagc a 401

 <210> 40
 25 <211> 298
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 40

 actttagggg ctttgagtga tggacaaccc cctatcagat atcatcagcc tgaacatcc 60
 ttatcttggc attaaattag aaggaacccc agaccctgcg taccagaatt gttagaatca 120
 cagtctcagt aaagaaccaa ctctgatca cttctctaaa ggaaagttct agaagtctgc 180
 acactctgca gtcactttca attctatcca agtgtacact tagaactcta gaaaacacta 240
 30 cggacagtct tcagccaggt aaagcctaaa accagcaaag aacagggaga gtgagggg 298

ES 2 759 507 T3

<210> 41
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5
 <400> 41

cggtattatca cagttctcaa aagaggagta tgcatttgct tgctccaatt cctcttcttc 60
 tacactctct taagcattcc tcaaccagtc taatatctca tagttcccca aaactgctct 120
 gttcaagacc attagtaaga tctttgatgt taatctgtgg accgtatctc tgtccttatt 180
 ttacttgaag cccaacagca aataaaaaag ttgttctcct ctccctccctg ctacactttc 240
 cttatgtggc ttgctgggct cctcagtcct ctgtgaaaaa ctctgacatg gagatactgc 300
 agaccagtag aagggtctgg cagacactat acagaaacag tatgccctac atgctccttg 360

10
 gctaaatctc tagaattttt ttcagaactc atccacaaat t 401

<210> 42
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

15
 <400> 42

atattatctc atttacttat taaatcaaac caatatttta tgaagtgatt ccagtattgg 60
 aataaaaatg taattcttta atcattaata aatctttatg aataccttac atcaactgta 120
 ggggaccaac cagggaaaag cagggagact tgtagaatct acacctccag aacaaccgac 180
 ctccatcttc tggacaactc atcttctaaa gtgcaggaca gactagttgg gggagaaagg 240
 aggaaatgaa agagatagac taaaaggag ggagagaaca gatatttttt aagtacctgt 300
 tatgttctgg atacagcaca gagtacattg tatctattat tataaggcat aaagaaagat 360

20
 ttctcaggtt tttggagtca gattgcaata taaaataata g 401

<210> 43
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

25
 <400> 43

taacttcaaa ttgttttgca aaatctctgt cataaaaatg cttaccaaca aatactgata 60
 ctaaatttag atgtgggggt attagttata atcctgaagt gggaggggga acttcttaat 120
 tccaatttag ttctaagaga aggaagagta tttaggccca gagaaggtta cgcttaaagg 180
 tctgatagtg ttttctttga aaaatatgtc tcaaactaga gaataaaact aattatctca 240
 tctaagttac ctagagacat ttatgctcat cagtttgata aaggactgca agtagacaca 300
 gaagctgtat tttcagtctt gaaccagca atagtacatt aacaagattg gggcaaggca 360

30
 aagggacttt tgtggcacia gatacaatat atggattgcg t 401

<210> 44
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

35

ES 2 759 507 T3

<400> 44

ctcttcaaag gcctttgccc ttgggtacca caggttctga gacaagagg ctatggagag 60
 cccccattat agctggagcc tcttgccctg cccaaagggtg tgacttgaag ggtggaattt 120
 caggcagcgt ggctgcgccc agggaggcaa agaggccagg ggaatcttca aaggccctgg 180
 gctcatccca gctaggaggc aggcacagtc ataaccctaa tccagtgaac tcagccctca 240
 tcctgactct catggtattc tgtcccaggg agcctctttc cagctttctt agaagcttta 300
 atgtcagcac ttgcagggcc ttagaaactg cacgctacct cttcatttca tacatgagga 360

