

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201490832 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2015.12.30

(51) Int. Cl. A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2012.10.18

(54) **БИОМАРКЕРЫ, ИМЕЮЩИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ОТНОШЕНИИ
ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ АКТИВАТОРОМ АЛЬФА 7 НИКОТИНОВЫХ
АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

(31) 61/549,319

(32) 2011.10.20

(33) US

(86) PCT/IB2012/055692

(87) WO 2013/057687 2013.04.25

(88) 2013.07.11

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Фойербих Доминик, Гомес-Манкилла
Бальтазар (CH), Хэ Юньшэн, Джонс
Доналд (US), Лопес-Лопес Кристина,
Макаллистер Кевин Холл, Пезу
Николь, Сэндфорд Лиза, Вайсс
Маркус (CH)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам прогнозирования способности индивида, страдающего когнитивными нарушениями или дисфункциями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, к ответу на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

201490832

A1

A1

201490832

**БИОМАРКЕРЫ, ИМЕЮЩИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ОТНОШЕНИИ ОТВЕТА
НА ЛЕЧЕНИЕ АКТИВАТОРОМ АЛЬФА 7 НИКОТИНОВЫХ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ**

Описание

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Когнитивные расстройства были признаны как клинически значимый аспект шизофрении и основной фактор, определяющий успешную функциональную реабилитацию и социальную реинтеграцию (Green, 1996; Green, 2007). Когнитивное расстройство при шизофрении или при других психических заболеваниях представляет собой приобретенное расстройство одной или более из функции памяти, разрешения проблем, ориентации и/или абстракции, что нарушает способность индивида функционировать независимо, что особенно выражено в вербальной памяти, исполнительных функциях, внимании и его активном поддержании, беглости речи и скорости движений, но также включая другие функции. Когнитивные нарушения не являются результатом положительных или отрицательных симптомов расстройства или не связаны с недостаточной мотивацией (Harvey et al, 2004). В большинстве случаев когнитивные расстройства не усугубляются или ослабляются по мере прогрессирования заболевания (Harvey et al, 2004; Hoff et al, 1999). Нет принятых способов лечения по поводу когнитивных расстройств при шизофрении. Доступные в настоящее время способы антипсихотического лечения не улучшают когнитивную функцию сверх практических эффектов (Goldberg et al, 2007; Keefe et al, 2007).

Несколько серий данных свидетельствуют о том, что альфа 7 никотиновые ацетилхолиновые рецепторы ($\alpha 7$ -nAChR) могут быть вовлечены в когнитивные нарушения при шизофрении. Связь между нарушениями сенсорной синхронизация Р50, проявляемыми у лиц, страдающих шизофренией, и дефектом на хромосоме 15q14, сайте гена $\alpha 7$ -nAChR (Chini et al., 1994), была установлена Freedman et al., 1997. Полиморфизмы в промоторной области $\alpha 7$ -nAChR, которые уменьшали транскрипцию, были более распространены у

пациентов с шизофренией, чем у контрольных индивидов (Leonard et al., 2002). Посмертные исследования продемонстрировали, что уровни $\alpha 7$ -nAChR снижены в мозге страдающего шизофренией пациента (Freedman et al., 1995). Рецепторы $\alpha 7$ -nAChR экспрессированы в ключевых зонах мозга, важных для обучения и памяти (гиппокамп, префронтальная кора и миндалевидные тела). Было показано, что активация $\alpha 7$ -nAChR модулирует высвобождение глутаматергических, ГАМКергических и холинергических нейромедиаторов и улучшает когнитивную функцию на многообразии различных преклинических экспериментальных моделей у животных.

Были разработаны новые активаторы $\alpha 7$ -nAChR для лечения патологических состояний, связанных с дефектными или неадекватно функционирующими никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами. Хотя предполагали, что лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR может уменьшить когнитивные нарушения, противоречивые данные и варьирование индивидуальных когнитивных ответов на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR до настоящего времени препятствовало разработке способов лечения когнитивных нарушений на основе активатора $\alpha 7$ -nAChR, например, неизвестно, почему некоторые пациенты не реагируют на эти медикаментозные средства. Следовательно, существует потребность в прогнозировании заранее перед лечением вероятности того, будет ли пациент, страдающий когнитивными нарушениями или дисфункциями, отвечать на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR. Соответственно, в данной области существует настоятельная потребность в способах прогнозирования способности пациентов с когнитивными нарушениями или дисфункциями отвечать на активатор $\alpha 7$ -nAChR.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Существует потребность в прогнозировании вероятности того, что пациент будет отвечать на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR. Эта цель достигается способами и композициями, предоставленными в настоящем описании. В настоящем изобретении к удивлению было показано, что генетические варианты хромосомного локуса 15q24 представляют собой прогностические маркеры способности пациентов, страдающих когнитивными нарушениями или

дисфункциями, отвечать на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR.

Поэтому первый предмет изобретения относится к композиции, содержащей активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств у выбранной популяции пациентов, причем популяция пациентов выбрана на основании присутствия по меньшей мере одного характерного SNP (однонуклеотидного полиморфизма) гена субъединицы альфа-5 (CHRNA5) человеческого ацетилхолинового рецептора (SEQ ID NO: 39; хромосома 15 NC_000015.9, цитогенетическая локализация: 15q24; геномные координаты (GRCh37): 78857861-78887610) или гена субъединицы альфа-3 (CHRNA3) человеческого ацетилхолинового рецептора (SEQ ID NO: 40; хромосома 15, NC_000015.9, цитогенетическая локализация: 15q24; геномные координаты: 78885394..78913637, комплемент).

Как описано здесь, характерный SNP, подобный rs55853698-T (SEQ ID NO: 1), дифференциально присутствует у людей, и вероятность способности пациента отвечать на лечение можно прогнозировать на основании присутствия SNP в виде варианта rs55853698-T в геноме указанного пациента. Следовательно, «характерный SNP» в контексте настоящей заявки относится к специфическому SNP, который обеспечивает возможность заранее перед лечением прогнозировать вероятность того, что пациент, страдающий когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, будет отвечать на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR. Характерный SNP в контексте настоящего описания относится к SNP, присутствующим в гене CHRNA5 или CHRNA3, и к тем, которые образуют гаплотип, или с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs. В другом варианте осуществления изобретение относится к способу идентификации характерных SNPs генов CHRNA5 или CHRNA3, включающему стадии:

a) выбора группы страдающих шизофренией пациентов, достаточно большой для получения статистически значимых результатов; и

b) получения генотипа указанных пациентов в генетическом локусе гена CHRNA5 или CHRNA3; и

с) введения указанным пациентам терапевтически эффективного количества активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов; и

д) выполнения теста оценки когнитивной функции у пациента со стадии с) использованием набора тестов когнитивной функции у страдающих шизофренией пациентов (например, набор тестов при шизофрении CogState™); и

е) подразделения пациентов со стадии д) на подгруппы отвечающих и не отвечающих на лечение идентификацией тех пациентов, которые проявляют статистически релевантное улучшенное визуальное обучение, способность запоминания, улучшенную когнитивную функцию, улучшенную аргументацию, способность разрешения проблем или улучшения внимания и его активного поддержания («отвечающие на лечение пациенты»), причем улучшения, измеренные в виде размера эффекта, как описано ниже в разделе «Примеры», составляют по меньшей мере примерно 0,1 или примерно 0,2 или примерно 0,3 или примерно 0,4 или более чем примерно 0,5; и

ф) анализа последовательности ДНК генетических локусов субпопуляций отвечающих и не отвечающих на лечение пациентов, идентифицированных на стадии е), и отбора тех SNPs, которые присутствуют только в генетических локусах гена CHRNA5 или CHRNA3 отвечающих на лечение пациентов;

г) идентификации гетерозиготных или гомозиготных характерных вариантов SNP определением корреляции существования SNPs, отобранных на стадии ф), с результатами теста когнитивной функции стадии д).

Способы получения и анализа генотипа пациента в определенном локусе или гене, а также тест оценки когнитивной функции хорошо известны в данной области техники и подробно описаны в настоящей заявке.

Предпочтительно, указанная композиция применяется для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. В одном варианте осуществления когнитивные

нарушения, психотические и/или нейродегенеративные расстройства выбраны из группы, состоящей из легкого когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, шизофрении, сосудистой деменции, деменции при СПИДе, сенильной деменции, легкого когнитивного нарушения, связанного с возрастом (MCI), связанного с возрастом нарушения памяти, аутизма, деменций при дегенерации лобной доли, инсульта, дегенеративных расстройств базальных ганглиев, рассеянного склероза, травмы, опухолей мозга, инфекций мозга, гидроцефалии, депрессии, токсических или метаболических расстройств и деменций, вызванных лекарственными средствами.

В другом варианте осуществления композиция применяется у популяции пациентов, выбранной на основании носительства SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) человеческого гена CHRNA5 или SNP, образующего гаплотип вместе с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs.

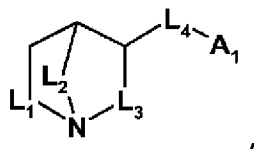
В еще одном варианте осуществления гаплотип SNP содержит по меньшей мере два из SNPs, rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32), rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36) и rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34).

В определенных вариантах осуществления композиция для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств применяется у популяции пациентов, выбранных на основании носительства гаплотипа SNP, содержит SNPs rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), и где указанные SNPs образуют гаплотип delTTC или

insATC. В другом варианте осуществления, композиция для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств применяется у пациентов, выбранных на основании гомозиготности в отношении гаплотипов указанных выше характерных SNPs CHRNA5 или характерных SNP CHRNA5, в частности, являющихся гомозиготными в отношении SNP rs55853698-T/T (SEQ ID NO: 1) или SNPs rs16969968-G/G (SEQ ID NO: 37).

Кроме того, изобретение относится к композициям для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, причем популяция пациентов выбрана на основании носительства характерных SNPs rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36) гена CHRNA3 или SNPs, образующих гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs, причем гомозиготное присутствие SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и причем гомозиготное присутствие SNP rs6495308-T/T (SEQ ID NO: 4) является показателем вероятности того, что индивид не будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, в то время как гомозиготное присутствие SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготное присутствие генотипа SNP rs6495308-C/T (SEQ ID NO: 3/4) является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

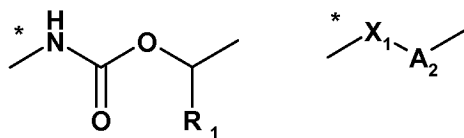
Кроме того, изобретение относится к описанным в настоящей заявке и применяемым для осуществления способов по изобретению композициям, содержащим активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов формулы (I)



где L_1 обозначает $-\text{CH}_2-$; L_2 обозначает $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; и L_3 обозначает $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$; или L_1 обозначает $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

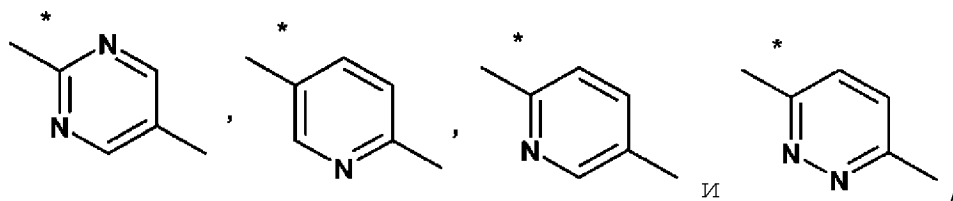
L_2 обозначает $-\text{CH}_2-$; и L_3 обозначает $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

L_4 обозначает группу, выбранную из



L4a или **L4b** ,

где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалькильной составляющей; R_1 обозначает водород или C_{1-4} алкил; X_1 обозначает $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$; группа A_2 выбрана из



где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к X_1 ; A_1 обозначает от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и причем кольцевая система может быть замещена один или несколько раз R_2 , и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген; каждая группа R_2 обозначает независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, циано или от трех- до шестичленную моноциклическую кольцевую систему, которая может быть ароматической, насыщенной или частично насыщенной, и которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и причем каждая кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода, и не более чем 2 атома серы, и причем каждая кольцевая система может в свою очередь быть замещена один или несколько раз C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогеном, циано, и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген; или две группы R_2 на соседних кольцевых атомах образуют C_{3-4} алкиленовую

группу, где 1-2 атома углерода могут быть замещены X_2 , и где C_3 - $_4$ алкиленовая группа может быть замещена одной или несколькими группами R_3 ; каждая группа X_2 независимо обозначает -O- или -N(R_4)-; каждая группа R_4 независимо обозначает водород или C_1 - $_6$ алкил; и каждая группа R_3 независимо обозначает галоген или C_1 - $_6$ алкил; в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

Дополнительный предмет изобретения относится к описанной в настоящей заявке композиции и применяемой для осуществления способов по изобретению композиции, где активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов применяется в виде свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли. В другом варианте осуществления активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представлен в форме его свободного основания или фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли в ассоциации с фармацевтическим носителем или разбавителем.

