

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 154**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2014 PCT/EP2014/051369**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO14114734**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2014 E 14701206 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 2948563**

54 Título: **Método para la predicción de la aparición de síntomas extrapiramidales (sep) inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos**

30 Prioridad:

25.01.2013 EP 13382027

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

02.06.2020

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT DE BARCELONA (25.0%)
Centre de Patents de la UB, Baldiri Reixac 4 -
Torre D
08028 Barcelona, ES;
HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA (25.0%);
INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES
AUGUST PI I SUNYER (25.0%) y
CIBER CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
EN RED (25.0%)**

72 Inventor/es:

**MAS HERRERO, SERGI;
GASSÓ ASTORGA, PATRICIA;
MALAGELADA GRAU, CRISTINA;
BERNARDO ARROYO, MIQUEL y
LAFUENTE FLO, AMALIA**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 764 154 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 la predicción de la aparición de síntomas extrapiramidales (sep) inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos

5

Campo de la invención

La invención se refiere a métodos para predecir la aparición de síntomas extrapiramidales (SEP) inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos, así como métodos para proporcionar una medicina personalizada a los pacientes. La invención se refiere también a kits para llevar a cabo los métodos médicos de diagnóstico y predicción.

10

Antecedentes de la invención

Los síntomas extrapiramidales (SEP, en inglés "extrapyramidal symptoms, EPS") inducidos por el tratamiento con antipsicóticos son reacciones adversas agudas, frecuentes y graves de los fármacos antipsicóticos, cuyos signos pueden desarrollarse a los pocos días de comenzar la medicación. Los SEP son un fenotipo complejo que incluye varios síndromes reconocidos como parkinsonismo, acatisia, distonía aguda y discinesia. Si bien la situación ha mejorado desde la época anterior a la clozapina, el problema de los SEP no ha desaparecido en absoluto, por ejemplo, en el CATIE ("Comparative Effectiveness of Antipsychotic Medications in Patients with Schizophrenia"), un ensayo de gran escala para comparar la eficacia de los distintos antipsicóticos, el 10,5% de los pacientes dejaron la medicación asignada por razones relacionadas con los SEP.

15

20

Aunque el mecanismo subyacente de los SEP no está claro, el bloqueo del receptor estriatal D2 de la dopamina (DRD2) se cree que es la causa principal. El control esencial de la actividad motora es asumido por los ganglios basales, cuyo principal constituyente es el cuerpo estriado. En el cuerpo estriado dorsal, la dopamina regula la actividad motora por interacción con los receptores de dopamina D1 (DRD1) o DRD2, resultando en dos vías de proyección diferentes (vías "directa" e "indirecta") y, lo más importante, en la estimulación opuesta del tálamo. Según este modelo, la dopamina promueve la actividad motora mediante el aumento de la actividad de la vía directa y, concomitantemente mediante la inhibición de la vía indirecta.

25

30

Varios estudios han tratado de identificar los factores de riesgo potenciales para el desarrollo de los SEP, tales como edad joven, sexo masculino y el diagnóstico psiquiátrico, especialmente trastornos del estado de ánimo. Los marcadores farmacogenéticos también se han estudiado (Zhang y Malhotra, 2011, Expert Opin Drug Metab Toxicol 7:9-37). Aunque alguna variante genética puede tener efectos significativos en la aparición de los SEP (Gassó y otros, 2009, Pharmacogenomics J 9:404-10; Greenbaum y otros, 2009, Pharmacogenomics J 9:103-10) ningún factor único puede predecir este fenómeno.

35

Almoguera y otros [2012, Pharmacogenomics J.doi: 10.1038/tpj.2011.57] (publicación electrónica antes de la impresión 3 de enero de 2012)] describe la asociación de variantes genéticas en varios genes con efectos adversos causados por risperidona en pacientes con esquizofrenia. Todas las variantes génicas analizadas se habían descrito previamente en relación con la capacidad de predecir la respuesta del paciente a la risperidona o los efectos adversos. Almoguera y otros describen además que las variantes génicas ADRB2 16Gly, SLC6A4 L/S, SLC6A4 S/S y DRD3 9Gly se correlacionan con la aparición de efectos adversos sexuales, somnolencia, SEP y aumento de peso en los pacientes tratados con risperidona.

40

45

El documento WO 2011/148379 describe genotipos asociados con la resistencia al parkinsonismo y otros SEP inducidos por antipsicóticos, en particular, el SNP rs12678719 en el gen *ZFPM2* y el SNP rs4606 en el gen *RGS2*.

El documento WO 2007/144874 describe genotipos asociados con la resistencia a los SEP inducidos por antipsicóticos, especialmente los SNP rs2179652, rs1933695, rs2746073, rs4606, rs1819741 y rs1152746. Además, este documento identifica genotipos asociados con una predisposición a la aparición o el empeoramiento de los SEP. Las variantes génicas asociadas con los SEP están en el gen *RGS2*.

50

Xu y otros (2007, J.Clin.Psychiatry, 68:1358-67) describe la identificación del SNP rs3803300 en el gen *AKT1* y de un haplotipo que consiste en 5 SNP en dicho gen que se asocian con la aparición de la esquizofrenia. Sin embargo, ni el SNP rs3803300 ni el haplotipo mostró ninguna relación con la aparición de los SEP.

55

Por lo tanto, todavía existe en la técnica la necesidad de un método que permita predecir la aparición de los SEP inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos.

60

Breve descripción de la invención

Los autores de la presente invención han identificado por primera vez un conjunto de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), que proporciona un método fiable para la predicción de la aparición de los síntomas extrapiramidales (SEP) en pacientes sometidos a tratamiento con antipsicóticos. Por ejemplo, como se muestra en el ejemplo 1 de la solicitud, algunas combinaciones alélicas de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 predicen un alto riesgo de que

65

el sujeto desarrolle SEP, mientras que otras combinaciones alélicas predicen un bajo riesgo de que el sujeto desarrolle SEP.

Así, en un primer aspecto, la invención se refiere a un método para predecir la aparición de síntomas extrapiramidales (SEP) inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos en un sujeto, que comprende:

- i) determinar la secuencia de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 en una muestra que comprende material genético de dicho sujeto, y
- ii) predecir el riesgo de que dicho sujeto desarrolle SEP basado en la secuencia de dichos SNP.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para la selección de un sujeto que sufre de una enfermedad tratable con antipsicóticos para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2, que comprende:

- i) determinar la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 en una muestra que comprende material genético de dicho sujeto, y
- ii) seleccionar dicho sujeto para recibir un tratamiento con antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 basado en la secuencia de dichos SNP.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para seleccionar un tratamiento basado en antipsicóticos adecuado para el tratamiento de un sujeto que sufre de una enfermedad tratable con antipsicóticos, que comprende

- i) determinar la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 en una muestra que comprende material genético de dicho sujeto, y
- ii) seleccionar un tratamiento adecuado basado en antipsicóticos basado en la secuencia de dichos SNP, en el que dicho antipsicótico se selecciona del grupo que consiste en un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 y cualquier tratamiento basado en antipsicóticos.

En otro aspecto, la invención se refiere a un kit que comprende reactivos adecuados para determinar la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639, en donde dichos reactivos comprenden sondas de ADN o de ARN y en donde dichas sondas constituyen al menos el 10% de las sondas de oligonucleótidos en el conjunto de sondas.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso del kit de la invención para predecir la aparición de los SEP inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos en un sujeto basado en la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639.

En otro aspecto, la invención se refiere a un antipsicótico de baja potencia bloqueadora de DRD2 para uso en el tratamiento de una enfermedad tratable con antipsicóticos en un sujeto, en el que el sujeto se caracteriza porque una muestra que contiene material genético aislado de dicho sujeto muestra una combinación alélica de acuerdo con a la Tabla 1 en los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639, y en el que la enfermedad tratable con antipsicóticos se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico agudo, trastorno delirante, trastorno de la personalidad esquizotípica, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de la personalidad, depresión psicótica, trastorno de conducta, déficit cognitivo, náuseas y vómitos y enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 para predecir la aparición de SEP inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos en un sujeto, para seleccionar un sujeto que sufre una enfermedad tratable con antipsicóticos para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 o para seleccionar un tratamiento basado en antipsicóticos adecuada para tratar a un sujeto que padece una enfermedad tratable con antipsicóticos.

Descripción detallada de la invención

Los autores de la presente invención han identificado por primera vez una serie de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), que proporciona un método fiable para la predicción de la aparición de los síntomas extrapiramidales (SEP) en pacientes sometidos a tratamiento con antipsicóticos.