5

aactgaggcc caggggtggac acagggctgc ccagcgagtt a 401

<210> 45

<211> 401

10 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 45

attataaagc aaagcactaa cctcatagaa tacctgagtc aagttccctg tgttctcatt 60
 ttctagcctc ttctaccaga cactatgaaa aataacagcc ccatctctcc agaaaatctt 120
 aggagatata ggcgtgctga atttaagggtg tctgtggcac atgcaagtgg atcagccact 180
 gggctgtcca gaatgcaaga cagaactcag agttggggac ataaacttgg cagtcacctg 240
 tgtaaaagag aaaaggtagg taaagtccca caaggatggg ttggcctaca gaaggcacag 300
 agagaagaga gcctgggtta gcattgggcta cgatcagagt ccctgggttc aaatcttggc 360

15

tccaccatt tetatctggt tgctctaggg catgttacct a 401

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Método para predecir una respuesta de tratamiento a un antagonista del receptor de vasopresina 1B (receptor V_{1B}) en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad que comprende las siguientes etapas:
- 10 (i) determinar la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen del receptor de vasopresina 1B (AVPR1B) en una muestra de ácido nucleico de dicho paciente,
- en donde una variante polimórfica en el gen AVPR1B es el SNP rs28373064 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 1, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G, y
- 15 (ii) determinar la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, en la muestra de ácido nucleico de dicho paciente, en donde la al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona del grupo de biomarcadores que consiste en:
- 20 • SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 25 • SNP rs13099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,
 - 30 • SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 35 • SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - 40 • SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 45 • SNP rs 17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 50 • SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - 55 • SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 60 • SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 65 • SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,

- 5
- SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, y
- 10
- SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 15
- en donde la combinación de la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B con la presencia o ausencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, es indicativa de la respuesta de tratamiento.
2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el grupo de biomarcadores en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, cuya presencia o ausencia se determina comprende al menos 2, al menos 5, al menos 8 o al menos 11 de los biomarcadores definidos en la reivindicación 1.
3. Método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el grupo de biomarcadores en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, cuya presencia o ausencia se determina consiste en los biomarcadores como se define en la reivindicación 1.
- 20
4. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde se determina la combinación de la presencia o ausencia de SNP rs28373064 con la presencia o ausencia de al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o todos los biomarcadores en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, como se define en la reivindicación 1.
- 25
5. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende además una etapa de determinación de la presencia de un marcador clínico seleccionado del grupo que consiste en el nivel de AVP, el nivel de copeptina, la respuesta a la prueba combinada de dex/CRH y/o la densidad del movimiento ocular rápido (REM).
- 30
6. Antagonista del receptor V_{1B} para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en un paciente, mostrando el paciente la presencia de al menos una variante polimórfica en el gen AVPR1B en combinación con la presencia de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, en donde la variante polimórfica en el gen AVPR1B es el SNP rs28373064 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 1, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G, y
- 35
- en donde la al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona del grupo de biomarcadores que consisten en:
- 40
- SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 45
- SNP rs13099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,
- 50
- SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 55
- SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- 60
- SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 65
- SNP rs 17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

- SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - 5 • SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 10 • SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 15 • SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 20 • SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - 25 • SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde en uno o dos alelos el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - 30 • SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, y
 - 35 • SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde en uno o dos alelos el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G.
7. Antagonista del receptor V_{1R} para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el grupo de biomarcadores en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, cuya presencia o ausencia se determina comprende al menos 2, al menos 5, al menos 8 o al menos 11 de los biomarcadores definidos en la reivindicación 6.
8. Antagonista del receptor V_{1B} para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el grupo de biomarcadores en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, cuya presencia o ausencia se determina consiste en los biomarcadores como se define en la reivindicación 6.
9. Antagonista del receptor V_{1B} para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el paciente muestra la presencia del SNP rs28373064 en combinación con la presencia de al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, o todos los biomarcadores en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, como se define en la reivindicación 6.
10. Antagonista del receptor V_{1B} para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde el antagonista del receptor V_{1B} se selecciona del grupo que consiste en SSR149415, Org 52186, ABT-436 y/o ABT-558.
11. Kit, composición de diagnóstico o dispositivo para el análisis de al menos dos SNP indicativos de una respuesta al tratamiento de un antagonista del receptor V_{1B} en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad, que consiste en una sonda selectiva de una variante polimórfica en el gen AVPR1B y al menos una sonda selectiva de una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B,
- en donde la variante polimórfica en el gen AVPR1B es el SNP rs28373064 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 1, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G, y
- en donde la al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona del grupo de biomarcadores que consisten en
- SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,