В другом варианте осуществления изобретения описанная в настоящей заявке и применяемая для осуществления способов по изобретению композиция дополнительно содержит второе средство, улучшающее когнитивную функцию, или терапевтическое соединение, полезное для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способу прогнозирования способности к ответу на лечение индивида или группы индивидов при лечении активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для повышения когнитивных способностей и/или лечения когнитивного нарушения, психотического и/или нейродегенеративного расстройства, включающему стадии: I) получения генотипа индивида в генетическом локусе гена *CHRNA5*; II) идентификации тех индивидов стадии I), которые являются носителями SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) гена *CHRNA5*, или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, причем присутствие по меньшей мере одного из SNP или гаплотипов SNPs, указанных выше, является показателем

вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способу прогнозирования способности к ответу на лечение индивида или группы индивидов при лечении активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для повышения когнитивных способностей и/или лечения когнитивного нарушения, психотического и/или нейродегенеративного расстройства, включающему стадии: I) получения генотипа индивида в генетическом локусе гена CHRNA3; II) идентификации тех индивидов стадии I), которые являются носителями SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4) или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35) гена CHRNA3 или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs, причем гомозиготное присутствие SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) или гаплотипов SNP, указанных выше, является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и причем гомозиготное присутствие SNP rs6495308-T/T (SEQ ID NO: 4) является показателем вероятности того, что индивид не будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготное присутствие генотипа SNP rs6495308-C/T является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Кроме того, изобретение относится к терапевтическому способу улучшения когнитивных способностей индивида и/или лечения индивидов, страдающих когнитивным нарушением, психотическим и/или нейродегенеративным расстройством, включающему стадии: III) получения генотипа индивида в генетическом локусе гена CHRNA5; IV) идентификации тех индивидов стадии III), которые являются носителями SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) гена CHRNA5 или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP,

причем присутствие по меньшей мере одного из SNPs или гаплотипов SNP является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов; или альтернативно

III) получения генотипа индивида в генетическом локусе гена CHRNA3;

IV) идентификации тех индивидов стадии III), которые являются носителями SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4) или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35) гена CHRNA3 или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs, причем гомозиготное присутствие SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и причем гомозиготное присутствие SNP rs6495308-T/T (SEQ ID NO: 4) является показателем вероятности того, что индивид не будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготное присутствие генотипа SNP rs6495308-C/T является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и

V) введения терапевтического эффективного количества активатора альфа 7 никотинового рецептора тем индивидам, которые идентифицированы на стадии IV). В дополнительном варианте осуществления описанные выше стадии I) и III) дополнительно включают стадии: VI) получения биологического образца у указанного индивида, причем указанный образец выбран из группы, состоящей из крови, происходящего из крови продукта (такого как лейкоцитарная пленка, сыворотка и плазма), лимфы, мочи, слезной жидкости, слюны, спинномозговой жидкости, буккальных мазков, мокроты, волосных корней, лейкоцитарного образца или образцов ткани или любой их комбинации, и VII) обеспечения контакта биологического образца стадии VI) с реагентом, способным выявить (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), или (iii)

CHRNA3 SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4), или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36), или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP.

Предпочтительно, указанные выше способы применяются для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Следовательно, в одном варианте осуществления указанные выше способы дополнительно включают в качестве первой стадии диагностику необходимости в улучшении когнитивных способностей или лечения когнитивного нарушения, психотического и/или нейродегенеративного расстройства у индивида, причем когнитивные нарушения, психотические и/или нейродегенеративные расстройства могут быть выбраны из группы, состоящей из легкого когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, шизофрении, сосудистой деменции, деменции при СПИДе, сенильной деменции, легкого когнитивного нарушения связанного с возрастом (MCI), связанного с возрастом нарушения памяти, аутизма, деменций при дегенерации лобной доли, инсульта, дегенеративных расстройств базальных ганглиев, рассеянного склероза, травмы, опухолей мозга, инфекций мозга, гидроцефалии, депрессии, токсических или метаболических расстройств и деменций, вызванных лекарственными средствами.

В другом варианте осуществления изобретения в указанных выше способах присутствие (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5, или SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4) CHRNA3, или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36) или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP, определяется использованием по меньшей мере одного олигонуклеотида, который специфически гибридизируется с определенными областями на молекуле нуклеиновой кислоты, несущей указанный SNP или множество SNP. В частности, присутствие указанных CHRNA5/CHRNA3 SNP может быть

выявлено типированием с использованием сиквенс-специфических праймеров (SSP), типированием с использованием сиквенс-специфических олигонуклеотидов (SSO), типированием на основе последовательности (SBT), амплификацией ДНК, такой как полимеразная цепная реакция (PCR, ПЦР), анализом с использованием микрочипа, норзерн-блот-анализом или обращенно-транскрипционной ПЦР.

В другом аспекте изобретения, индивидов, отобранных в соответствии с описанными выше способами в качестве реагирующих на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для улучшения когнитивных способностей и/или лечения когнитивного нарушения, психотического и/или нейродегенеративного расстройства, лечат соединением формулы (I). В еще одном варианте осуществления можно совместно вводить второе средство, улучшающее когнитивную функцию, используемое для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, такое как обычное антипсихотическое средство или атипичное антипсихотическое средство.

В другом аспекте описанных способов подлежащая введению доза активатора 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов составляет от примерно 2 мг до примерно 100 мг в день.

Другой вариант осуществления изобретения относится к применению активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для лечения пациента, страдающего когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, или состоянием, при котором играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем пациент, отвечающий на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, был отобран в соответствии с описанными выше способами.

Кроме того, изобретение относится к применению по меньшей мере одного зонда для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5 или (iii) SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4) CHRNA3 или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36) или (v) SNP,

образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP, для определения того, реагирует ли индивид на лечение агонистом альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств или состояния, при котором играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. В другом аспекте изобретение относится к набору, содержащему по меньшей мере один зонд для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRНА5 или (iii) SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4) CHRНА3, или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36) или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP. Предпочтительно, указанный набор содержит VIII) средство для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и/или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRНА5 и/или (iii) SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4) CHRНА3, или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36) и/или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP, и IX) инструкции по применению указанного набора.

Дополнительный предмет изобретения относится к применению набора, предпочтительно, описанного выше набора, пригодного для любого из описанных выше способов или видов применения, причем указанный набор содержит по меньшей мере один зонд для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRНА5 или (iii) SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4) CHRНА3, или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36) или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP. В связанном варианте осуществления описанный выше набор содержит олигонуклеотидные зонды.

В другом варианте осуществления описанных выше способов и видов применения гаплотип CHRНА5/CHRНА3 SNP состоит по меньшей мере из двух SNP, выбранных из группы, состоящей из rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10),

rs55853698-T (SEQ ID NO: 1), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32), rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), rs6495308 (SEQ ID NO: 4), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36) и rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34). В другом варианте осуществления описанных выше способов или видов применения гаплотип SNP CHRNA5 состоит из характерного SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и по меньшей мере одного дополнительного SNP, выбранного из группы, состоящей из группы, состоящей из rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32), rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36) и rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34). В связанном варианте осуществления, гаплотип SNP выбран из гаплотипа delTTC и insATC, образованного SNP rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7).

ОБЩИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для облегчения понимания настоящего изобретения, сначала определяются отдельные термины. Дополнительные определения представлены по всему подробному описанию.

Термин «содержащие» означает «включающие», например, композиция, «содержащая» X, может состоять исключительно из X или может включать какой-либо дополнительный компонент, например X+Y.

Термин «примерно» в отношении числовой величины x означает, например, $x \pm 10\%$.

Термин «средство, улучшающее когнитивную функцию» в контексте настоящего описания относится к любому лекарственному средству, добавке, нутрицевтику, или функциональному пищевому продукту, который по сообщениям улучшает психические функции, такие как познание, память, интеллект, мотивация, внимание и концентрация.

Используемые в настоящем изобретении средства, улучшающие когнитивную функцию, включают без ограничения холинергические соединения, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы и/или ингибиторы бутирилэстеразы (ривастигмин, донезепил, галантамин, гуперзин), ампакины (например, CX614, CX516), мускариновые модуляторы (например, агонисты мускариновых рецепторов), модуляторы NMDA-рецептора (например положительные модуляторы, антагонисты, мемантин), ингибиторы фосфодиэстеразы (например, ингибиторы PDE4), ноотропные соединения, такие как гипергин, оксирацетам, анирацетам, ацетил-L-карнитин, соединения, полученные из гинко, соединения, содержащиеся в геровиталах (омолаживающих средствах), такие как п-аминобензойная кислота и диэтиламиноэтанол и их производные, и соединения, модулирующие внимание, такие как метилфеникат, томокесетин и модафинил.

Термин «обычные антипсихотические средства» обозначает соединения, которые эффективны при лечении психозов, главным образом посредством антагонизма к D2 рецепторам допамина. Используемый в настоящем описании термин «обычные антипсихотические средства» включает без ограничения галоперидол, дроперидол, молиндон, флуфеназин, тиотиксен, флупентиксол, промазин, пимозид, хлорпромазин, метотримепразин, пипотиазин, трифлуоперазин, тиоридазин, ацетофеназин, хлорпротиксен и мезоридазин.

Термин «атипичные антипсихотические средства» обозначает соединения, которые эффективны при лечении психозов посредством дополнительного и/или механизма, отличного от антагонизма в отношении 2 рецепторов допамина. Используемый в настоящем описании термин «атипичные антипсихотические средства» включает

без ограничения клозарил, рисперидон, оланзапин, кветиапин, зипразидон, арипипразол, сертиндол, перфеназин, мезоридазин, прохлорперазин, напроксен и локсапин.

Используемый в настоящем описании термин «активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (активаторы $\alpha 7$ -nAChR)» относится к агонистам $\alpha 7$ -nAChR и положительным аллостерическим модуляторам $\alpha 7$ -nAChR, в частности, к соединениям с низкой молекулярной массой (LMW), как описано здесь.

Термин «SNP» в контексте настоящего описания относится к «однонуклеотидному полиморфизму». «SNP» представляет собой генетическое различие между индивидами; например, положение одиночного основания в ДНК организмов, которое является переменным. Термин «SNP» определяет специфическую аллель данного гена. Используемый в настоящем описании термин «SNPs» представляет собой множественное число SNP. SNP встречается в полиморфном сайте, занятом одиночным нуклеотидом, который представляет собой сайт различия между аллельными последовательностями. Этому сайту обычно предшествуют и за ним следуют высоко консервативные последовательности аллели (например, последовательности, которые варьируются менее чем у 1/100 или 1/1000 членов популяций). SNPs чаще всего являются диаллельными. Однонуклеотидный полиморфизм обычно возникает вследствие замещения одним нуклеотидом другого в полиморфном сайте. Переход представляет собой замещение одного пурина другим пурином или одного пиримидина другим пиримидином. Трансверсия представляет собой замещение пурина пиримидином или наоборот. Однонуклеотидный полиморфизм может также возникнуть в результате делеции нуклеотида или вставки нуклеотида относительно эталона. SNP может также относиться к полиморфному сайту на одной хромосоме или в пределах области одной хромосомы, причем SNP может относиться к вставке или делеции нескольких пар оснований (например, описанный здесь SNP rs3841325 относится к вставке/делеции 22 пар оснований в положении -71 выше стартового сайта транскрипции человеческого гена CHRNA5). Следовательно, термин «SNP» относится также к области гена, имеющей одну из нескольких нуклеотидных

последовательностей, обнаруживаемых в этой области гена у различных индивидов популяции. Хотя большинство SNPs являются редкими, по оценкам, имеется 5,3 миллиона общих SNPs, каждый с частотой 10–50%, которые составляют основную часть различий последовательностей ДНК между людьми. Такие SNPs присутствуют в человеческом геноме в одной из каждых 600 пар оснований (Kruglyak и Nickerson, *Nature Genet.* 27:235 (2001)). Аллели (варианты), составляющие блоки таких SNPs в тесной физической близости, часто коррелируются, что приводит к сниженной генетической вариабельности и определяет ограниченное число «гаплотипов SNP» (Fullerton, et al., *Am. J. Hum. Genet.* 67:881 (2000)).