Los inventores realizaron un estudio donde 241 pacientes psiquiátricos que reciben un tratamiento basado en antipsicóticos fueron examinados para nueve SNP, y estudiaron su contribución al riesgo de SEP. Se encontró que la combinación de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 fue estadísticamente significativa. Este descubrimiento abre la puerta a nuevos predictores genéticos de los SEP en el tratamiento de las enfermedades tratables con antipsicóticos, ayudando al médico en el diseño del tratamiento individualizado de los sujetos. Basándose en estos hallazgos, los inventores han desarrollado los métodos de la presente invención que se describirá ahora en detalle.

Para evitar dudas, los métodos de la invención no involucran diagnósticos practicados en el cuerpo humano o animal. Los métodos de la invención se llevan a cabo preferiblemente en una muestra que ha sido previamente retirada del sujeto.

Los kits de la invención, que se describen a continuación, pueden incluir medios para la extracción de la muestra del sujeto.

Método para la predicción de la aparición de SEP inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos en un sujeto

En un primer aspecto, la invención se refiere a un método (denominado en lo sucesivo el "primer método de la invención") para predecir la aparición de SEP inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos en un sujeto, que comprende

- i) determinar la secuencia de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 en una muestra que comprende material genético de dicho sujeto, y
- ii) predecir el riesgo de dicho sujeto para desarrollar SEP en base a la secuencia de dichos SNP.

El término "predicción de la aparición de síntomas extrapiramidales (SEP) inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos", se usa aquí para referirse a la probabilidad de que un paciente desarrolle SEP como consecuencia de un tratamiento basado en antipsicóticos. Los métodos predictivos de la presente invención pueden usarse clínicamente para tomar decisiones de tratamiento escogiendo las modalidades de tratamiento más apropiadas para cualquier paciente particular. Los métodos predictivos de la presente invención son herramientas valiosas para predecir si un paciente es propenso a desarrollar SEP y responder favorablemente a un régimen de tratamiento, tal como un tratamiento basado en antipsicóticos. La predicción puede incluir factores pronósticos.

Como se entenderá por los expertos en la materia, la predicción no tiene que ser correcta para el 100% de los sujetos a ser evaluados, aunque es preferible que lo sea. El término, sin embargo, requiere que una parte estadísticamente significativa de los sujetos pueda ser identificada como que tiene una mayor probabilidad de tener un determinado resultado. La persona experta en la materia puede determinar sin más problema si un sujeto es estadísticamente significativo usando varias herramientas estadísticas de evaluación bien conocidas, por ejemplo, la determinación de intervalos de confianza, determinación de valor de p, tasa de clasificación mediante validación cruzada, y similares, etc. Los detalles se encuentran en Dowdy y Wearden, *Statistics for Research*, John Wiley & Sons, Nueva York 1983. Los intervalos de confianza preferidos son al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90% o al menos 95%. Los valores de p son, preferiblemente, 0,01, 0.005 o inferior.

El término "síntomas extrapiramidales" o "SEP" o "efectos secundarios extrapiramidales (ESEP)", como se usa en la presente descripción, se refiere a los diversos efectos sobre el control motor, incluyendo reacciones distónicas agudas, pseudoparkinsonismo, acatisia (incapacidad para permanecer sentado), temblores, movimientos involuntarios repetitivos del cuerpo (discinesia tardía), sufridos como consecuencia de la ingesta de fármacos antipsicóticos. Los SEP normalmente se evalúan usando la escala de Simpson-Angus. Esta escala contiene de 10 ítems: marcha, caída de los brazos, temblor de hombros, rigidez del codo, rigidez de las muñecas, balanceo de piernas, caída de la cabeza, reflejo glabellar, temblores y salivación. Cada ítem se califica entre 0 y 4. Una puntuación total se obtiene mediante la adición de los ítems y dividiendo entre 10. Las puntuaciones de hasta 0,3 se consideran dentro del rango normal.

El término "tratamiento" o "terapia" incluye cualquier proceso, acción, aplicación, terapia o similar, en el que a un sujeto, incluyendo un ser humano, se le proporciona ayuda médica con el objetivo de mejorar el estado de salud del sujeto, directa o indirectamente, o ralentizar la progresión de una afección o trastorno en el sujeto, o mejorar al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno bajo tratamiento. El término "tratamiento basado en antipsicóticos" o "terapia basada en antipsicóticos", como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquier tratamiento o terapia que comprenda al menos un antipsicótico.

El término "antipsicótico" o "neuroléptico", como se usa en la presente descripción, se refiere a una medicación psiquiátrica usada principalmente para manejar la psicosis (incluyendo delirios o alucinaciones, así como pensamiento desordenado), y se usa cada vez más en el manejo de los trastornos no psicóticos. Los antipsicóticos se designan con el código N05A de Química Anatómica Terapéutica (ATC). Los antipsicóticos se dividen en términos generales en dos grupos, los antipsicóticos típicos o de primera generación y los antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Los antipsicóticos típicos se clasifican de acuerdo con su estructura química, mientras que los antipsicóticos atípicos se clasifican según sus propiedades farmacológicas. Estos incluyen antagonistas de dopamina-serotonina (ver antagonista de la dopamina y antagonista de la serotonina), antipsicóticos de acción dirigida a múltiples receptores (MARTA, aquellos dirigidos a varios sistemas), y agonistas parciales de dopamina, que a menudo se clasifican como atípicos.

Recientemente, se está usando un nuevo sistema de clasificación, en el que los antipsicóticos se dividen según su potencia en el bloqueo de los receptores D2 dopaminérgicos (DRD2), es decir, los antipsicóticos se dividen en baja, media y alta potencia bloqueadora de DRD2. Los antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 son conocidos en la técnica porque tienen una menor probabilidad de inducir SEP en sujetos, mientras que los antipsicóticos de media y alta potencia bloqueadora de DRD2 son conocidos por tener una mayor probabilidad de inducir SEP en sujetos. Ejemplos no limitativos de antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 incluyen clozapina, ziprasidona, quetiapina y olanzapina. Ejemplos no limitativos de antipsicóticos de media potencia bloqueadora de DRD2 incluyen la amisulprida, risperidona y zucloprenxol. Ejemplos no limitativos de antipsicóticos de alta potencia bloqueadora de DRD2 incluyen haloperidol y clorpromazina (Gardner y otros, 2005, *Can Med Assoc J* 172:1703-11).

El término "sujeto", como se usa en la presente descripción, se refiere a un individuo, tal como un ser humano, un primate no humano (por ejemplo, los chimpancés y otros simios y especies de monos), animales de granja, tales como aves, peces, ganado vacuno, ovejas, cerdos, cabras y caballos, mamíferos domésticos, tales como perros y gatos, animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratones, ratas y cobayas. El término no denota una determinada edad o sexo.

5 En una realización particular de la invención, el sujeto es un mamífero. En una realización preferida de la invención, el sujeto es un humano. En una realización más preferida de la invención, el sujeto ha sido diagnosticado con una enfermedad tratable con antipsicóticos.

10 Como el experto en la materia reconocerá, un tratamiento basado en antipsicóticos no sólo está dirigido a tratar un trastorno o enfermedad que presenta psicosis, y se puede usar para tratar otros tipos de trastornos o enfermedades. Por lo tanto, en otra realización particular del primer método de la invención, el sujeto sufre una enfermedad tratable con antipsicóticos. Como se usa en la presente descripción, "enfermedad tratable con antipsicóticos" se refiere a cualquier enfermedad o trastorno cuya condición puede mejorarse, cuya progresión puede ser ralentizada, o que al menos un síntoma puede ser mejorado bajo el tratamiento con antipsicóticos. Ejemplos no limitativos de enfermedades que pueden tratarse con antipsicóticos incluyen esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico agudo, trastorno delirante, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de personalidad, depresión psicótica, trastornos de conducta, déficit cognitivo, náuseas y vómitos, y la enfermedad de Alzheimer.

20 En una primera etapa, el primer método de la invención comprende la determinación de la secuencia de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 en una muestra que comprende material genético de dicho sujeto.