- SNP rs13099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,
 - 5 • SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - 10 • SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - SNP rs17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 15 • SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 20 • SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 25 • SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - 30 • SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
 - SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, y
 - 35 • SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 40 en donde opcionalmente el kit, composición de diagnóstico o dispositivo consiste en una sonda selectiva de SNP rs28373064 y al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o al menos 14 sondas selectivas de los biomarcadores en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, en donde opcionalmente el kit, composición de diagnóstico o dispositivo comprende además una enzima para el alargamiento del cebador, nucleótidos y/o agentes de marcaje.
- 45
- 12.** Micromatriz para el análisis de al menos dos SNP indicativos de una respuesta de tratamiento a un antagonista del receptor V_{1B} en un paciente con síntomas depresivos y/o de ansiedad, que consiste en una sonda selectiva de una variante polimórfica en el gen AVPR1B y al menos una sonda selectiva de una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, en donde
- 50 la sonda selectiva de una variante polimórfica en el gen AVPR1B es selectiva del SNP rs28373064 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 1, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G, y
- 55 en donde la sonda selectiva de al menos una variante polimórfica en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B, se selecciona de un grupo de sondas que consisten en sondas selectivas de:
- SNP rs9880583 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 2, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 60 • SNP rs13099050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 3, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C,
 - SNP rs7441352 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 4, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
 - 65

- SNP rs730258 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 5, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- 5 • SNP rs12654236 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 6, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs 17091872 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 7, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 10 • SNP rs12254219 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 8, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs11575663 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 9, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 15 • SNP rs7080276 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 10, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- SNP rs7416 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 11, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 20 • SNP rs12424513 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 12, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- 25 • SNP rs1035050 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 13, en donde el nucleótido C de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador T,
- SNP rs9959162 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 14, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador C, y
- 30 • SNP rs8088242 que está representado por un único cambio polimórfico en la posición 27 de la SEQ ID NO: 15, en donde el nucleótido A de tipo silvestre está reemplazado por el nucleótido indicador G,
- 35 en donde opcionalmente la micromatriz consiste en un grupo de sondas que consiste en una sonda selectiva del SNP rs28373064 y al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o al menos 14 sondas selectivas de los biomarcadores en el genoma del paciente, excluyendo el gen AVPR1B.