Термин «ген» относится к кодирующей области, функционально связанной с соответствующими регуляторными последовательностями, способной некоторым образом регулировать экспрессию полипептида. Ген включает не транслированные регуляторные области ДНК (например, промоторы, энхансеры, репрессоры и т.д.), предшествующие (находящиеся выше по ходу транскрипции) и следующие (ниже по ходу транскрипции) за кодирующей областью (открытая рамка считывания, ORF), а также, где применимо, вставочные последовательности (т.е., интроны) между отдельными кодирующими областями (т.е., эксонами). Гены могут также включать последовательности, локализующиеся и на 5'-, и на 3'-конце последовательностей, которые присутствуют на транскрипте РНК. Эти последовательности именуются «фланкирующими» последовательностями или областями (эти фланкирующие последовательности расположены ближе к 5' или 3' относительно не транслированной последовательности, присутствующей на транскрипте мРНК). 5'-фланкирующая область может содержать регуляторные последовательности, такие как промоторы и энхансеры, которые контролируют или влияют на транскрипцию гена. 3'-фланкирующая область может содержать последовательности, которые направляют терминацию транскрипции, посттрансляционное расщепление и полиаденилирование.

Термин «легкое когнитивное нарушение» (MCI) в контексте настоящего описания относится к когнитивному нарушению, тяжесть

которого выходит за пределы, ожидаемые для индивида определенного возраста и образования, но которое значимо не препятствует повседневной деятельности такого индивида (Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome". Arch. Neurol. 56 (3): 303-8).

Термин «гаплотип» в контексте настоящего описания относится к группе SNPs, которые, как представляется, не рекомбинируются независимо, и которые могут быть сгруппированы вместе в блоки SNPs. Следовательно, SNPs, которые составляют гаплотип, находятся в дисбалансе связи, и, таким образом, имеют тенденцию наследоваться вместе. В предпочтительном варианте осуществления, гаплотип SNP относится к комбинации SNPs, присутствующих в человеческом гене CHRNA5 (SEQ ID NO: 39) и/или гене CHRNA3 (SEQ ID NO: 40), причем SNPs, образующие указанный гаплотип, локализуются в зоне примерно 100000, или примерно 50000, или примерно 30000, или примерно 20000, или примерно 10000 пар оснований выше по ходу транскрипции и/или ниже по ходу транскрипции от положения данного SNP в геноме. «Гаплотип» также относится к определенным комбинациям полиморфных вариантов (SNPs и/или аллелей), наблюдаемых в популяции, в полиморфных сайтах на одной хромосоме или в пределах области одной хромосомы. Описанный здесь «гаплотип» относится к любой комбинации SNPs или полиморфных сайтов. Гаплотип может содержать два или более SNPs/аллелей, и длина геномной области, содержащей гаплотип, может варьироваться от нескольких сотен оснований до сотен тысяч оснований. Специалистам в данной области техники известно, что один и тот же гаплотип может быть описан различным образом путем определения ограничивающих гаплотип аллелей из различных нитей нуклеиновой кислоты. Например, гаплотип delTTC, определяемый SNPs rs3841324-Del (SEQ ID NO: 6), rs503464-T (SEQ ID NO: 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7) по настоящему изобретению, представляет собой такой же гаплотип как GAA_{del}, определяемый теми же SNPs, в которых аллели определяются из другой нити, или delATC, в котором второй SNP определяется из другой нити.

Описанные здесь SNPs дифференциально присутствуют у людей, и их специфическая последовательность указывает на вероятность ответа на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Поэтому эти SNPs и гаплотипы, содержащие указанные SNPs, имеют диагностическую ценность для оценки риска и эффективности лечения у индивида. Выявление SNPs или полиморфных областей, образующих гаплотипы, может осуществляться известными в данной области техники способами, используемыми для выявления нуклеотидов в полиморфных сайтах (см. также представленное ниже определение дисбаланса связи).

«Дисбаланс связи» или «LD» относится к ситуации, при которой два или более аллельных варианта связаны, т.е., существует не случайная корреляция между аллельными вариантами в двух или более полиморфных сайтах у индивидов в популяции. LD обычно обозначается заглавной буквой D. Нормализация D делением ее на теоретический максимум для наблюдаемых частот аллелей приводит к получению величины D' . Величина 0 для D' указывает на то, что исследованные локусы в действительности независимы друг от друга, тогда как величина 1 демонстрирует полную зависимость. Два или более аллельных вариантов/SNPs, которые связаны, считаются находящимися в дисбалансе связи. В целом, аллельные варианты, которые являются частью гаплотипа или блока гаплотипов, находятся в дисбалансе связи. В данной области техники известны разнообразные способы/метрические показатели для оценки степени, в которой любые два полиморфных варианта (аллели) или SNPs находятся в LD. Пригодные метрические показатели D' , r^2 и другие (см., например, Hedrick, P. W., Genetics, 117(2):331-41, 1987). Используемые здесь полиморфные варианты или SNPs находятся в «прочной LD» и образуют гаплотип, если $D' > 0,8$.

Используемый в настоящем описании термин «индивид» относится предпочтительно к человеку, в частности, пациенту, у которого диагностировано когнитивное нарушение, шизофрения или другое психическое заболевание, которое представляет собой приобретенную недостаточность одной или нескольких из функции памяти, решения проблем, ориентации и/или абстракции, что

нарушает способность индивида независимо функционировать. Термины «субъект», «пациент» или «индивид» используются взаимозаменяемо.

Термины «когнитивные расстройства/нарушения» и «психотические и/или нейродегенеративные расстройства» относятся к психическим заболеваниям, которые представляют собой приобретенные дефициты одной или нескольких из функции памяти, решения проблем, ориентации и/или абстракции, что нарушает способность индивида независимо функционировать. Примерами указанных расстройств являются болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, боковой амиотрофический склероз, нарушение памяти, потеря памяти, недостаточность когнитивной функции, дефицит внимания, расстройство в виде гиперактивности, шизофрения, деменция при болезни Паркинсона и сосудистая деменция.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что генетические варианты, присутствующие на гене субъединицы альфа-5 человеческого ацетилхолинового рецептора (CHRNA5) (SEQ ID NO: 39) или гене субъединицы альфа-3 человеческого нейронного ацетилхолинового рецептора (CHRNA3) (SEQ ID NO: 40), представляют собой маркеры для прогнозирования вероятности ответа на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR у индивида, страдающего когнитивными нарушениями или дисфункциями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChRs), такие как CHRNA5 или CHRNA3, являются членами суперсемейства управляемых лигандами ионных каналов, которые опосредуют быструю передачу сигналов в синапсах. Раскрытые здесь положения настоящего изобретения относятся к способу лечения когнитивных нарушений и дисфункций, психотических и/или нейродегенеративных расстройств активаторами $\alpha 7$ -nAChR, на основании присутствия определенных характерных SNPs в человеческом гене CHRNA5 и/или CHRNA3.

Поэтому способы, композиции и наборы по настоящему изобретению обеспечивают средство для отбора пациентов, страдающих когнитивными нарушениями или дисфункциями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами,

которые более вероятно будут отвечать на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR, посредством этого повышая терапевтическую эффективность таких способов лечения.

Поэтому в одном аспекте изобретение относится к композиции, содержащей активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств у отобранной популяции пациентов, причем популяция пациентов отобрана на основании генотипа пациентов в гене субъединицы альфа-5 человеческого ацетилхолинового рецептора (CHRNA5) или гене субъединицы альфа-3 человеческого нейронного ацетилхолинового рецептора (CHRNA3), и причем указанный генотип указывает на эффективность лечения активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Специфический маркер для прогнозирования ответной реакции на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR может представлять собой SNP и/или полиморфную область. Специалисту в данной области техники известна последовательность нуклеиновых кислот и локализация гена CHRNA5 (локализуемого на человеческой хромосоме: 15 (NC_000015.9 (78857862..78887611) и гена CHRNA3 (локализуемого на человеческой хромосоме: 15 (NC_000015.9 (78885394..78913637, комплемент). Для более легкого понимания настоящего изобретения, описанные здесь SNPs определяются следующим образом:

Название SNP и идентификационный номер последовательности	Последовательность
rs55853698 (SEQ ID NO. 1 или 2) rs55853698-T (SEQ ID NO. 1) rs55853698-G (SEQ ID NO. 2)	CGGGAGCTGTGGCGCGGAGCGGCCCC[G/T]CTGCTGCGTCTGCCCTCGT TTTGTC
rs6495308 (SEQ ID NO. 3 или 4) rs6495308-C (SEQ ID NO. 3) rs6495308-T (SEQ ID NO. 4)	GTAAGTGTCTGATGGCAGGTTTGCTG[C/T]TGGGAGAGTAGAGAAGAGGT TTGGG
rs3841324 (SEQ ID NO. 5 или 6) rs3841324-Ins (SEQ ID NO. 5) rs3841324-Del (SEQ ID NO. 6)	GAAGCTCCCGGCGCCTAGCCCCGCCC[- /CTATTTCCCTCTGGCCCCGCCC]AATCCTCGCCTTGTTCTTTTGCC
rs55781567 (SEQ ID NO. 7 или 8) rs55781567-C (SEQ ID NO. 7) rs55781567-G (SEQ ID NO. 8)	TTGTCTCACGACTCACACTCAGTGCT[C/G]CATTCCCCAAGAGTTCGCGTT CCCC
rs503464 (SEQ ID NO. 9 или 10) rs503464-A (SEQ ID NO. 9) rs503464-T (SEQ ID NO. 10)	ACAGCTCCCGCCGGGACAGCAGCCTC[A/T]GCCTAGCAGCTTCTGGCGG GCTCGG
rs56182392 (SEQ ID NO. 11 или 12) rs56182392-G (SEQ ID NO. 11) rs56182392-A (SEQ ID NO. 12)	GGAGCTTCCACATGCGTCCCGAGCCC[A/G]CCAGAAGCTGCTAGGCTGA GGCTGC