25 El término "polimorfismo de un solo nucleótido" o "SNP", como se usa en la presente descripción, se refiere a una variación en la secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico que se produce en un solo nucleótido (A, C, T o G), donde cada posible secuencia está presente en una proporción igual o mayor a un 1% de la población. Los SNP son típicamente nombrados usando el número de registro en la base de datos SNP (dbSNP) en el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) accesible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>. En general, los SNP representan una de las formas más comunes de variaciones genéticas. Estos polimorfismos aparecen cuando un solo nucleótido en el genoma se altera (tal como, por sustitución, adición o delección). Cada versión de la secuencia con respecto al sitio polimórfico se refiere como un alelo del sitio polimórfico. Los SNP tienden a ser evolutivamente estables de generación en generación y, como tal, pueden ser usados para estudiar anomalías genéticas específicas en una población. Si los SNP se producen en la región codificante de la proteína, puede conllevar la expresión de una variante, a veces defectuosa, de la proteína que puede conducir al desarrollo de una enfermedad genética. Algunos SNP pueden producirse en regiones no codificantes, pero, sin embargo, pueden provocar corte y empalme diferencial o defectuoso, o alteraciones en los niveles de expresión de proteínas. Los SNP por lo tanto pueden servir como indicadores eficaces de una enfermedad genética. Los SNP también pueden usarse como herramientas de diagnóstico y/o pronóstico para identificar individuos con una predisposición para una enfermedad o para una rápida evolución de la enfermedad genotipando al individuo que padece la enfermedad y facilitando el desarrollo de fármacos en función de la información revelada sobre el papel de proteínas diana en el proceso de patogénesis. Cada versión de la secuencia con respecto a la SNP se conoce como un alelo del SNP.

40 El término "alelo", como se usa en la presente descripción, se refiere a una de las dos o más formas de un gen, locus o polimorfismo genético. A veces, los diferentes alelos pueden resultar en diferentes rasgos, sin embargo, otras veces, diferentes alelos tendrán el mismo resultado en la expresión de un gen. La mayoría de los organismos multicelulares tienen dos juegos de cromosomas, es decir, son diploides. Estos cromosomas se denominan cromosomas homólogos. Los organismos diploides tienen una copia de cada gen (y un alelo) en cada cromosoma. Si ambos alelos son iguales, son homocigotos. Si los alelos son diferentes, son heterocigotos.

50 El término "muestra" o "muestra biológica", como se usa en la presente descripción, se refiere al material biológico aislado de un sujeto. La muestra biológica contiene cualquier material biológico adecuado para detectar el SNP deseado y puede comprender células y/o material no celular del sujeto. En la presente invención, la muestra comprende material genético, por ejemplo, ADN, ADN genómico (gDNA), ADN complementario (cDNA), ARN, ARN nuclear heterogéneo (hnRNA), ARNm, etc, a partir del sujeto en estudio. La muestra se puede aislar de cualquier tejido o fluido biológico adecuado tal como, por ejemplo, sangre, saliva, plasma, suero, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), heces, un hisopo bucal o bucal-faríngeo, una muestra quirúrgica, y una muestra obtenida a partir de una biopsia. Los métodos para aislar muestras de células y tejidos son bien conocidos para los expertos en la materia. En una realización particular, la muestra se selecciona del grupo que consiste de sangre, orina, saliva, suero, plasma, un hisopo bucal o bucal-faríngeo, cabello, una muestra quirúrgica, y una muestra obtenida a partir de una biopsia. En una realización preferida, la muestra se selecciona de sangre, cabello, orina y saliva.

60 Los términos "determinación de la secuencia de un SNP" o "detectar un SNP" se usan indistintamente en la presente invención, y se refieren a la determinación de la secuencia de un SNP particular en ambos alelos de la materia objeto de estudio. La determinación de la secuencia de los SNP se puede realizar por medio de varios procesos conocidos por la persona experta en la materia.

65

En algunas realizaciones, por ejemplo, cuando la determinación de la secuencia de los SNP se lleva a cabo en una muestra de sangre completa, ésta se puede usar directamente para la detección de dichos SNP. En otras realizaciones, el ácido nucleico se extrae de células que están presentes en un fluido biológico (por ejemplo, sangre entera, saliva, fluido sinovial, etc.) como una etapa inicial, y, en tales casos, el ácido nucleico extraído de dichas muestras representaría el material de trabajo adecuado para la amplificación posterior. Aislar el ácido nucleico de la muestra se puede realizar por métodos conocidos por la persona experta en la materia. Dichos métodos se pueden encontrar, por ejemplo, en Sambrook y otros, 2001. "Molecular cloning: a Laboratory Manual", 3ra ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y., Vol. 1-3. Además, como se mencionó anteriormente, en algunas realizaciones, la generación de ácidos nucleicos para el análisis de muestras requiere la amplificación de los ácidos nucleicos. Muchos métodos de amplificación se basan en una reacción en cadena enzimática tal como, por ejemplo, una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), una reacción en cadena de la ligasa (LCR), o una replicación de secuencia autosostenida, ensayos de amplificación de círculo rodante, etc.; esta lista es meramente ilustrativa y en modo alguno limitativa. Los métodos de amplificación de ácidos nucleicos se describen en Sambrook y otros, 2001 (citado supra).

Después de aislar y amplificar (si es necesario) el ácido nucleico, se detectan las secuencias de los diferentes SNP de la invención. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente que el análisis de los nucleótidos presentes en uno o varios de los SNP, o polimorfismos, descritos en la presente descripción en un ácido nucleico del paciente, se puede hacer por cualquier método o técnica capaz de determinar los nucleótidos presentes en un SNP o polimorfismo. Por ejemplo, se puede detectar los SNP en el primer método de la invención mediante la realización de secuenciación, mini-secuenciación, hibridación, análisis de fragmentos de restricción, ensayo de ligación de oligonucleótidos, PCR específica de alelo, o una combinación de los mismos. Como tal, los sistemas y métodos para la detección de los SNP, en general incluyen, pero no se limitan a, secuenciación de ácidos nucleicos, métodos de hibridación y la tecnología de matriz (por ejemplo, la tecnología disponible de Aclara BioSciences, Affymetrix, Agilent Technologies, Illumina Inc., etc); también se pueden usar técnicas basadas en el cambio de movilidad de los fragmentos de ácido nucleico amplificados, polimorfismo conformacional monocatenario (SSCP), electroforesis en gel de gradiente desnaturante (DGGE), escisión química por mal apareamiento (CMC), polimorfismo de fragmentos de restricción (RFLP), y análisis WAVE (Methods Mol. Med. 2004; 108: 173-88) y similares. Por supuesto, esta lista es meramente ilustrativa y en modo alguno limitativa. Los expertos en la materia pueden usar cualquier método apropiado para lograr dicha detección. Como es evidente en la técnica, la secuencia de dichos SNP puede ser determinada a partir de cualquiera de las cadenas de ácido nucleico o de ambas cadenas. En la presente invención, las secuencias de dichos SNP se determinan a partir de las dos cadenas.

En otra realización particular, la determinación de la secuencia de dicho SNP se lleva a cabo mediante PCR en tiempo real.

Los SNP usados en la presente invención se identifican a continuación:

- rs1130214 está localizado en el gen *AKT1* y corresponde a la SEQ ID NO: 1;
CTGGGGTTTCTCCCAGGAGGTTTTTG[G/T]GCTTGCGCTGGAGGGCTCTGGACTC

- rs456998 está localizado en el gen *FCHSD1* y corresponde a la SEQ ID NO: 2;
CATTCTATTATGCTCATAATAAAAAT[G/T]ACTGAGGACTCTATGCCAGAAATT

- rs7211818 está localizado en el gen *RPTOR* y corresponde a SEQ ID NO: 3; y
AAAGCAGAAGGAAAGAAATAACAAAC[A/G]GCAGAAATCAATAAAATAGAGTACA

- rs1053639 está localizado en el gen *DDIT4* y corresponde a SEQ ID NO: 4.
GAGGCAGGAGCTGAGGGACTGATTCC[A/T]GTGGTTGGAAAACCTGAGGCAGCCAC

En una segunda etapa, el primer método de la invención comprende la predicción del riesgo de dicho sujeto de desarrollar SEP basado en la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639.

A este respecto, la invención proporciona no sólo algunos SNP específicos que, en combinación están significativamente asociados con la predicción de la aparición de SEP inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos en un sujeto, sino también las combinaciones alélicas correspondientes de dichos SNP de alto y bajo riesgo de desarrollar SEP, que se mencionan en las Tablas 1 y 2. Así, en una realización particular, la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1 indica que existe un riesgo elevado de desarrollar SEP. En otra realización particular, la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 2 indica que existe un riesgo bajo de desarrollar SEP.