Histograma del fenotipo diana

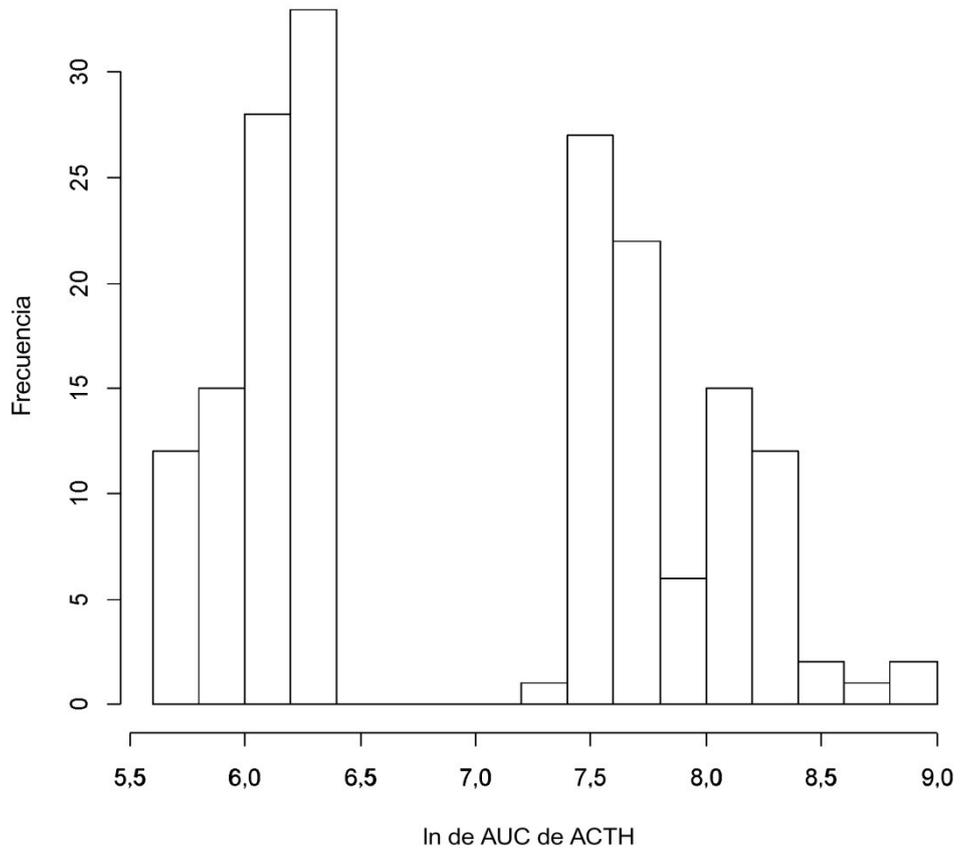
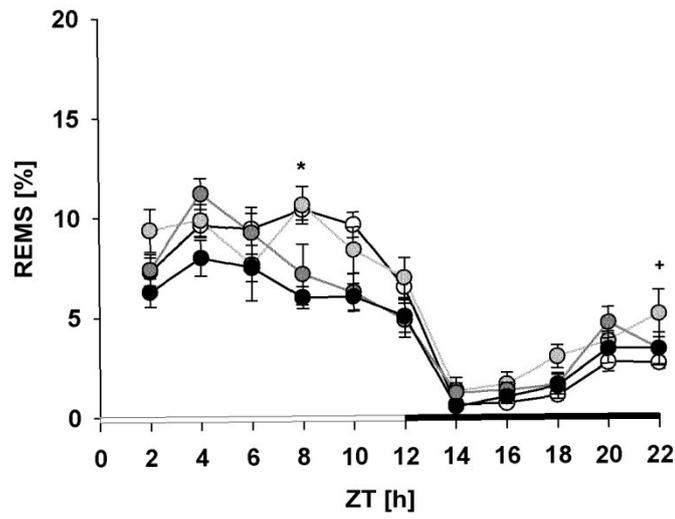
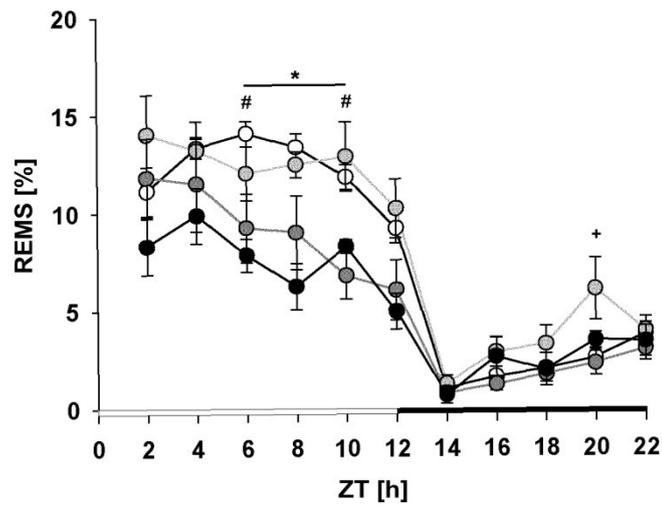


Figura 1

Compañeros de camada de control (n= 6)