rs77293642 (SEQ ID NO. 13 или 14) rs77293642-C (SEQ ID NO. 13) rs77293642-T (SEQ ID NO. 14)	CTGCTAGGCTGAGGCTGCTGTCCCGG[C/T]GGGAGCTGTGGCGCGGAGC GGCCCC
rs67624739 (SEQ ID NO. 15 или 16) rs67624739-Ins (SEQ ID NO. 15) rs67624739-Del (SEQ ID NO. 16)	GGAACAAGGCGAGGATTGGGCGGGGC[- /CAGAGGGAAATAGGGGCGGGGC]TAGGCGCCGGGAGCTTCCACATGCG
rs142774214 (SEQ ID NO. 17 или 18) rs142774214-Ins (SEQ ID NO. 17) rs142774214-Del (SEQ ID NO. 18)	GGGCCAAAAGGAACAAGGCGAGGATT[- /GGGCGGGGCCAGAGGGAAATAG]GGGCGGGGCTAGGCGCCGGGAGCTT
rs60182379 (SEQ ID NO. 19 или 20) rs60182379-G (SEQ ID NO. 19) rs60182379-T (SEQ ID NO. 20)	GGGGATCGGAGGCGGGGCTATGAATA[G/T]ACCGGACTGGGCCAAAAGG AACAAG
rs77541452 (SEQ ID NO. 21 или 22) rs77541452-A (SEQ ID NO. 21) rs77541452-G (SEQ ID NO. 22)	GACAGGGTTGGACCAGAGGCGGGGCG[A/G]GGTGGGAAAGGGTTGGT GGGGATC
rs72648882 (SEQ ID NO. 23 или 24) rs72648882-G (SEQ ID NO. 23) rs72648882-T (SEQ ID NO. 24)	TGTTATCTTAAGGTGTGCAGTACTA[G/T]GCCAAGGACATCCGGTGGTTA GAGA
rs144334096 (SEQ ID NO. 25 или 26) rs144334096-A (SEQ ID NO. 25) rs144334096-T (SEQ ID NO. 26)	AGAGCAGACATCAATGAATAGCTGTT[A/T]TCTTAAGGTGTGCAGTACTA GGCC
rs114037126 (SEQ ID NO. 27 или 28) rs114037126-C (SEQ ID NO. 27) rs114037126-T (SEQ ID NO. 28)	AGCACAGAGCAGACATCAATGAATAG[C/T]TGTTATCTTAAGGTGTGCAGT GACT
rs140280786 (SEQ ID NO. 29 или 30) rs140280786-A (SEQ ID NO. 29) rs140280786-G (SEQ ID NO. 30)	CGGCTCCCTCTGCCACTGAAGTTTAA[A/G]GATAATTCGCCTGAATCCCTT CAGC
rs147565924 (SEQ ID NO. 31 или 32) rs147565924-A (SEQ ID NO. 31) rs147565924-C (SEQ ID NO. 32)	TTCTTTGCAACCAGGTTTAGTTTTTC[A/C]CAGATTACTAGTCTGGAGGGT GGA
rs115662711 (SEQ ID NO. 33 или 34) rs115662711-C (SEQ ID NO. 33) rs115662711-T (SEQ ID NO. 34)	TGGCTCCATTGGATGTAATTTACATT[C/T]TTCCAGCTGTATTTGGACCTAA GAA
rs1051730 (SEQ ID NO. 35 или 36) rs1051730-C (SEQ ID NO. 35) rs1051730-T (SEQ ID NO. 36)	TGGGCCATCATCAAAGCCCCAGGCTA[C/T]AAACACGACATCAAGTACAAC TGCT
rs16969968 (SEQ ID NO. 37 или 38) rs16969968-G (SEQ ID NO. 37) rs16969968-A (SEQ ID NO. 38)	CTAGAAACACATTGGAAGCTGCGCTC[A/G]ATTCTATTCGCTACATTACAA GACA

Предпочтительно, как описано здесь, указанная композиция применяется для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, путем улучшения когнитивных способностей индивида. В одном варианте осуществления когнитивные нарушения, психотические и/или нейродегенеративные расстройства выбраны из группы, состоящей из легкого когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции при СПИДе, сенильной деменции, легкого когнитивного нарушения связанного с возрастом (MCI), связанного с возрастом нарушения памяти, аутизма, деменций при дегенерации лобной доли, инсульта, дегенеративных расстройств базальных ганглиев, рассеянного склероза, травмы, опухолей мозга, инфекций мозга, гидроцефалии, депрессии, токсических или метаболических расстройств и деменций, вызванных лекарственными средствами. В другом

варианте осуществления изобретения указанная композиция по изобретению применяется для лечения пациентов, страдающих шизофренией.

Лечение активаторами $\alpha 7$ -nAChR популяции пациентов, отобранной на основании присутствия определенных характерных SNPs в человеческом гене CHRNA5 и/или CHRNA3, ведет к статистически релевантному улучшению способностей к визуальному обучению и памяти, улучшенной когнитивной функции, улучшенным способностям аргументации и решения проблем и улучшениям внимания и его активного поддержания, по сравнению с индивидами, не являющимися носителями характерных SNPs, в то время как улучшения, измеренные в виде размера эффекта, как описано в разделе «Примеры», составляют по меньшей мере 0,1 или 0,2 или 0,3 или 0,4 или выше 0,5. Величины размера эффекта будут отличаться в зависимости от применяемых тестов и условия лечения. Фраза «улучшение когнитивных способностей индивида» относится к ситуации, при которой (i) когнитивные навыки или способности, физиологическое состояние и/или психологическое состояние индивида считалось бы специалистом в данной области техники выходящим за пределы нормального диапазона здорового индивида, и (ii) где лечение композициями по изобретению или в соответствии со способами по изобретению ведет к значительному улучшению, по сравнению с индивидами контрольной группы (например, индивидами, которые не являются носителями маркерного SNP) или группы плацебо. Улучшение может быть полным (когда, например, по мнению специалиста в данной области техники, оцениваемые показатели состояния пациента укладываются в нормальный диапазон) или частичным, при котором характерные признаки указанного выше состояния индивида становятся значительно меньше выраженными, чем они были бы у индивида, не получавшего композицию или лечение в соответствии с настоящим изобретением. Частичные результаты лечения могут привести к уменьшению тяжести указанных выше состояний или патологических симптомов, к увеличению частоты и длительности периодов ремиссии заболевания или предотвращению ухудшения состояния или нетрудоспособности вследствие прогрессирования заболевания. В

этом контексте термин «значительно меньше выраженные» относится к состояниям или статусу индивида, которого специалист в данной области техники на основании измерения релевантного параметра после лечения композициями по изобретению или в соответствии со способом по изобретению не считал бы полностью здоровым (параметры у пациента могут еще выходить за пределы нормального диапазона), но у которого наблюдалось значительное увеличение релевантного параметра (которое может представлять собой увеличение или уменьшение определенного параметра). Значительное увеличение или уменьшение может быть идентифицировано, например, сравнением результатов лечения отдельных пациентов с индивидами контрольной группы (например, с индивидами, которые не являются носителями характерного маркерного SNP) или группы плацебо. Специалисту в данной области техники хорошо известен релевантный параметр для определения когнитивных способностей или способностей, физиологического состояния и/или психологического состояния индивида и то, как их определить. Специалист в данной области техники (например, врач) может выбрать указанные параметры на основании исследованного связанного с возрастом состояния. Фраза «улучшение когнитивных способностей индивида» относится также к ситуации, в которой индивид, которого специалист в данной области техники считал бы соответствующим нормальному диапазону (в отношении когнитивных способностей и способностей), желает улучшить свои когнитивные навыки или способности.

В одном варианте осуществления, композиция применяется к популяций пациентов на основании носительства SNP rs55853698-T человеческого гена CHRNA5, раскрытого в SEQ ID NO: 1. SNP rs55853698 представляет собой аллель G/T (SEQ ID NO: 1 и 2) с длиной пар оснований 1, находящуюся в положении 78857939 человеческой хромосомы 15. В другом варианте осуществления, композиция применяется у популяции пациентов, отобранной на основании носительства SNP rs16969968-G CHRNA5, раскрытого в SEQ ID NO: 37. SNP rs16969968 представляет собой аллель G/A с длиной пар оснований 1, находящуюся в положении 49673482

человеческой хромосомы 15 (SEQ ID NO: 37 и 38).

Специалисту в данной области техники понятно, что несколько SNPs или полиморфных областей существуют в человеческом гене CHRNA5 или в геномных областях человеческой хромосомы 15, образующих гаплотип с SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37). Указанные SNPs или полиморфные области могут локализоваться в зоне примерно 100000 или примерно 50000 или примерно 30000 или примерно 20000 или примерно 10000 пар оснований выше и ниже по ходу транскрипции относительно положения SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37). SNPs или полиморфные области, образующие гаплотип с SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), будут в равной степени пригодны для применения в качестве маркеров для прогнозирования ответа на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR. Специалисту в данной области техники известны способы идентификации других SNPs или полиморфных областей, образующих гаплотип с SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) ((см., например, Hedrick, P. W., Genetics, 117(2):331-41, 1987 и представленный выше раздел). Поэтому в другом аспекте изобретение относится к композиции, содержащей активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, для лечения пациентов, страдающих когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, нацеленного на улучшение когнитивных способностей указанных пациентов, причем популяция пациентов отобрана на основании присутствия SNP или полиморфной области, образующих гаплотип с SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37). В еще одном варианте осуществления изобретение также относится к композиции, содержащей активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, для лечения пациентов, страдающих когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, нацеленного на улучшение когнитивных способностей указанных пациентов, причем популяция пациентов отобрана на основании присутствия по меньшей мере одного из следующих SNPs: rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7),

rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32) и/или rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34), образующих гаплотип с SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и/или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37). На основании изложенного выше, композиция, содержащая активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, может применяться для лечения когнитивных, психотических и/или нейродегенеративных расстройств у популяции пациентов, отобранной на основании носительства SNPs rs3841324-del (SEQ ID NO: 6), rs503464-T (SEQ ID NO: 10) и/или rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), потому что указанные SNPs образуют гаплотип delTTC с rs55853698-T (SEQ ID NO: 1). Альтернативно, популяция пациентов может быть отобрана на основании носительства SNPs rs3841324-инов (SEQ ID NO: 5), или rs503464-A (SEQ ID NO: 9) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), потому что указанные SNPs образуют гаплотип insATC с rs55853698-T (SEQ ID NO: 1). В другом аспекте изобретения популяция пациентов может быть также отобрана на основании генотипа пациентов в субъединице альфа-3 человеческого нейронного ацетилхолинового рецептора (CHRNA3). В одном варианте осуществления композиция применяется для лечения пациентов, страдающих когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, нацеленного на улучшение когнитивных способностей указанных пациентов, в популяции пациентов, отобранной на основании носительства SNP rs6495308 человеческого CHRNA3, раскрытого в SEQ ID NO: 3/4. SNP rs6495308 представляет собой вариант аллели C/T с длиной пары оснований 1, находящейся в положении 78907656 человеческой хромосомы 15 (SEQ ID NO: 3 и 4). В еще одном варианте осуществления изобретение также относится к композиции, содержащей активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, для лечения пациентов, страдающих когнитивными

нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, нацеленного на улучшение когнитивных способностей указанных пациентов, причем популяция пациентов отобрана на основании присутствия SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35). SNP rs1051730 представляет собой вариант аллели С/Т с длиной пары оснований 1, находящийся в положении 78894339 человеческой хромосомы 15.

Несколько SNPs или полиморфных областей существуют в человеческом гене CHRНА3 (например, SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4) или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36)). Указанные SNPs или полиморфные области могут быть расположены в зоне примерно 100000 или примерно 50000 или примерно 30000 или примерно 20000 или примерно 10000 пар оснований выше и ниже по ходу транскрипции от положения rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35/36). SNPs или полиморфные области, образующие гаплотип с SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) или SNP rs1051730-С (SEQ ID NO: 35/36), одинаково пригодны для использования в качестве маркеров для прогнозирования способности к ответу на лечение активатором $\alpha 7$ -nAChR. Поэтому в другом аспекте изобретение относится к композиции, содержащей активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств у отобранной популяции пациентов, причем популяция пациентов отобрана на основании присутствия SNP или полимерной области, образующих гаплотип с rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) или SNP rs1051730-С (SEQ ID NO: 35/36). Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-Т/Т (SEQ ID NO: 4) является показателем вероятности того, что индивид не будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-С/С (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготное присутствие генотипа SNP rs6495308-С/Т является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs1051730-С/С (SEQ ID NO: 35) является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на

лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

В другом варианте осуществления изобретения композиция для лечения пациентов, страдающих когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, применяется у пациентов, отобранных на основании их гомозиготности/гетерозиготности в отношении указанных выше характерных гаплотипов SNPs CHRNA5 или CHRNA3 или характерных гаплотипов SNP CHRNA5 или CHRNA3, в частности, гомозиготности в отношении SNPs rs55853698-T/T (SEQ ID NO: 1) или rs16969968-G/G (SEQ ID NO: 37), rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) и/или гомозиготности/гетерозиготности в отношении SNP rs6495308-C/C или C/T (SEQ ID NO: 3/4) или SNPs, образующих гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs.

Активаторы $\alpha 7$ -nAChR с низкой молекулярной массой:

Агонисты $\alpha 7$ -nAChR с низкой молекулярной массой:

В одном варианте осуществления применяемый активатор $\alpha 7$ -nAChR представляет собой агонист $\alpha 7$ -nAChR.

Агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, которое связывается с рецептором, содержащим субъединицу $\alpha 7$ -nAChR *in vivo* и *in vitro*, и активирует рецептор. Активацию можно измерить способом, описанным в заявке на Международный патент WO2001/85727, т.е., функциональным анализом аффинитета в гомомерном $\alpha 7$ -nAChR, проводимым с линией крысиных гипофизарных клеток, устойчиво экспрессирующих $\alpha 7$ -nAChR. В качестве показателя используется входящий ток кальция после стимуляции рецептора, по сравнению с эпibatидином. «Агонисты $\alpha 7$ -nAChR» в соответствии с изобретением обычно вызывают входящий ток кальция, составляющий по меньшей мере 50% максимального входящего тока, вызванного эпibatидином, при величине EC_{50} по меньшей мере 1 мкМ; предпочтительные агонисты вызывают входящий ток кальция по меньшей мере 75% максимального входящего тока, вызванного эпibatидином, при величине EC_{50} по меньшей мере 400 нМ; более предпочтительные агонисты вызывают входящий ток кальция по меньшей мере 85% максимального входящего тока,

вызванного эпилептином, при величине EC_{50} по меньшей мере 50 нМ.

Предпочтительные агонисты $\alpha 7$ -nAChR должны хорошо всасываться из желудочно-кишечного тракта, должны быть достаточно метаболически устойчивыми и обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами. Дополнительные предпочтительные агонисты $\alpha 7$ -nAChR активно связываются *in-vivo* с $\alpha 7$ -nAChRs, в то же время проявляя небольшой аффинитет в отношении других рецепторов, в частности, в отношении других nAChRs, например, $\alpha 4\beta 2$ nAChR, в отношении мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, например, M1, и/или 5-HT₃ рецептора. Еще одни предпочтительные агонисты $\alpha 7$ -nAChR эффективно проникают через гематоэнцефалический барьер. Предпочтительные агонисты $\alpha 7$ -nAChR должны быть нетоксичными и демонстрировать незначительное количество побочных эффектов. Кроме того, предпочтительный агонист $\alpha 7$ -nAChR должен быть способен существовать в физической форме, которая устойчива, не гигроскопична и легко включаться в состав лекарственного средства.

В одном варианте осуществления, агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой селективный агонист $\alpha 7$ -nAChR, т.е., является селективным в отношении рецептора, содержащего субъединицу $\alpha 7$ -nAChR, поскольку можно было бы ожидать, что такой агонист вызовет меньшее число побочных эффектов, чем не селективный агонист, у получающего лечение индивида. Агонист, являющийся селективным в отношении рецептора, содержащего субъединицу $\alpha 7$ -nAChR, обладает функциональным аффинитетом к такому рецептору в гораздо более высокой степени, например, по меньшей мере 10-кратного различия аффинитета по величине EC_{50} , предпочтительно, по меньшей мере 20-кратного, предпочтительнее, по меньшей мере 50-кратного, по сравнению с любым другим никотиновым ацетилхолиновым рецептором. Для оценки аффинитета агонистов $\alpha 7$ -nAChR по изобретению в отношении других никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, можно применять способ, описанный в заявке на Международный патент WO2001/85727, т.е., для оценки аффинитета в отношении человеческого $\alpha 4\beta 2$ nAChR, и аналогичный

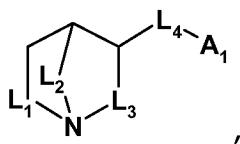
функциональный анализ проводят с использованием линии человеческих эмбриональных почечных клеток, устойчиво экспрессирующих человеческий подтип $\alpha 4\beta 2$, и для оценки активности соединений по изобретению в отношении «ганглионарного подтипа» и «мышечного типа» никотинового рецептора, аналогичные функциональные анализы проводят с использованием линии человеческих эмбриональных почечных клеток, устойчиво экспрессирующих человеческий «ганглионарный подтип», или клеточной линии, эндогенно экспрессирующей человеческий «мышечный тип» никотиновых рецепторов.

В последние 15 лет много усилий было сосредоточено на разработке селективных агонистов $\alpha 7$ nAChR, что привело к открытию многих различных хемотипов, проявляющих указанную селективную активность. Эти усилия резюмированы в обзоре Horenstein et al (Mol Pharmacol, 2008, 74, 1496-1511), в котором описано не менее чем 9 различных семейств агонистов $\alpha 7$ nAChR, у большинства из которых были обнаружены селективные агонисты. Действительно, несколько перспективных лекарственных средств, имеющих агонистический в отношении $\alpha 7$ nAChR тип действия, вступили в преклинические или даже клинические испытания (см. обзор: Broad et al, Drugs of Future, 2007, 32(2), 161-170; Romanelli et al, Expert Opin Ther Patents, 2007, 17(11), 1365-1377). Примерами таких соединений - тоже относящимися к разнообразным хемотипам - являются MEM3454, MEM63908, SSR180711, GTS21, EVP6124, ABT107, ABT126, TC-5619, AZD-6319 и SAR-130479. Другие агонисты $\alpha 7$ nAChR и их применение в качестве фармацевтических средств известны, например, из заявок на Международные патенты WO2001/85727, WO2004/022556, WO2005/123732, WO2006/005608, WO2007/045478, WO2007/068476 и WO2007/068475.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 1500 дальтон. В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 1000 дальтон. В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 800 дальтон. В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR имеет

максимальную молекулярную массу 500 дальтон.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение формулы (I)

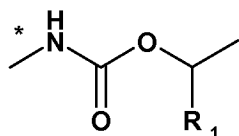


где

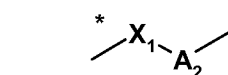
L_1 обозначает $-\text{CH}_2-$; L_2 обозначает $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; и L_3 обозначает $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$; или

L_1 обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; L_2 обозначает $-\text{CH}_2-$; и L_3 обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

L_4 обозначает группу, выбранную из



L4a



L4b

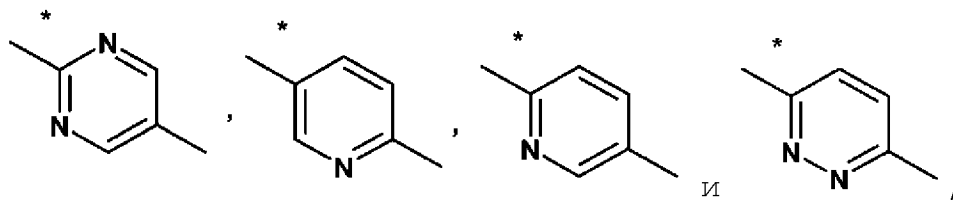
или

где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалькильной составляющей;

R_1 обозначает водород или C_{1-4} алкил;

X_1 обозначает $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$;

группа A_2 выбрана из



где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к X_1 ;

A_1 обозначает от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и причем кольцевая система может быть замещена один или несколько раз R_2 , и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген;

каждая группа R_2 обозначает независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, циано или от трех- до шестичленную моноциклическую кольцевую систему, которая может быть ароматической, насыщенной или частично насыщенной, и которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и причем каждая кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода, и не более чем 2 атома серы, и причем каждая кольцевая система может в свою очередь быть замещена один или несколько раз C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогеном или циано, и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген;

или две группы R_2 на соседних кольцевых атомах образуют C_{3-4} алкиленовую группу, где 1-2 атома углерода могут быть замещены X_2 , и где C_{3-4} алкиленовая группа может быть замещена одной или несколькими группами R_3 ;

каждая группа X_2 независимо обозначает $-O-$ или $-N(R_4)-$;

каждая группа R_4 независимо обозначает водород или C_{1-6} алкил; и

каждая группа R_3 независимо обозначает галоген или C_{1-6} алкил;

в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

Пока нет иных указаний, выражения, используемые в настоящем изобретении, имеют следующее значение:

«Алкил» представляет прямоцепочечную или разветвленноцепочечную алкильную группу, например, метил, этил, н- или изопропил, н-, изо-, втор- или трет-бутил, н-пентил, н-гексил; C_{1-6} алкил предпочтительно представляет прямоцепочечный или разветвленноцепочечный C_{1-4} алкил при особом предпочтении, отданном метилу, этилу, н-пропилу, изопропилу и трет-бутилу.

Каждая алкильная часть «алкокси», «галогеналкила» и т.д. должна иметь такое же значение, как описано в указанном выше определении «алкила», в частности, в отношении линейности и предпочтительного размера.

Заместитель, замещенный «один или несколько раз»,

например, как определено для A_1 , предпочтительно замещен одним-тремя заместителями. Галоген представляет собой в целом фтор, хлор, бром или йод; предпочтительно, фтор, хлор или бром. Галогеналкильные группы предпочтительно имеют длину цепи от 1 до 4 атомов углерода и представляют собой, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, пentaфторэтил, 1,1-дифтор-2,2,2-трихлорэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1,2,2-тетрафторэтил, 2,2,3,3-тетрафторпропил, 2,2,3,3,3-пentaфторпропил или 2,2,3,4,4,4-гексафторбутил; предпочтительно, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHF-CH_3$, $-CF_2CH_3$ или $-CH_2CF_3$.

В контексте изобретения, определения «две группы R_2 на соседних кольцевых атомах образуют C_{3-4} алкиленовую группу, где 1-2 атома углерода могут быть замещены X_2 » или «две группы R_5 на соседних кольцевых атомах образуют C_{3-4} алкиленовую группу, где 1-2 атома углерода могут быть замещены X_3 » охватывают $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$ и $-CH_2-CH_2-NH-$. Примером замещенной группы является $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-$.

В контексте изобретения определение A_1 или A_3 как «от пяти- до десятичленной моноциклической или конденсированной полициклической ароматической кольцевой системы» охватывает C_6 - или C_{10} -ароматическую углеводородную группу или от пяти- до десятичленную гетероциклическую ароматическую кольцевую систему. «Полициклическая» означает предпочтительно бициклическую.

В контексте изобретения определение R_2 как «от трех- до шестичленной моноциклической кольцевой системы» охватывает C_6 -ароматическую углеводородную группу, от пяти- до шестичленную гетероциклическую ароматическую кольцевую систему и от трех- до шестичленную моноциклическую алифатическую или гетероциклическую кольцевую систему.

C_6 - или C_{10} -ароматическая углеводородная группа представляет собой обычно фенил или нафтил, в частности, фенил.

Предпочтительно, но также в зависимости от определения заместителя, «от пяти- до десятичленные гетероциклические

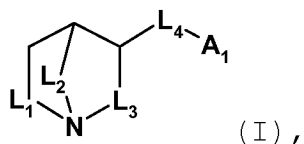
ароматические кольцевые системы» состоят из 5–10 кольцевых атомов, из которых 1–3 кольцевых атома представляют собой гетероатомы. Такие гетероциклические ароматические кольцевые системы могут присутствовать в виде одиночной кольцевой системы или в виде бициклических или трициклических кольцевых систем; предпочтительно, в виде одиночных кольцевых систем или в виде бенз-аннелированных кольцевых систем. Бициклические или трициклические кольцевые системы могут быть образованы аннелированием двух или более колец или мостиковым атомом, например, кислорода, серы, азота. Примерами гетероциклических кольцевых систем являются: имидазо[2,1-*b*]тиазол, пиррол, пирролин, пирролидин, пиразол, пиразолин, пиразолидин, имидазол, имидазолин, имидазолидин, триазол, триазолин, триазолидин, тетразол, фуран, дигидрофуран, тетрагидрофуран, фуразан (оксадиазол), диоксолан, тиофен, дигидротиофен, тетрагидротиофен, оксазол, оксазолин, оксазолидин, изоксазол, изоксазолин, изоксазолидин, тиазол, тиазолин, тиазолидин, изотиазол, изотиазолин, изотиазолидин, тиадиазол, тиадиазолин, тиазолидин, пиридин, пиперидин, пиридазин, пиразин, пиперазин, триазин, пиран, тетрагидропиран, тиопиран, тетрагидротиопиран, оксазин, тиазин, диоксин, морфолин, пурин, птеридин и соответствующие бенз-аннелированные гетероциклы, например, индол, изоиндол, кумарин, изохинолин, хинолин и тому подобные. Предпочтительными гетероциклами являются: имидазо[2,1-*b*]тиазол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, триазол, пиррол, фуран, тетрагидрофуран, пиридин, пиримидин, имидазол или пиразол.