Tabla 1: Combinaciones alélicas que predicen un alto riesgo de desarrollar SEP

ES 2 764 154 T3

| | rs1130214 | rs456998 | rs7211818 | rs1053639 | Predicción |
|----|-----------|----------|-----------|-----------|------------|
| | 1 | 0 | 1 | 0 | SEP |
| | 1 | 0 | 1 | 1 | SEP |
| 5 | 1 | 2 | 1 | 0 | SEP |
| | 1 | 2 | 1 | 2 | SEP |
| | 1 | 2 | 0 | 2 | SEP |
| | 1 | 2 | 0 | 1 | SEP |
| 10 | 1 | 2 | 2 | 1 | SEP |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | SEP |
| | 0 | 2 | 1 | 1 | SEP |
| | 0 | 2 | 0 | 0 | SEP |
| 15 | 0 | 2 | 2 | 2 | SEP |
| | 0 | 1 | 1 | 0 | SEP |
| | 0 | 1 | 0 | 1 | SEP |
| 20 | 0 | 1 | 2 | 1 | SEP |
| | 2 | 0 | 1 | 0 | SEP |
| | 2 | 0 | 1 | 2 | SEP |
| | 2 | 0 | 1 | 1 | SEP |
| 25 | 2 | 0 | 0 | 1 | SEP |
| | 2 | 2 | 0 | 2 | SEP |

Para cada uno de los SNP: 0 = homocigosis para el alelo 1; 1 = heterocigosis para el alelo 1/alelo 2; 2= homocigosis para el alelo 2.

- 30 rs1130214: - alelo 1= G; alelo 2=T;
- genotipo 0= GG; genotipo 1=GT; genotipo 2= TT
- rs456998: - alelo 1= T; alelo 2=G;
- genotipo 0= TT; genotipo 1=GT; genotipo 2= GG
- 35 rs7211818: - alelo 1= A; alelo 2=G;
- genotipo 0= AA; genotipo 1=AG; genotipo 2= GG
- rs1053639: - alelo 1= T; alelo 2=A;
- genotipo 0= TT; genotipo 1=AT; genotipo 2= AA

Tabla 2: Combinaciones alélicas que predicen un bajo riesgo de desarrollar SEP

| | rs1130214 | rs456998 | rs7211818 | rs1053639 | Predicción |
|----|-----------|----------|-----------|-----------|------------|
| | 1 | 0 | 0 | 1 | No-SEP |
| | 1 | 2 | 1 | 1 | No-SEP |
| 45 | 1 | 2 | 0 | 0 | No-SEP |
| | 1 | 1 | 1 | 0 | No-SEP |
| | 1 | 1 | 1 | 2 | No-SEP |
| | 1 | 1 | 1 | 1 | No-SEP |
| 50 | 1 | 1 | 0 | 0 | No-SEP |
| | 1 | 1 | 0 | 2 | No-SEP |
| | 1 | 1 | 0 | 1 | No-SEP |
| | 1 | 1 | 2 | 0 | No-SEP |
| 55 | 0 | 0 | 1 | 0 | No-SEP |
| | 0 | 0 | 1 | 2 | No-SEP |
| | 0 | 0 | 1 | 1 | No-SEP |
| | 0 | 0 | 0 | 2 | No-SEP |
| 60 | 0 | 0 | 0 | 1 | No-SEP |
| | 0 | 2 | 1 | 0 | No-SEP |
| | 0 | 2 | 0 | 2 | No-SEP |
| | 0 | 2 | 0 | 1 | No-SEP |
| 65 | 0 | 1 | 1 | 1 | No-SEP |

| | | | | | |
|----|---|---|---|---|--------|
| | 0 | 1 | 0 | 0 | No-SEP |
| | 0 | 1 | 0 | 2 | No-SEP |
| 5 | 0 | 1 | 2 | 2 | No-SEP |
| | 2 | 2 | 0 | 0 | No-SEP |
| | 2 | 2 | 0 | 1 | No-SEP |
| | 2 | 2 | 2 | 2 | No-SEP |
| 10 | 2 | 1 | 0 | 0 | No-SEP |
| | 2 | 1 | 0 | 1 | No-SEP |

Para cada uno de los SNP: 0 = homocigosis para el alelo 1; 1 = heterocigosis para el alelo 1/alelo 2; 2= homocigosis para el alelo 2.

- 15 rs1130214: - alelo 1= G; alelo 2=T;
- genotipo 0= GG; genotipo 1=GT; genotipo 2= TT
- rs456998: - alelo 1= T; alelo 2=G;
- genotipo 0= TT; genotipo 1=GT; genotipo 2= GG
- 20 rs7211818: - alelo 1= A; alelo 2=G;
- genotipo 0= AA; genotipo 1=AG; genotipo 2= GG
- rs1053639: - alelo 1= T; alelo 2=A;
- genotipo 0= TT; genotipo 1=AT; genotipo 2= AA

25 La expresión "riesgo de desarrollar SEP", como se usa en la presente descripción, se refiere a la predisposición, susceptibilidad o probabilidad de un sujeto que está siendo tratado con un tratamiento basado en antipsicóticos de desarrollar SEP. El riesgo de desarrollar SEP generalmente implica que existe un alto o bajo riesgo. A este respecto, un sujeto que está siendo tratado con un tratamiento basado en antipsicóticos con alto riesgo de desarrollar SEP es un sujeto que presenta una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1. Así, un sujeto con riesgo alto de desarrollar SEP tiene una probabilidad de desarrollar SEP de al menos un 50%, o al menos un 60%, o al menos un 70%, o al menos un 80%,
30 o al menos un 90, o al menos un 95%, o al menos un 97%, o al menos un 98%, o al menos un 99%, o al menos un 100%. Del mismo modo, un sujeto que está siendo tratado con una terapia basada en antipsicóticos con bajo riesgo de desarrollar EPS es un sujeto que presenta una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 2. Por lo tanto, un sujeto con bajo riesgo de desarrollar SEP tiene al menos un 0% o al menos un 1%, o al menos un 2%, o al menos un 3%, o al menos un 5%, o al menos un 10%, o al menos un 20%, o al menos un 30%, o al menos un 40%, o al menos un 49% de probabilidad de desarrollar EPS.
35

En general, la expresión "predecir el riesgo", "predicción del riesgo", o similares, se refiere al riesgo de que un sujeto sea tratado con una terapia basada en antipsicóticos para desarrollar SEP, ya sea alto o bajo. Como se entenderá por los expertos en la materia, la predicción (o el riesgo), aunque sea preferible, no tiene que ser correcta para el 100% de los sujetos a ser evaluados. El término, sin embargo, requiere que una parte estadísticamente significativa de los sujetos pueda ser identificada con una mayor probabilidad de desarrollar SEP. La persona experta en la materia puede determinar sin mayor problema si un sujeto es estadísticamente significativo usando otras herramientas de evaluación estadística bien conocidas, por ejemplo, determinación de intervalos de confianza, determinación del valor de p, prueba t de Student, prueba de Mann-Whitney, etc. Los detalles se pueden encontrar en Dowdy y Wearden, Statistics for Research, John Wiley & Sons, Nueva York 1983. Los intervalos de confianza preferidos son al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90% al menos 95%. Los valores p son, preferiblemente, 0,1, 0,05, 0,02, 0,01 o inferiores.
40
45

Método para seleccionar un sujeto que sufre de una enfermedad tratable con antipsicóticos para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2

50 La persona experta en la materia se dará cuenta de que el valor predictivo de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 puede además ponerse en práctica para seleccionar los pacientes que están en alto riesgo de desarrollar SEP inducidos por antipsicóticos para recibir un tratamiento con una menor probabilidad para inducir los SEP, es decir, un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2. Así, en otro aspecto, la invención se refiere a un método para seleccionar un sujeto que sufre de una enfermedad tratable con antipsicóticos para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 (en lo sucesivo denominado como el "segundo método de la invención"), que comprende
55

- i) determinar la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 en una muestra que comprende material genético de dicho sujeto, y
- 60 ii) seleccionar dicho sujeto para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 basado en la secuencia de dichos SNP.

65 Los términos "sujeto", "antipsicóticos", "enfermedad tratable con antipsicóticos", "tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2", "SNP", "rs1130214", "rs456998", "rs7211818", "rs1053639", y "muestra que

comprende material genético", y sus particularidades se han descrito en detalle en el contexto del primer método de la invención y se usan con el mismo significado en el contexto del segundo método de acuerdo con la invención.

5 En una primera etapa, el segundo método de la invención comprende la determinación de la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 en una muestra que comprende material genético de dicho sujeto. Las particularidades de la determinación de la secuencia de los SNP se han descrito en detalle en el contexto del primer método de la invención, así como las particularidades de los SNP a ser detectados y se aplican con el mismo significado en el contexto del método de acuerdo con la segunda invención.