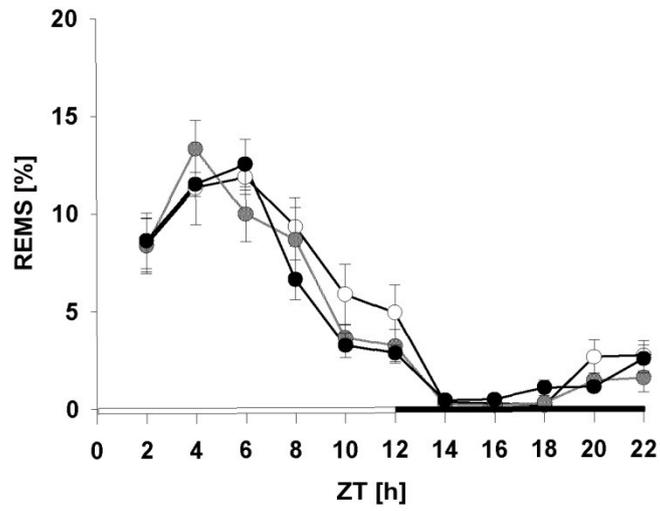
CRH-COE^{CNS} (n= 6)



- Valor basal
- DMP696 D1
- DMP696 D2
- DMP696 D3

Fig. 2

Compañeros de camada de control (n= 5)



CRH-COE^{CNS} (n= 6)

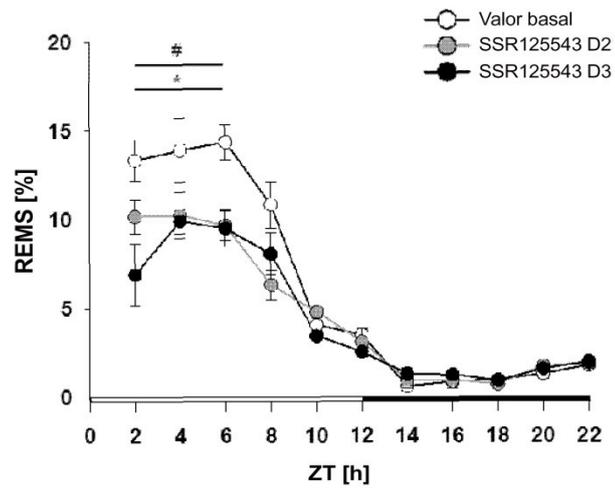


Fig. 3

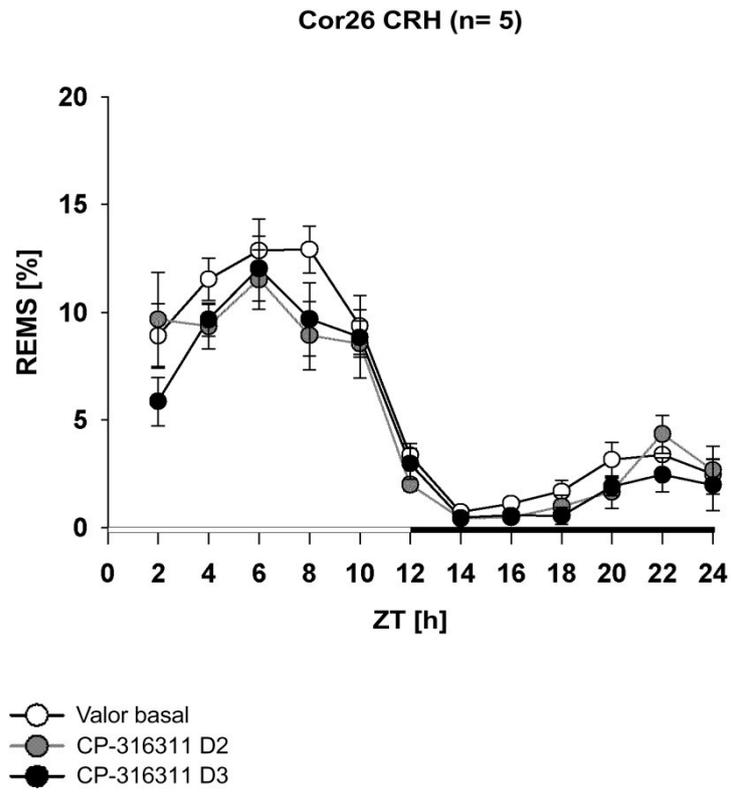


Fig. 4