В контексте изобретения, от трех- до шестичленных моноциклических алифатических кольцевых систем представляют собой обычно циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

За счет асимметрического атома (атомов) углерода, который может присутствовать в соединениях формулы (I) и соединения формулы (II), соединения могут существовать в оптически активной форме или в форме смесей оптических изомеров, например, в форме рацемических смесей или диастереомерных смесей. Все оптические изомеры и их смеси, включая рацемические

смеси, являются частью настоящего изобретения.

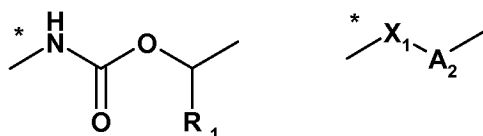
В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение формулы (I)



где

L_1 обозначает $-\text{CH}_2-$; L_2 обозначает $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; и L_3 обозначает $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

L_4 обозначает группу, выбранную из



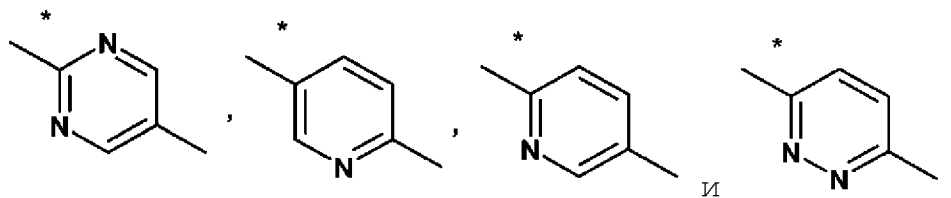
L4a или **L4b**,

где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалькильной составляющей;

R_1 обозначает водород или C_{1-4} алкил;

X_1 обозначает $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$;

группа A_2 выбрана из

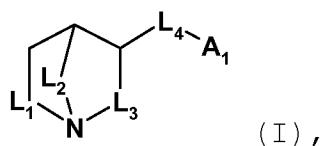


где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к X_1 ;

A_1 обозначает от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и причем кольцевая система может быть замещена один или несколько раз R_2 , и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген;

каждая группа R_2 обозначает независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси или галоген.

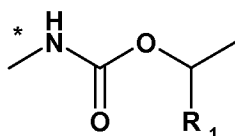
В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение формулы (I)



где

L_1 обозначает $-\text{CH}_2-$; L_2 обозначает $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; и L_3 обозначает $-\text{CH}_2-$;

L_4 обозначает



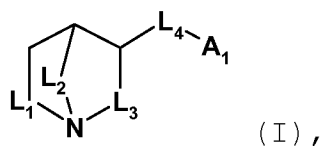
где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалкильной составляющей;

R_1 обозначает водород или C_{1-4} алкил;

A_1 обозначает от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и причем кольцевая система может быть замещена один или несколько раз R_2 , и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген; и

каждая группа R_2 обозначает независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси или галоген.

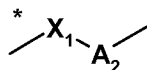
В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение формулы (I)



где

L_1 обозначает $-\text{CH}_2-$; L_2 обозначает $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; и L_3 обозначает $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

L₄ обозначает

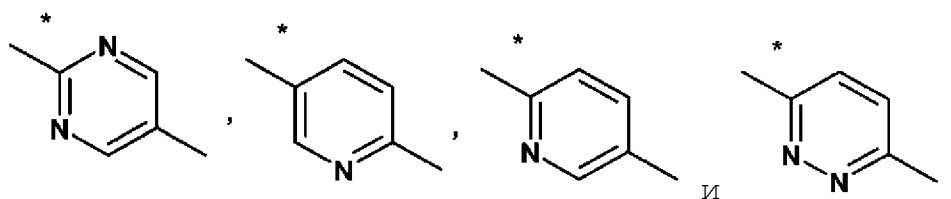


L4b ,

где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалильной составляющей;

группа X₁ обозначает -O- или -NH-;

группа A₂ выбрана из

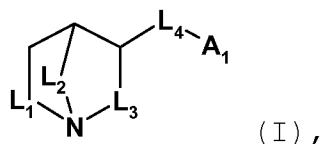


где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к X₁;

A₁ обозначает от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и где кольцевая система может быть замещена один или несколько раз R₂, и где заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген; и

каждая группа R₂ обозначает независимо C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси или галоген.

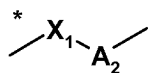
В одном варианте осуществления агонист α7-nAChR представляет собой соединение формулы (I)



где

L₁ обозначает -CH₂-CH₂-; L₂ обозначает -CH₂-; и L₃ обозначает -CH₂-CH₂;

L₄ обозначает

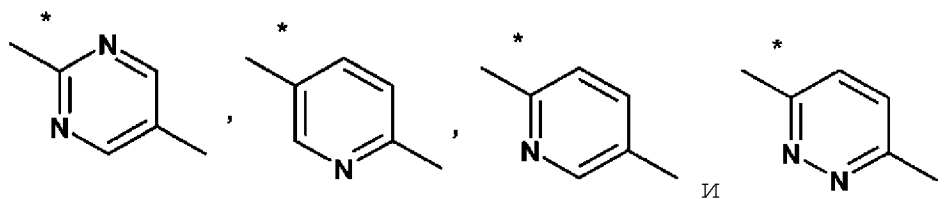


L4b ,

где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалильной составляющей;

группа X_1 обозначает $-O-$ или $-NH-$;

группа A_2 выбрана из



где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к X_1 ;

A_1 обозначает от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и где кольцевая система может быть замещена один или несколько раз R_2 , и где заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген; и

каждая группа R_2 обозначает независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси или галоген.

В одном варианте осуществления, агонист $\alpha 7-nAChR$ представляет собой соединение, выбранное из группы P1; Группа P1 представляет собой группу, состоящую из

A-1: Сложный (S)-1-(2-фторфенил)этиловый эфир (S)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)карбаминовой кислоты;

A-2: Сложный (R)-1-(2-хлорфенил)этиловый эфир (R)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)карбаминовой кислоты;

A-3: Сложный (S)-1-фенилэтиловый эфир (S)-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)карбаминовой кислоты;

B-1: (R)-3-(5-фенилпиримидин-2-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-2: (R)-3-(5-п-толилпиримидин-2-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-3: (R)-3-(5-(2-фтор-4-метилфенил)пиримидин-2-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-4: (R)-3-(5-(3,4-диметилфенил)пиримидин-2-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-5: (R)-3-(6-п-толилпиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-6: (R)-3-(6-фенилпиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-7: (R)-3-(6-(3,4-диметилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-8: (R)-3-[6-(2-фтор-4-метилфенил)пиридазин-3-илокси]-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-9: (R)-3-[6-(4,5-диметил-2-фторфенил)пиридазин-3-илокси]-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-10: (R)-3-[6-(3,4-диметилфенил)пиридазин-3-илокси]-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-11: (R)-3-[6-(4-метилфенил)пиридазин-3-илокси]-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-12: (R)-3-[6-(2,5-дифтор-4-метилфенил)пиридазин-3-илокси]-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-13: (2S,3R)-3-[6-(1H-индол-5-ил)пиридазин-3-илокси]-2-метил-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-14: (2R,3S)-3-[6-(1H-индол-5-ил)пиридазин-3-илокси]-2-метил-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-15: (2S,3R)-3-[5-(1H-индол-5-ил)пиримидин-2-илокси]-2-метил-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-16: (2R,3S)-3-[5-(1H-индол-5-ил)пиримидин-2-илокси]-2-метил-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-17: 3-[6-(1H-индол-5-ил)пиридин-3-илокси]-2-метил-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-18: (2S,3R)-2-метил-3-[6-(5-метилтиофен-2-ил)пиридазин-3-илокси]-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-19: 3-[6-(2,3-диметил-1H-индол-5-ил)пиридазин-3-илокси]-2-метил-1-азабицикло[2.2.2]октан;

В-20: транс-2-метил-1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) - (6-фенилпиридин-3-ил) амин;

В-21: транс- [6- (1Н-индол-5-ил) пиридин-3-ил] - (2-метил-1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) амин;

С-1: (4S, 5R) -4- [5- (1Н-индол-5-ил) пиримидин-2-илокси] -1-азабицикло [3.3.1] нонан;

С-2: 5- {2- [(4S, 5R) - (1-азабицикло [3.3.1] нон-4-ил) окси] пиримидин-5-ил} -1, 3-дигидроиндол-2-он;

С-3: (4S, 5R) -4- [6- (1Н-индол-5-ил) пиридин-3-илокси] -1-азабицикло [3.3.1] нонан;

С-4: (4S, 5R) -4- [5- (1Н-индол-5-ил) пиридин-2-илокси] -1-азабицикло [3.3.1] нонан;

С-5: (4S, 5R) -4- [6- (1Н-индол-5-ил) пиридазин-3-илокси] -1-азабицикло [3.3.1] нонан;

С-6: 5- {6- [(4S, 5R) - (1-азабицикло [3.3.1] нон-4-ил) окси] пиридазин-3-ил} -1, 3-дигидроиндол-2-он;

С-7: (1-азабицикло [3.3.1] нон-4-ил) - [5- (1Н-индол-5-ил) пиридин-2-ил] амин;

С-8: (1-азабицикло [3.3.1] нон-4-ил) - [5- (1Н-индол-5-ил) пиримидин-2-ил] амин;

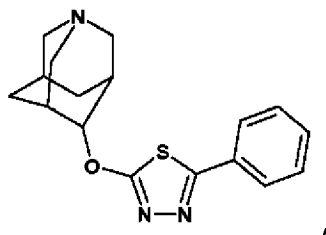
С-9: (1-азабицикло [3.3.1] нон-4-ил) - [6- (1Н-индол-5-ил) пиридин-3-ил] амин;

С-10: (1-азабицикло [3.3.1] нон-4-ил) - [6- (1Н-индол-5-ил) пиридин-3-ил] амин;

С-11: (1-азабицикло [3.3.1] нон-4-ил) - [5- (1Н-индол-4-ил) пиримидин-2-ил] амин;

С-12: (1-азабицикло [3.3.1] нон-4-ил) - [6- (1Н-индол-5-ил) пиридазин-3-ил] амин;

Д-1: 4- (5-фенил-1, 3, 4-тиадиазол-2-илокси) -1-азатрицикло [3.3.1.1^{3,7}] декан, имеющий формулу



Д-1а: (4S) -4- (5-фенил-1, 3, 4-тиадиазол-2-илокси) -1-

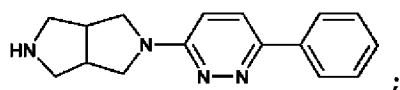
азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан;

D-1b: 4-(6-(1H-индол-5-ил)пиридазин-3-илокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан;

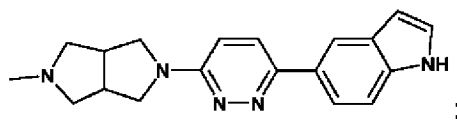
D-1c: 4-(6-(1H-индол-5-ил)пиридин-3-илокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан;

D-1d: 4-(5-(1H-индол-5-ил)пиримидин-2-илокси)-1-азатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан;

D-2: 2-(6-фенилпиридазин-3-ил)октагидропиррол[3,4-с]пиррол, имеющий формулу

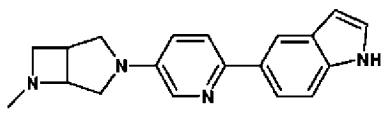


D-3: 5-[6-(5-метилгексагидропиррол[3,4-с]пиррол-2-ил)пиридазин-3-ил]-1H-индол, имеющий формулу



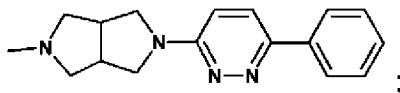
D-3a: 5-[6-(цис-5-метилгексагидропиррол[3,4-с]пиррол-2-ил)пиридазин-3-ил]-1H-индол;

D-4: 5-[5-{6-метил-3,6-дизабицикло[3.2.0]гепт-3-ил}пиридин-2-ил]-1H-индол, имеющий формулу



D-4a: 5-[5-{(1R,5R)-6-метил-3,6-дизабицикло[3.2.0]гепт-3-ил}пиридин-2-ил]-1H-индол;

D-5: 2-Метил-5-(6-фенилпиридазин-3-ил)октагидропиррол[3,4-с]пиррол, имеющий формулу