10 En una segunda etapa, el segundo método de la invención comprende la selección de dicho sujeto para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 basado en la secuencia de dichos SNP.

15 En una realización particular del segundo método de la invención, el sujeto es seleccionado para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 si se detecta en la muestra la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1. En una realización preferida, el tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 se selecciona del grupo que consiste en clozapina, ziprasidona, quetiapina y olanzapina.

20 En otra realización particular, un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 comprende adicionalmente un adyuvante antiparkinsoniano. Como se usa en la presente descripción, el término "adyuvante" o "tratamiento adyuvante" se refiere a cualquier tipo de tratamiento de la enfermedad tratable con antipsicóticos proporcionado como tratamiento adicional, generalmente para disminuir la probabilidad de que los antipsicóticos induzcan SEP. El objetivo de tal tratamiento adyuvante es mejorar el riesgo de que el sujeto que recibe el tratamiento desarrolle SEP.

25 Tal como se usa en la presente descripción, el término "antiparkinsoniano" se refiere a un tipo de fármaco que se destina a tratar y aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson (PD) o Parkinsonismo. La mayoría de estos fármacos actúan, ya sea aumentando la actividad de la dopamina o reduciendo la actividad de la acetilcolina en el sistema nervioso central. Ejemplos de antiparkinsonianos incluyen precursores dopaminérgicos, inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa B, inhibidores de catecol-o-metil transferasa (COMT), agonistas de receptores de dopamina, y anticolinérgicos. En una
30 realización preferida, el antiparkinsoniano es un anticolinérgico. Como se usa en la presente descripción, el término "anticolinérgico" se refiere a una clase de fármacos que inhiben impulsos nerviosos parasimpáticos bloqueando selectivamente la unión del neurotransmisor acetilcolina a su receptor en las células nerviosas. Las fibras nerviosas del sistema parasimpático son responsables de los movimientos involuntarios de los músculos lisos presentes en el tracto
35 gastrointestinal, el tracto urinario, los pulmones, etc. Los anticolinérgicos se clasifican de acuerdo con los receptores que se ven afectados en los agentes antimuscarínicos, que operan sobre los receptores muscarínicos de acetilcolina, y los agentes antinicotínicos, que operan sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina. Los ejemplos de anticolinérgicos incluyen, pero no se limitan a, benztropina, ipratropio, oxitropio, tiotropio, glicopirrolato, oxibutinina, tolterodina, clorfenamina, diphenhidramina, dimenhidrinato, bupropión, hexametonio, tubocurarina, dextrometorfano, mecamilamina,
40 y doxacurio.

Método para seleccionar un tratamiento basado en antipsicóticos adecuado para tratar un sujeto que padece una enfermedad tratable con antipsicóticos

45 La presente invención también contempla la selección de tratamientos personalizados de acuerdo con las combinaciones alélicas de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 presentes en el sujeto a tratar.

50 Así, en otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para seleccionar un tratamiento basado en antipsicóticos adecuado para tratar un sujeto que sufre una enfermedad tratable con antipsicóticos (denominado en lo sucesivo el "tercer método de la invención"), que comprende

- i) determinar la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 en una muestra que contiene material genético de dicho sujeto, y
- ii) seleccionar un tratamiento basado en antipsicóticos basado en la secuencia de dichos SNP,
55 en el que dicho antipsicótico se selecciona del grupo que consiste en tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 y cualquier tratamiento basado en antipsicóticos.

60 Los términos "sujeto", "antipsicótico", "tratamiento basado en antipsicóticos", "enfermedad tratable con antipsicóticos", "tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2", "SNP", "rs1130214", "rs456998", "rs7211818", "rs1053639", y "muestra que contiene material genético", y sus particularidades han sido descritas en detalle en el contexto del primer método de la invención y se usan con el mismo significado en el contexto del tercer método de acuerdo con la invención.

65 En una primera etapa, el tercer método de la invención comprende la determinación de la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 en una muestra que contiene material genético de dicho sujeto. Las particularidades de la determinación de la secuencia de los SNP se han descrito en detalle en el contexto del primer

método de la invención así como las particularidades de los SNP a ser detectados, y se aplican con el mismo significado en el contexto del tercer método de acuerdo con la invención.

5 En una segunda etapa, el tercer método de la invención comprende la selección de un tratamiento basado en antipsicóticos adecuado basado en la secuencia de dichos SNP, en el que dicho antipsicótico se selecciona del grupo que consiste en tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 y de cualquier tratamiento basado en antipsicóticos.

10 En una realización particular, la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1 indica que dicho sujeto es seleccionado para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2, y la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 2 indica que el sujeto es seleccionado para recibir cualquier tratamiento basado en antipsicóticos.

15 En una realización preferida, el antipsicótico de baja potencia bloqueadora de DRD2 se selecciona del grupo que consiste en clozapina, ziprasidona, quetiapina y olanzapina.

20 En otra realización preferida, el tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 comprende además un adyuvante antiparkinsoniano. En una realización más preferida, el adyuvante antiparkinsoniano es un anticolinérgico. Los términos "adyuvante" y "antiparkinsoniano" y sus particularidades se han descrito en detalle en el contexto del segundo método de la invención y se usan con el mismo significado en el contexto del tercer método de acuerdo con la invención.

25 El término "cualquier tratamiento basado en antipsicóticos", como se usa en la presente descripción, se refiere a un tratamiento basado en un antipsicótico seleccionado de forma indistinta del grupo que consiste en un antipsicótico de baja potencia bloqueadora de DRD2, un antipsicótico de media potencia bloqueadora de DRD2, y un antipsicótico de alta potencia bloqueadora de DRD2. Así, en la realización preferida, el tratamiento basado en antipsicóticos se selecciona del grupo que consiste en un antipsicótico de baja potencia bloqueadora de DRD2, un antipsicótico de media potencia bloqueadora de DRD2 y un antipsicótico de alta potencia bloqueadora de DRD2. En una realización más preferida, el antipsicótico de baja potencia bloqueadora de DRD2 se selecciona del grupo que consiste en clozapina, ziprasidona, quetiapina y olanzapina. En otra realización más preferida, el antipsicótico de media potencia bloqueadora de DRD2 se selecciona del grupo que incluye amisulprida, risperidona y zuclopentixol. En otra forma de realización más preferida, el antipsicótico de alta potencia bloqueadora de DRD2 se selecciona del grupo que consiste en haloperidol y clorpromazina.

35 Kits de la invención

La presente invención también contempla la preparación de kits para el uso de acuerdo con la presente invención.

40 Así, en otro aspecto, la presente invención se asocia a un kit (denominado en lo sucesivo el "kit de la invención"), que comprende reactivos adecuados para determinar la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639, en donde los reactivos comprenden sondas de ADN o de ARN, y en el que dichas sondas constituyen al menos el 10% de las sondas de oligonucleótidos en el conjunto de sondas.

45 Kits adecuados incluyen diversos reactivos para su uso de acuerdo con la presente invención en contenedores adecuados y materiales de envasado, incluidos los tubos, viales, y envases de plástico retráctil y moldeados por soplado. Además, los kits de la invención pueden contener instrucciones para el uso simultáneo, secuencial o separado de los distintos componentes que se encuentran en el kit. Dichas instrucciones pueden estar en forma de material impreso o en forma de un soporte electrónico capaz de almacenar instrucciones de manera que puedan ser leídas por un sujeto, tales como medios de almacenamiento electrónico (discos magnéticos, cintas y similares), medios ópticos (CD-ROM, DVD) y similares. Adicionalmente o alternativamente, los medios pueden contener las direcciones de Internet que proporcionen dichas instrucciones.

50 Los materiales adecuados para su inclusión en un kit ilustrativo de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más de los siguientes componentes: pares de cebadores de PCR específicos de gen (oligonucleótidos) que se hibridan a las secuencias de ADN o ADNc que flanquean los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639; reactivos capaces de amplificar un dominio de secuencia específico en cualquier ADN genómico o ADNc sin la necesidad de realizar la PCR; reactivos necesarios para discriminar entre los diversos alelos posibles en los dominios de secuencia amplificada por PCR o no amplificada por PCR (por ejemplo, endonucleasas de restricción, oligonucleótido que se hibrida preferentemente a un alelo del polimorfismo, incluyendo aquellos modificados para contener enzimas o grupos químicos fluorescentes que amplifican la señal del oligonucleótido y hacer más robusta la discriminación de alelos); o reactivos necesarios para la separación física de los productos de los diferentes alelos (por ejemplo, agarosa o poliacrilamida y un tampón para ser usado en la electroforesis, columnas de HPLC, geles de SSCP, geles de formamida o un soporte de la matriz para MALDI-TOF).