D-6: 5-{6-[1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]пиридазин-3-ил}-1H-индол;

D-6a: 5-{6-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]пиридазин-3-ил}-1H-индол;

D-7: 5-{6-[1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]пиридазин-3-ил}-1,3-дигидроиндол-2-он;

D-7a: 5-{6-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илокси]пиридазин-3-ил}-1,3-дигидроиндол-2-он;

D-8: N-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид;

D-8a: N-((3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид;

D-8b: N-((3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид;

D-9: N-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-5-(трифторметокси)-1H-индазол-3-карбоксамид;

D-9a: N-((3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-5-(трифторметокси)-1H-индазол-3-карбоксамид;

D-9b: N-((3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-5-(трифторметокси)-1H-индазол-3-карбоксамид;

D-10: N-(2-((3-пиридинил)метил)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)бензофуран-2-карбоксамид;

D-10a: (2S,3R)-N-(2-((3-пиридинил)метил)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)бензофуран-2-карбоксамид;

D-11: N-(2-((3-пиридинил)метил)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-3,5-дифторбензамид;

D-11a: (2S,3R)-N-(2-((3-пиридинил)метил)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-3,5-дифторбензамид;

D-11b: N-(2-((3-пиридинил)метил)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид;

D-11c: (2S,3R)-N-(2-((3-пиридинил)метил)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид;

D-11d: N-(2-((3-пиридинил)метил)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-5-(2-пиридинил)тиофен-2-карбоксамид;

D-11e: (2S,3R)-N-(2-((3-пиридинил)метил)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-5-(2-пиридинил)тиофен-2-карбоксамид;

D-12: 4-(5-метилоксазол[4,5-b]пиридин-2-ил)-1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан;

D-13: [N-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-4-хлорбензамид;

D-14: (1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)амид фтор[2,3-с]пиридин-5-карбоновой кислоты;

D-15: (1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) амид 2,3-дигидробензо [1,4] диоксин-6-карбоновой кислоты;

D-16: (4-пиридин-3-иленил) амид 5-морфолин-4-илпентановой кислоты;

D-17: N-{4-[4-(2,4-диметоксифенил) пиперазин-1-ил] бутил}-4-пиридин-2-илбензамид;

D-18: 1-[6-(4-фторфенил) пиридин-3-ил]-3-(4-пиперидин-1-илбутил) мочевины;

D-19: 7,8,9,10-тетрагидро-6,10-метан-6Н-пиразин-(2,3-h) (3)-бензазепин;

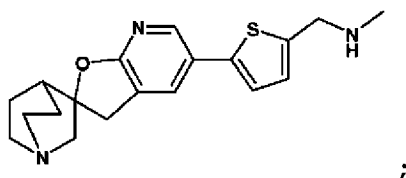
D-20: (2'R)-спиро-[1-азабицикло [2.2.2] октан-3,2' (3'Н)-фтор [2,3-b] пиридин];

D-21: Сложный 4-бромфениловый эфир 1,4-диазабицикло [3.2.2] нонан-4-карбоновой кислоты;

D-22: 3-[1-(2,4-Диметоксифенил) мет-(Е)-илиден]-3,4,5,6-тетрагидро-[2,3'] бипиридилил;

D-23: (1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) амид 7-(2-метоксифенил) бензофуран-2-карбоновой кислоты;

D-24: N-метил-1-{5-[3'Н-спиро [4-азабицикло [2.2.2] октан-2,2'-фтор [2,3-b] пиридин]-5'-ил]-2-тиенил} метанамин, имеющий формулу



D-24a: N-метил-1-{5-[(2R)-3'Н-спиро [4-азабицикло [2.2.2] октан-2,2'-фтор [2,3-b] пиридин]-5'-ил]-2-тиенил} метанамин;

D-24b: N-метил-1-{5-[(2S)-3'Н-спиро [4-азабицикло [2.2.2] октан-2,2'-фтор [2,3-b] пиридин]-5'-ил]-2-тиенил} метанамин;

D-25a: 6-[(Анилинкарбонил)]-N-[(3R)-1-азабицикло [2.2.2] окт-3-ил]-1-бензотиофен-2-карбоксамида;

D-25b: N-[(3R)-1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил]-6-({[(4-хлорфенил) амино] карбонил} амино)-1-бензотиофен-2-карбоксамида;

D-25c: N-[(3R)-1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил]-6-({[(2-

метоксифенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25d: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(4-метоксифенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25e: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(2-фенилэтил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25f: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(3-цианофенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25g: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(3-бромфенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25h: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(2-этоксифенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25i: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(4-(диметиламино) фенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25j: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(2-нитрофенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25k: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(2,6-дифторфенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25l: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(2,4-дихлорфенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25m: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(3-трифторметил) фенил] амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25n: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(3,4,5-триметоксифенил) амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25o: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(4-метокси-3-(трифторметил) фенил] амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25p: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(3-метоксифенил] амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25q: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(3-трифторметоксифенил] амино] карбонил} амино) -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25r: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-({[(3-бутиламино) карбонил] амино} -1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25s: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-{[(циклогексиламино) карбонил]амино}-1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25t: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-[[[(1S)-1-фенилэтил]амино]карбониламино]-1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25u: 7-[(Анилинкарбонил)амино]-N-[(3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-1-бензотиофен-2-карбоксамид;

D-25v: N-[(3R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил]-6-[[[(4-метоксифенил)амино]карбонил]амино]-1-бензофуран-2-карбоксамид;

D-26a: N-[4-(2-Тиенил)фенил]-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид;

D-26b: N-[4'-(Гидроксиметил)-1,1'-бифенил-4-ил]-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид;

D-26c: N-(4'-Фтор-1,1'-бифенил-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид;

D-26d: N-(4'-Метилсульфанил-1,1'-бифенил-4-ил)-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид;

D-26e: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-(4'-фтор-1,1'-бифенил-4-ил)ацетамид;

D-26f: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-(4'-метокси-1,1'-бифенил-4-ил)ацетамид;

D-26g: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-(4'-фтор-1,1'-бифенил-3-ил)ацетамид;

D-26h: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-(3'-нитро-1,1'-бифенил-4-ил)ацетамид;

D-26i: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-[4'-(гидроксиметил)-1,1'-бифенил-3-ил]ацетамид;

D-26j: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-[4'-(бромметил)-1,1'-бифенил-4-ил]ацетамид;

D-26k: 2-(1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)-N-[2'-(гидроксиметил)-1,1'-бифенил-3-ил]ацетамид;

D-26l: N-[3'(Ацетиламино)-1,1'-бифенил-4-ил]-2-(1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)ацетамид;

D-26m: (3R)-N-[2'-(Гидроксиметил)-1,1'-бифенил-4-ил]-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоксамид;

D-26n: (3R)-N-[4'-(Гидроксиметил)-1,1'-бифенил-4-ил]-1-

азабицикло [2.2.2]октан-3-карбоксамид;

D-26o: (3S)-N-[4'-(Гидроксиметил)-1,1'-бифенил-4-ил]-1-азабицикло [2.2.2]октан-3-карбоксамид;

D-26p: (3R)-N-[4'-(4-Морфолинил)-1,1'-бифенил-4-ил]-1-азабицикло [2.2.2]октан-3-карбоксамид;

D-26q: (3R)-N-[4'-(Гидроксиметил)-3'-(метокси)-1,1'-бифенил-4-ил]-1-азабицикло [2.2.2]-октан-3-карбоксамид;

D-26r: Метил 4'-{[(3S)-1-азабицикло [2.2.2]окт-3-илкарбонил]амино}-1,1'-бифенил-4-карбоксилат;

D-26s: 4'-{[(3S)-1-Азабицикло [2.2.2]окт-3-илкарбонил]амино}-1,1'-бифенил-4-карбоновая кислота;

D-26t: (3R)-N-[4'-(Гидрокси-1-метилэтил)-1,1'-бифенил-4-ил]-1-азабицикло [2.2.2]-октан-3-карбоксамид;

D-26u: (3R)-N-[4'-(Аминокарбонил)-1,1'-бифенил-4-ил]-1-азабицикло [2.2.2]октан-3-карбоксамид;

D-26v: (3R)-N-[4'-(Гидроксиметил)-3-фтор-1,1'-бифенил-4-ил]-1-азабицикло [2.2.2]октан-3-карбоксамид;

D-26w: (4'-{[(3R)-1-Азабицикло [2.2.2]окт-3-илкарбонил]амино}-1,1'-бифенил-4-ил)метил метилкарбамат;

D-26x: (4'-{[(3R)-1-Азабицикло [2.2.2]окт-3-илкарбонил]амино}-1,1'-бифенил-4-ил)метил изопропилкарбамат;

D-26y: (4'-{[(3R)-1-Азабицикло [2.2.2]окт-3-илкарбонил]амино}-1,1'-бифенил-4-ил)метил этилкарбамат;

D-26z: форма свободного основания соединения, выбранного из примеров №№ 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 и 35 документа WO2003/078431;

D-27a: 2-(1-Азабицикло [2.2.2]окт-3-ил)-N-(7-бром-1-бензотиен-2-ил)ацетамид;

D-27b: 2-(1-Азабицикло [2.2.2]окт-3-ил)-N-(6-бром-1-бензотиен-2-ил)ацетамид;

D-27c: 2-(1-Азабицикло [2.2.2]окт-3-ил)-N-(7-хинолинил)ацетамид;

D-27d: 2-(1-Азабицикло [2.2.2]окт-3-ил)-N-(2-нафтил)ацетамид;

D-27e: 2-(1-Азабицикло [2.2.2]окт-3-ил)-N-(8-нитро-2-нафтил)ацетамид;

- D-28a: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -6-хиолинкарбоксамид;
- D-28b: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-феназинкарбоксамид;
- D-28c: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -7-хиолинкарбоксамид;
- D-28d: N- [(3R) -1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил] -6-хиолинкарбоксамид;
- D-28e: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-этил-7-хиолинкарбоксамид;
- D-28f: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-этил-6-хиолинкарбоксамид;
- D-28g: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-метил-7-хиолинкарбоксамид;
- D-28h: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-метил-6-хиолинкарбоксамид;
- D-28i: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -4-метил-6-хиолинкарбоксамид;
- D-28j: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-пропил-6-хиолинкарбоксамид;
- D-28k: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-этил-4-метил-6-хиолинкарбоксамид;
- D-28l: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-пропил-7-хиолинкарбоксамид;
- D-28m: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-этил-4-метил-7-хиолинкарбоксамид;
- D-28n: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -4- (тетрагидро-2Н-пиран-2-ил) -6-хиолинкарбоксамид;
- D-28o: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -4- (тетрагидро-2Н-пиран-2-ил) -7-хиолинкарбоксамид;
- D-28p: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-фенил-6-хиолинкарбоксамид;
- D-28q: N- (1-Азабицикло [2.2.2] окт-3-ил) -2-фенил-7-хиолинкарбоксамид;
- D-29: (R) -7-хлор-N- (хинуклидин-3-ил) бензо [b] тиофен-2-карбоксамид;

D-30a: 5-{5-[(эндо) -8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси]пиридин-2-ил}-1H-индол;

D-30b: 5-{5-[(экзо) -8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илокси]пиридин-2-ил}-1H-индол;

D-30c: 5-{5-[(эндо) -8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси]пиридин-2-ил}-1H-индол;

D-30d: 5-{5-[(экзо) -8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси]пиридин-2-ил}-1H-индол;

D-30e: 4-{5-[(экзо) -8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси]пиридин-2-ил}-1H-индол; и

D-30f: 5-{6-[(экзо) -8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-илокси]пиридин-3-ил}-1H-индол;

причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения -1, -2 и -3; причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В одном варианте осуществления, агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения В-1, В-2, В-3, В-4, В-5, В-6, В-7, В-8, В-9, В-10, В-11, В-12, В-13, В-14, В-15, В-16, В-17, В-18, В-19, В-20 и В-21; причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В одном варианте агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения С-1, С-2, С-3, С-4, С-5, С-6, С-7, С-8, С-9, С-10, С-11 и С-12; причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы Р2; группа Р2 представляет собой группу, состоящую из соединений -1, -2, -3, В-1, В-2, В-3, В-4, В-5, В-6, В-7, В-8, В-9, В-10, В-11, В-12, В-13, В-14, В-15, В-16, В-17, В-18, В-19, В-20, В-21, С-1,