65 Específicamente se contemplan kits que comprenden dos o más oligonucleótidos específicos de alelo o pares de oligonucleótidos, donde cada uno de los oligonucleótidos alelo-específico o par de oligonucleótidos se dirige a uno de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639. Se apreciará que en este contexto el término "dirigido a" se refiere a

un oligonucleótido o par de oligonucleótidos capaz de identificar el alelo presente en el SNP. La presente invención contempla un kit que comprende un conjunto de sondas, que comprende una pluralidad de sondas de oligonucleótidos que interrogan los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639, en el que dichas sondas de oligonucleótidos representan al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80% o al menos el 90% de las sondas de oligonucleótidos en el conjunto de sondas.

En una realización particular, el kit incluye un conjunto de al menos cuatro sondas de oligonucleótidos, cada sonda de oligonucleótido es específica para un alelo de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639, y en el que dichas sondas de oligonucleótidos representan al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80% o al menos el 90% de las sondas de oligonucleótidos en el conjunto de sondas. En una realización preferida, el kit incluye un conjunto de cuatro sondas de oligonucleótidos, cada una específica para un alelo de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639.

En una realización particular, el kit incluye un conjunto de al menos cuatro sondas de pares de oligonucleótidos, cada sonda del par de oligonucleótido es específica para un alelo de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639, en el que dichas sondas del par de oligonucleótidos representan al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80% o al menos el 90% de las sondas de oligonucleótidos en el conjunto de sondas. En una realización preferida, el kit incluye un conjunto de cuatro sondas de pares de oligonucleótidos, cada uno específico para un alelo de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un kit de acuerdo con la invención para la predicción de la aparición de SEP inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos en un sujeto basado a la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639. Las particularidades del kit de acuerdo con la invención se han descrito en detalle en el contexto del kit de la invención y se aplican con el mismo significado en el contexto de los usos de dicho kit.

Tratamientos personalizados de la invención

El segundo método de la invención definida anteriormente también permite proporcionar tratamientos personalizados para los pacientes que sufren una enfermedad tratable con antipsicóticos. En particular, los pacientes que se considera que tienen un alto riesgo de desarrollar SEP se beneficiarán con mayor probabilidad de un tratamiento basado en antipsicóticos conocido por tener una menor probabilidad de inducir SEP. Por el contrario, los pacientes que muestran un riesgo bajo de desarrollar SEP podrán seguir cualquier tratamiento basado en antipsicóticos.

Así, en otro aspecto, la invención se refiere al uso de antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 en el tratamiento de una enfermedad tratable con antipsicóticos en un sujeto (en lo sucesivo denominado como "tratamiento personalizado de la invención"), en el que dicho sujeto en donde dicho sujeto se caracteriza porque una muestra que contiene material genético aislado de dicho sujeto muestra una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1 en los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs1 130214, rs45119918 y rs1053639, y en donde la enfermedad tratable con antipsicóticos se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico agudo, trastorno delirante, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de la personalidad, depresión psicótica, trastorno de conducta, déficit cognitivo, náuseas y vómitos, y enfermedad de Alzheimer.

Las particularidades del segundo método de la invención se han descrito en detalle en el contexto de dicho segundo método de la invención, y se aplican con el mismo significado en el contexto del tratamiento personalizado de acuerdo con la invención.

Los términos "sujeto", "antipsicótico", "tratamiento", "enfermedad tratable con antipsicóticos", y "antipsicótico de baja potencia bloqueadora de DRD2" y sus particularidades se han descrito en detalle en el contexto del primer método de la invención y se usan con el mismo significado en el contexto del tratamiento personalizado de acuerdo con la invención.

En una realización particular, el antipsicótico de baja potencia bloqueadora de DRD2 se selecciona del grupo que consiste en clozapina, ziprasidona, quetiapina y olanzapina.

En otra realización particular, el tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 comprende adicionalmente un adyuvante antiparkinsoniano. En una realización más preferida, el adyuvante antiparkinsoniano es un anticolinérgico. Los términos "adyuvante" y "antiparkinsoniano" y sus particularidades se han descrito en detalle en el contexto del segundo método de la invención y se usan con el mismo significado en el contexto del tratamiento personalizado de la invención.

Usos de la invención

En otro aspecto, la invención hace referencia al uso de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 para predecir la aparición de los SEP inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos en un sujeto (en lo sucesivo denominado como el "primer uso de la invención").

En una realización particular del primer uso de la invención, la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1 indica que existe un riesgo elevado de que el sujeto desarrolle SEP.

5 En otra realización particular del primer uso de la invención, la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 2 indica que existe un riesgo bajo de que el sujeto desarrolle SEP.

10 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 para la selección de un sujeto que sufre una enfermedad tratable con antipsicóticos para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 (en lo sucesivo denominado como el "segundo uso de la invención").

15 En una realización particular del segundo uso de la invención, el sujeto es seleccionado para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 si se detecta en la muestra la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 para seleccionar un tratamiento adecuado basado en antipsicóticos para tratar a un sujeto que sufre una enfermedad tratable con antipsicóticos (denominado en lo sucesivo el "tercer uso de la invención").

20 En una realización particular del tercer uso de la invención, la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1 indica que el sujeto es seleccionado para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2.

25 En otra realización particular del primer uso de la invención, la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 2 indica que el sujeto es seleccionado para recibir cualquier tratamiento basado en antipsicóticos.

30 Los términos y particularidades del primer, segundo y tercer método de la invención se han descrito en detalle en el contexto de los métodos de la invención y se usan con el mismo significado en el contexto de los usos de acuerdo con la invención.

La invención se detalla a continuación por medio de los siguientes ejemplos que son meramente ilustrativos y de ninguna manera limitantes para el alcance de la invención.

EJEMPLOS

35 Materiales y métodos

Sujetos

40 Se calculó el tamaño muestral asumiendo un nivel de significación del 5%, una potencia del 80% y un riesgo de desarrollar SEP (razón de probabilidades) de 2 asociado con la presencia de los alelos estudiados (frecuencias alélicas > 0,1) . Los cálculos se realizaron con el programa Quanto1.2 (<http://hydra.usc.edu/gxe>).

45 Se reclutó una cohorte de 321 pacientes psiquiátricos que recibían tratamiento antipsicótico de forma consecutiva en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínic (Barcelona, España) durante un período de tres años (2002-2004). 241 sujetos de esta cohorte participaron en el estudio farmacogenético de SEP aquí presentado. Los sujetos fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios DSM-IV: 184 sujetos fueron diagnosticados con esquizofrenia (n=125) y trastornos relacionados (n=22 trastorno esquizoafectivo; n=27 trastorno psicótico agudo; n=9 trastorno delirante paranoide; n=1 trastorno esquizotípico); 40 fueron diagnosticados con trastorno bipolar; y 17 tenían otros diagnósticos (incluyendo el trastorno de personalidad, depresión psicótica, trastorno de conducta, deterioro cognitivo leve y trastorno obsesivo-compulsivo). Los SEP agudos inducidos por medicación antipsicótica fueron evaluados usando el Simpson-Angus Scale48. 69 pacientes que presentaron SEP (Simpson-Angus > 3) durante el periodo de hospitalización y/o un historial de trastornos del movimiento fueron considerados como casos. 172 pacientes sin SEP (Simpson-Angus ≤3) al momento del estudio o previamente se consideraron controles. Se puede encontrar una descripción completa de estas poblaciones en estudios anteriores (Gassó y otros, 2009, citado *supra*; Mas y otros, 2012, *Pharmacogenomics J* 12:255–9). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito y muestras de sangre completa de cada sujeto. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínic.

60 Para obtener conjuntos de datos independientes para el desarrollo de predictores y la evaluación de los predictores, el conjunto de datos se dividió en una población de entrenamiento y una población de validación. Para ello, la división se realizó de acuerdo con el tratamiento antipsicótico: una cohorte de pacientes tratados con risperidona (n = 114, 39 casos y 75 controles) (cohorte 1) se usó para conformar los datos y probar el mejor predictor; una segunda cohorte (n = 127, 30 casos y 97 controles) (cohorte 2) con el resto de pacientes, tratados con otros antipsicóticos diferentes de risperidona (haloperidol n=27; clozapina n=24; amisulprida n=3; olanzapina n=34; zuclopentixol n=6; ziprasidona n=10; quetiapina n=22), se usó para validar el predictor. Como una etapa final, los autores de la presente invención probaron el predictor en toda la cohorte, referida como cohorte 3 (n = 241) (cohorte 1+cohorte3).

Selección y genotipado de los SNP

5 Los SNP de los nueve genes diferentes que participan en la regulación de la vía mTOR se seleccionaron de acuerdo con la siguiente estrategia: primero, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica usando varias bases de datos (PubMed, Ensembl, Genetic Association Database, SZGene, PDGene, AlzGene, MSGene) para identificar los SNP en aquellos genes que estaban asociados con trastornos mentales; segundo, si no se encontró ningún SNP, se buscaron los SNP asociados con otros trastornos, ya que dicha asociación podría significar un cambio funcional en la proteína; tercero, si para algún gen no se pudo seleccionar ningún SNP de las etapas anteriores, se realizó una búsqueda en la base de datos PupaSuit para detectar los SNP con una funcionalidad pronosticada; finalmente, el tipo (sinónimo codificante, sinónimo no codificante, intrón, ARNm utr) y la frecuencia de los SNP se comprobó con la base de datos de SNP del NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). Una frecuencia inferior al 10% condujo a la exclusión de la selección. Los SNP seleccionados se especifican en la Tabla 3.

15 La detección de los polimorfismos (Tabla 3) se llevó a cabo mediante PCR en tiempo real usando ensayos TaqMan prediseñados para la discriminación alélica (ensayos de genotipado TaqMan-SNP: sonda C_32127211_20 para detectar el SNP rs7874234, sonda C_3282533_10 para detectar el SNP rs13335638, sonda C_11647371_10 para detectar el SNP rs2024627, sonda C_26352825_10 para detectar el SNP rs1130214, sonda C_31167105_10 para detectar el SNP rs456998, sonda C_8701299_10 para detectar el SNP rs1801582, sonda C_2747617_30 para detectar el SNP rs3737597, sonda C_1971465_10 para detectar el SNP rs7211818, sonda C_9596692_10 para detectar el SNP rs1053639), de Applied Biosystems de acuerdo con las directrices del fabricante (Applied Biosystems, Foster City, California).

25 Tabla 3: Lista de genes seleccionados de la vía mTOR y de los SNP con sus correspondientes alelos e información de su funcionalidad, junto con el valor de p para el equilibrio de Hardy-Weinberg, las frecuencias alélicas en los casos (SEP) y en los controles (No-SEP), y el valor de p del análisis de asociación alélica ajustado por sexo y edad en la Cohorte 1.

| Gen | SNP | Alelo ¹ | Funcionalidad relativa a | H-W ² | SEP ³ | No-SEP ⁴ | Valor de p ⁵ |
|--------|------------|--------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|---------------------|-------------------------|
| TSC1 | rs7874234 | C/ <u>T</u> | Incremento de transcripción | 0,307 | 0,26 | 0,23 | 0,605 |
| TSC2 | rs13335638 | <u>C</u> /T | Región altamente conservada | 0,301 | 0,25 | 0,23 | 0,595 |
| mTOR | rs2024627 | T/ <u>C</u> | Región altamente conservada | 0,326 | 0,26 | 0,24 | 0,825 |
| AKT1 | rs1130214 | G/ <u>T</u> | Incremento de transcripción | 0,541 | 0,33 | 0,35 | 0,859 |
| FCHSD1 | rs456998 | <u>G</u> /T | Citotoxicidad inducida por cisplatino | 0,357 | 0,45 | 0,49 | 0,797 |
| PARK2 | rs1801582 | C/ <u>G</u> | Parkinson esporádico | 0,587 | 0,20 | 0,22 | 0,664 |
| DISC1 | rs3737597 | C/ <u>T</u> | Esquizofrenia | 1,0 | 0,04 | 0,02 | 0,422 |
| Raptor | rs7211818 | A/ <u>G</u> | Cáncer de vejiga | 0,601 | 0,28 | 0,19 | 0,091 |
| DDIT4 | rs1053639 | <u>A</u> /T | Región reguladora | 0,708 | 0,44 | 0,42 | 0,812 |

¹Subrallado el alelo asociado

²valor de p para el equilibrio de Hardy-Weinberg en casos y en controles.

45 ³Frecuencia alélica en casos (SEP).

⁴Frecuencia alélica en controles (No-SEP).

⁵Después de la corrección de Bonferroni, valor de p significativo <0,005.

Estadística

50 Para estimar la contribución independiente de cada SNP al riesgo de SEP, se compararon las frecuencias genotípicas mediante métodos multivariantes basados en el análisis de la regresión logística, usando el paquete SNPAssoc R. Además, se revisaron los datos de los SNP para identificar cualquier desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg en ambas poblaciones (casos y controles). Seguidamente se analizaron las interacciones gen-gen mediante la reducción de dimensionalidad multifactorial (MDR), tal y como se describe en otros trabajos, usando el programa MDR 2.0, disponible de forma libre en el proyecto MDR (www.epistasis.org/software.html). Primero, se construyeron todas las combinaciones posibles de SNP usando la cohorte 1, probando todas las interacciones posibles de entre dos y cuatro loci llevando a cabo 10 repeticiones de la validación cruzada en una búsqueda exhaustiva (la muestra se dividió en diez partes, con nueve partes se entrenaron los datos, y con la parte restante se testó dicho predictor. El proceso se repitió diez veces, usando cada vez una parte diferente a testar). Como parámetro de resultado, los autores de la presente invención consideraron la consistencia de la validación cruzada (mide la consistencia de la identificación de las variantes seleccionadas en base al mejor modelo aplicado en la computación durante las 10 repeticiones de la validación cruzada), la precisión balanceada de la prueba (mide del grado en el que la interacción predice con exactitud la identificación del caso y del control, y es la media de las pruebas realizadas en las 10 repeticiones de la validación cruzada (puntuación de 1 indica buena predicción del modelo, puntuación de 0,5 indica que el modelo no era mejor que el propio azar en la selección de casos y controles)) y la significación estadística (valor de p del mejor modelo corregido por múltiples comparaciones mediante 10.000

permutaciones con el programa MDR Permutation Testing Module 1.0). Segundo, se creó un nuevo atributo multilocus con el mejor modelo obtenido. Este es el modelo con los mejores parámetros de resultados descrito anteriormente. El nuevo atributo se construyó y se volvió a analizar para calcular los parámetros estadísticos en el conjunto de datos de la Cohorte 1 obteniendo la razón de probabilidades y su intervalo de confianza, valor de p, sensibilidad (TP/TP+FN, mide la capacidad de predecir correctamente los casos que desarrollan SEP), especificidad (TN/TN+FP, mide la capacidad de rechazar correctamente los controles no-SEP), exactitud (TP+TN/TP+TN +FP+FN, mide la capacidad para predecir correctamente SEP y pacientes no-SEP) y precisión (TP/TP+FP, mide la veracidad de la predicción de los casos SEP). Tercero, el atributo construido fue validado en la Cohorte 2, y la Cohorte 3, obteniendo los mismos parámetros estadísticos que en el conjunto de datos completo de la cohorte 1; razón de probabilidades y su intervalo de confianza, valor de p, sensibilidad, especificidad, exactitud y precisión.

Resultados

Ninguno de los nueve SNP estudiados de forma individual contribuye significativamente al riesgo de SEP cuando se probaron en la Cohorte 1. La Tabla 3 resume las frecuencias alélicas en los casos y controles, el análisis de regresión logística ajustado por sexo y edad, así como el valor de p para el equilibrio de Hardy-Weinberg.

Los resultados del análisis exhaustivo MDR se observan en la Tabla 4. Un modelo de cuatro variantes que incluye el rs1130214 (AKT1), rs456998 (FCHSD1), rs7211818 (Raptor) y rs1053639 (DDIT4) tuvo el mejor resultado global (0,660 pruebas de exactitud) y una consistencia de validación cruzada de 10/10 (pruebas de permutación p<0,0001).

Tabla 4: Resultados del análisis multifactorial de reducción de dimensión usado en la Cohorte 1 que muestra el mejor modelo de todas las interacciones posibles de uno a cuatro loci y sus parámetros de resultado correspondientes, incluyendo la exactitud del entrenamiento y las pruebas, la consistencia de la validación cruzada de 10 veces y el valor de p de los modelos.

| Modelo | Exactitud del entrenamiento ¹ | Exactitud de la prueba ² | CVC ³ | Valor de p ⁴ |
|--|--|-------------------------------------|------------------|-------------------------|
| rs456998 | 0,602 | 0,514 | 5/10 | >0,05 |
| rs1130214 rs456998 | 0,656 | 0,525 | 6/10 | >0,05 |
| rs1130214 rs456998 rs1053639 | 0,725 | 0,550 | 6/10 | >0,05 |
| rs1130214 rs456998 rs7211818 rs1053639 | 0,837 | 0,660 | 10/10 | <0,0001 |

¹ Precisión en el conjunto de datos de entrenamiento de 10 veces.

² Precisión en el conjunto de datos de la prueba de 10 veces

³ Consistencia de la validación cruzada de 10 veces

⁴ valor de p del mejor modelo corregido por 10,000 permutaciones.

Se construyó y probó un atributo multilocus con los cuatro SNP identificados en todo el conjunto de datos de la cohorte 1. Se identificaron dos tipos de atributos, es decir, predisponentes (Tabla 1) y no predisponentes (Tabla 2). Los portadores del atributo predisponente (78,9% de los casos frente al 11,8% de los controles) tenían 27 veces más probabilidades de sufrir EPS que aquellos sin el atributo (OR 27,91; IC 95% 9,81-79,39; valor p <0,0001). El atributo genético predisponente construido predice correctamente 97 de 114 pacientes (85,1% de precisión), incluidos 30 de 39 casos con EPS (76,9% de sensibilidad) y 67 de 75 controles sin EPS (89,3% de especificidad). El atributo predijo 38 casos, 30 verdaderos positivos y 8 falsos positivos (78,9% de precisión) (Tabla 5).

Tabla 5: Datos estadísticos obtenidos después de aplicar los predictores en la Cohorte 1, Cohorte 2 y Cohorte 3.

| | Cohorte 1 | Cohorte 2 | Cohorte 3 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
| Exactitud | 0,85 | 0,80 | 0,84 |
| Sensibilidad | 0,76 | 0,70 | 0,85 |
| Especificidad | 0,89 | 0,90 | 0,83 |
| Precisión | 0,78 | 0,70 | 0,67 |

Dado que si se realiza la prueba del predictor usando los datos de la misma población con la que se ha generado dicho predictor sería demasiado optimista, los autores de la presente invención usaron una la cohorte 2 para validar de forma independiente el atributo construido. Cuando el atributo se puso a prueba en el conjunto de datos de la Cohorte 2, se produjo una disminución del grado de exactitud a 73,23%. Como la Cohorte 2 estaba formada por pacientes tratados con diferentes tipos de antipsicóticos (en contraposición a la Cohorte 1, que sólo incluía pacientes tratados con risperidona), se incluyó una nueva variable en el modelo para tener en cuenta esta variabilidad. Los antipsicóticos se clasificaron de acuerdo a su potencia de bloqueo del receptor de dopamina DRD2. Cuando esta nueva variable (potencia antipsicótica) se añadió al atributo de predisposición genética identificado en la Cohorte 1, la precisión en la Cohorte 2 aumentó hasta el 80,36% (se predijo correctamente 109 pacientes de un total de 127) (Tabla 5); los portadores del nuevo atributo de predisposición (70,0 % de los casos frente al 9,27% de los controles) tenían 22 veces más probabilidades de sufrir SEP que los que no portaban el atributo (OR 22,81, IC 95% 8.06-64.50, valor de p<0,0001).

5 El nuevo predictor, que incluye los cuatro SNP (identificados en la Cohorte 1) y la potencia antipsicótica (incluido en el análisis de la Cohorte 2), se validó en la Cohorte 3 (Cohorte 1 más Cohorte 3). Los portadores del atributo de predisposición (85,5% de los casos frente a un 16,3% de los controles) tenían 30 veces más probabilidades de sufrir SEP que los que no tenían el atributo (OR 30,24, IC 95% 13,86-66,39; valor de $p < 0,0001$). Como se puede observar en la Tabla 3, usando la cohorte 3 se obtuvieron valores similares de exactitud (203 de 241 sujetos fueron identificados correctamente), sensibilidad (59 de 69 casos con SEP fueron identificados correctamente) y especificidad (149 de 172 controles sin SEP fueron identificados correctamente). La precisión fue menor en la cohorte 3 que en la cohorte 1 (disminuyó de 78,95% a 67,82%).

10

REIVINDICACIONES

1. Método para predecir la aparición de síntomas extrapiramidales (SEP) inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos en un sujeto, que comprende
 - 5 i) determinar la secuencia de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 en una muestra que comprende material genético de dicho sujeto, y
 - ii) predecir el riesgo de dicho sujeto de desarrollar SEP basado en la secuencia de dichos SNP.
2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1 indica que existe un riesgo elevado de que el sujeto desarrolle SEP, o en el que la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 2 indica que existe un riesgo bajo de que el sujeto desarrolle SEP.
3. Método para seleccionar un sujeto que sufre una enfermedad tratable con antipsicóticos para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2, que comprende
 - 15 i) determinar la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 en una muestra que comprende material genético de dicho sujeto, y
 - ii) seleccionar dicho sujeto para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 basado en la secuencia de dichos SNP.
4. Método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el sujeto es seleccionado para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 si se detecta la presencia en la muestra de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1.
5. Método para seleccionar un tratamiento basado en antipsicóticos adecuado para tratar a un sujeto que sufre una enfermedad tratable con antipsicóticos, que comprende
 - 25 i) determinar la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 en una muestra que comprende material genético de dicho sujeto, y
 - 30 ii) seleccionar un tratamiento basado en antipsicóticos adecuado basado en la secuencia de dichos SNP, donde dicho antipsicótico se selecciona del grupo que consiste en un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 y cualquier tratamiento basado en antipsicóticos.
6. Método de acuerdo con la reivindicación 5, donde la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1 indica que dicho sujeto es seleccionado para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2, y en el que la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 2 indica que el sujeto es seleccionado para recibir cualquier tratamiento basado en antipsicóticos.
7. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en el que cualquier tratamiento basado en antipsicóticos se selecciona del grupo que consiste en un antipsicótico de baja potencia bloqueadora de DRD2, un antipsicótico de media potencia bloqueadora de DRD2 y un antipsicótico de alta potencia bloqueadora de DRD2.
8. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en el que el tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 comprende adicionalmente un adyuvante antiparkinsoniano, preferiblemente un anticolinérgico.
9. Kit que comprende reactivos adecuados para determinar la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 en el que dichos reactivos comprenden sondas de ADN o de ARN, y en el que dichas sondas representan al menos el 10% de las sondas de oligonucleótidos en el conjunto de sondas.
10. Uso de un kit de acuerdo con la reivindicación 9 para predecir la aparición de SEP inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos en un sujeto basado en la secuencia de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639.
11. Antipsicótico de baja potencia bloqueadora de DRD2 para su uso en el tratamiento de una enfermedad tratable con antipsicóticos en un sujeto, en el que dicho sujeto se caracteriza porque una muestra que contiene material genético aislado de dicho sujeto muestra una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1 en los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639, y en el que la enfermedad tratable con antipsicóticos se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico agudo, trastorno delirante, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de la personalidad, depresión psicótica, trastorno de conducta, déficits cognitivos, náuseas y vómitos y enfermedad de Alzheimer.
12. El antipsicótico de baja potencia bloqueadora de DRD2 para su uso en el tratamiento de una enfermedad tratable con antipsicóticos de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho tratamiento comprende adicionalmente un adyuvante antiparkinsoniano, preferiblemente un anticolinérgico.

13. Uso de los SNP rs1130214, rs456998, rs7211818 y rs1053639 para predecir la aparición de SEP inducidos por un tratamiento basado en antipsicóticos en un sujeto, para seleccionar un sujeto que sufre una enfermedad tratable con antipsicóticos para que reciba un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2, o para seleccionar un tratamiento basado en antipsicóticos adecuado para tratar a un sujeto que sufre una enfermedad tratable con antipsicóticos.
- 5
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1 indica que existe un riesgo elevado de que el sujeto desarrolle SEP, o en el que la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 2 indica que existe un riesgo bajo de que el sujeto desarrolle SEP, o en el que el sujeto es seleccionado para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2 si se detecta en la muestra la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1, o en el que la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 1 indica que dicho sujeto es seleccionado para recibir un tratamiento basado en antipsicóticos de baja potencia bloqueadora de DRD2, o en el que la presencia de una combinación alélica de acuerdo con la Tabla 2 indica que el sujeto es seleccionado para recibir cualquier tratamiento basado en antipsicóticos.
- 10
- 15