C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, D-1, D-1a, D-1b, D-1c, D-1d, D-2, D-3, D-3a, D-4, D-4a, D-8, D-8a, D-8b, D-9, D-9a, D-9b, D-10, D-10a, D-11, D-11a, D-11b, D-11c, D-11d, D-11e, D-12, D-19, D-22, D-24, D-24a, D-24b, D-25a, D-25b, D-25c, D-25d, D-25e, D-25f, D-25g, D-25h, D-25i, D-25j, D-25k, D-25l, D-25m, D-25n, D-25o, D-25p, D-25q, D-25r, D-25s, D-25t, D-25u, D-25v, D-28a, D-28b, D-28c, D-28d, D-28e, D-28f, D-28g, D-28h, D-28i, D-28j, D-28k, D-28l, D-28m, D-28n, D-28o, D-28p, D-28q, D-29, D-30a, D-30b, D-30c, D-30d, D-30e и D-30f; причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В одном варианте осуществления, агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы P3; группа P3 представляет собой группу, состоящую из соединений -1, -2, -3, B-1, B-2, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, B-8, B-9, B-10, B-11, B-12, B-13, B-14, B-15, B-16, B-17, B-18, B-19, B-20, B-21, C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, D-1, D-1a, D-1b, D-1c, D-1d, D-2, D-3, D-3a, D-4, D-4a, D-8, D-8a, D-8b, D-9, D-9a, D-9b, D-10, D-10a, D-11, D-11a, D-12, D-19, D-22, D-24, D-24a, D-24b, D-29, D-30a, D-30b, D-30c, D-30d, D-30e и D-30f; причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В одном варианте осуществления агонист $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы P4; группа P4 представляет собой группу, состоящую из соединений -1, B-5, B-8, B-12, B-13, C-5, C-6 и C-8; причем каждое из указанных соединений представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

Соединения формулы (I) (например соединения с -1 по -3, с B-1 по B-21 и с C-1 по C-12) и их получение известны из документов WO2001/85727, WO2004/022556, WO2005/123732, WO2006/005608, WO2007/045478, WO2007/068476 и WO2007/068475, или могут быть получены аналогично указанным ссылкам. Соединения D-1 и D-1a могут быть получены в соответствии с документом WO2008/058096.

Соединения D-2, D-3, D-3a, D-4, D-4a и D-5 (-582941) могут быть получены в соответствии с документом WO2005/028477. Соединения D-6, D-6a, D-7 и E7a могут быть получены в соответствии с документом WO2006/065233 и/или WO2007/018738. Соединения D-8, D-8a, D-8b, D-9, D-9a и D-9b могут быть получены в соответствии с документом WO2004/029050 и/или WO2010/043515.

Соединения D-10 и D-10a могут быть получены в соответствии с документом WO2004/076449 и/или WO2009/018505. Соединения D-11, с D-11a по D-11e могут быть получены в соответствии с документом WO2004/076449 и/или WO2010/085724 и/или WO2010/056622. Соединение D-12 (CP-810123) и соединение D-19 (варениклин) описаны в публикации O'Donnell et al, J Med Chem, 2010, 53, 1222-1237. Соединения D-13 (PNU-282987), D-14 (PHA543613), D-21 (SSR-180771) и D-23 (ABBF) описаны в публикации Horenstein et al, Mol Pharmacol, 2008, 74, 1496-1511. Соединения D-15 (PHA568487), D-16 (WAY-317538), D-17 (WAY-264620), D-20 (AZD-0328) и D-22 (GTS-21) описаны в публикации Haydar et al, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 144-152. Соединение D-18 (WYE-103914) описано в публикации Ghiron et al, J Med Chem, 2010, 53, 4379-4389. Соединения D-24, D-24a и D-24b описаны в документе WO2007/133155 и/или WO2009/066107. Соединения с D-25a по D-25v описаны в документе WO2004/013136. Соединения с D-26a по D-26z описаны в документе WO2003/078431. Соединения с D-27a до D-27e описаны в документе WO2003/078430. Соединения с D-28a по D-28q описаны в документе WO2003/043991.

Соединение D-29 описано в документе WO2003/055878. Соединения с D-30a по D-30f описаны в документе WO2007/137030.

Положительные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ -nAChR с низкой молекулярной массой:

В одном варианте осуществления, применяемый активатор $\alpha 7$ -nAChR представляет собой положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR.

Используемый в настоящем описании термин «положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR» обозначает соединение,

которое связывается с рецептором, содержащим субъединицу $\alpha 7$ -nAChR *in vivo* и *in vitro* и потенцирует активацию рецептора, когда связывается его физиологический лиганд (т.е., ацетилхолин). Потенцирование может быть измерено способом, описанным в документе WO2001/85727, т.е., функциональным анализом аффинитета в гомомерном $\alpha 7$ -nAChR, проводимым с линией крысиных гипоталамических клеток, устойчиво экспрессирующей $\alpha 7$ -nAChR. В качестве показателя используется входящий ток кальция после стимуляции рецептора, по сравнению с одним связыванием ацетилхолином. «Положительные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ -nAChR» в соответствии с изобретением обычно вызывают входящий ток кальция, составляющий по меньшей мере 200% максимального входящего потока, вызванного ацетилхолином, при величине EC_{50} по меньшей мере 5000 нМ; предпочтительные положительные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ -nAChR вызывают входящий ток кальция, составляющий по меньшей мере 300% максимального входящего потока, вызванного ацетилхолином, при величине EC_{50} по меньшей мере 1000 нМ; более предпочтительные агонисты вызывают входящий ток кальция, составляющий по меньшей мере 400% максимального входящего тока, вызванного эфедрином, при величине EC_{50} по меньшей мере 500 нМ.

В частности, предпочтительные положительные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ -nAChR должны хорошо всасываться из желудочно-кишечного тракта, должны быть достаточно метаболически устойчивыми и обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами.

Дополнительные предпочтительные положительные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ -nAChR активно связываются *in-vivo* с $\alpha 7$ -nAChRs, в то же время проявляя небольшой аффинитет в отношении других рецепторов, в частности, в отношении других nAChRs, например, $\alpha 4\beta 2$ nAChR, в отношении мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, например, рецепторов M1 и/или 5-HT₃. Дополнительные предпочтительные положительные аллостерические модуляторы $\alpha 7$ -nAChR эффективно проходят через гематоэнцефалический барьер.

Предпочтительные положительные аллостерические модуляторы

$\alpha 7$ -nAChR должны быть нетоксичными и демонстрировать небольшое число побочных эффектов.

Кроме того, предпочтительный положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR должен быть способен существовать в физической форме, которая является устойчивой, не гигроскопичной и легко включаться в состав лекарственных препаратов.

В одном варианте осуществления, положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR представляет собой селективный положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR, т.е. избирателен в отношении рецептора, содержащего субъединицу $\alpha 7$ -nAChR, поскольку следовало бы ожидать, что такой положительный аллостерический модулятор вызовет у получающего лечение индивида меньшее число побочных эффектов, чем не селективный положительный аллостерический модулятор. Положительный аллостерический модулятор, являющийся селективным в отношении рецептора, содержащего субъединицу $\alpha 7$ -nAChR, обладает гораздо более высокой степенью функционального аффинитета к такому рецептору, например, имеет в 10 раз больший аффинитет по величине EC_{50} , предпочтительно, по меньшей мере в 20 раз, предпочтительнее, по меньшей мере в 50 раз больший аффинитет, по сравнению с любым другим никотиновым ацетилхолиновым рецептором. Для оценки аффинитета положительного аллостерического модулятора $\alpha 7$ -nAChR по изобретению к другим никотиновым ацетилхолиновым рецепторам можно использовать способ, описанный в заявке на Международный патент WO2001/85727, т.е., для оценки аффинитета к человеческому нейронному $\alpha 4\beta 2$ nAChR, проводят аналогичный функциональный анализ с использованием линии человеческих эмбриональных почечных клеток, устойчиво экспрессирующих человеческий подтип $\alpha 4\beta 2$ и для оценки активности соединений по изобретению в отношении «ганглионарного подтипа» и «мышечного типа» никотинового рецептора, аналогичные функциональные анализы проводят с использованием линии человеческих эмбриональных почечных клеток, устойчиво экспрессирующих человеческий «ганглионарный подтип» или линии клеток, эндогенно

экспрессирующих человеческий «мышечный тип» никотиновых рецепторов.

В последние 12 лет много усилий было сосредоточено на разработке селективных положительных аллостерических модуляторов $\alpha 7$ -nAChR, что привело к открытию множества различных хемотипов, проявляющих указанную селективную активность. Эти усилия резюмированы в обзоре Haydar et al (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 144-152), в котором описаны 11 соединений, действующих в качестве положительных аллостерических модуляторов $\alpha 7$ -nAChR, относящихся к семи различным химическим семействам; т.е., XY-4083; PNU-120596, PNA-758454 и NS-1738; PNA-709829; SB-206553; LY-2087101, LY-1078733 и LY-2087133; соединение 26; и A-867744 (обозначения соединений, взятые из публикации Haydar et al). Все указанные 11 соединений, описанные в публикации Haydar et al, включены в настоящее описание путем ссылки. В действительности, по меньшей мере на одно перспективное лекарственное средство, обладающее типом действия положительного аллостерического модулятора $\alpha 7$ -nAChR, получено разрешение Администрации по пищевым продуктам и лекарственным средствам США на проведение клинических испытаний (т.е., XY-4083).

В одном варианте осуществления положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 1500 дальтон. В одном варианте осуществления положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 1000 дальтон. В одном варианте осуществления положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 800 дальтон. В одном варианте осуществления положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR имеет максимальную молекулярную массу 500 дальтон. В одном варианте осуществления положительный аллостерический модулятор $\alpha 7$ -nAChR представляет собой соединение, выбранное из группы P5; группа P5 представляет собой группу, состоящую из соединений

E-1: (Z)-N-(4-Хлорфенил)-3-(4-хлорфениламино)-2-(3-

метилизоксазол-5-ил) акриламид (XY-4083);

Е-2: 1-(5-Хлор-2,4-диметоксифенил)-3-(5-метилизоксазол-3-ил) мочеви́на (PNU-120596);

Е-3: 1-(5-Фтор-2,4-диметоксифенил)-3-(5-трифторметилизоксазол-3-ил) мочеви́на (PNA-758454);

Е-4: 1-(5-Хлор-2-гидроксифенил)-3-(2-хлор-5-трифторметилфенил) мочеви́на (NS-1738);

Е-5: 4-(4-Хлорфенил)-2-(4-метоксифенил)-5-метил-2Н-пирозол-3-иламин (PNA-709829);

Е-6: Пиридин-3-иламид 5-метил-3,5-дигидро-2Н-пиррол[2,3-f]индол-1-карбоновой кислоты (SB-206553);

Е-7: [2-(4-Фторфениламино)-4-метилтиазол-5-ил] тиофен-3-илметанон (LY-2087101);

Е-8: [2-(4-Фторфениламино)-4-метилтиазол-5-ил]-п-толилметанон (LY-1078733);

Е-9: Бензо[1,3]диоксол-5-ил-[2-(4-фторфениламино)-4-метилтиазол-5-ил]метанон (LY-2087133);

Е-10: Амид 4-нафталин-1-ил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-8-сульфо́новой кислоты и

Е-11: 4-[5-(4-Хлорфенил)-2-метил-3-пропионилпиррол-1-ил]бензолсульфонамид (A-867744); причем указанное соединение представлено в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

В еще одном варианте осуществления описанные выше композиции, содержащие активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств у группы пациентов, отобранной в соответствии с описанными здесь способами, содержит второе средство, улучшающее когнитивную функцию, или терапевтическое соединение, такое как обычное антипсихотическое средство или атипичное антипсихотическое средство.

В одном варианте осуществления изобретение предоставляет способы прогнозирования способности индивида, например, человека к ответу на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на основании присутствия или

отсутствия определенных генетических маркеров у подлежащего лечению индивида. Используемый в настоящем описании термин «прогнозирование способности индивида к ответу на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов» предназначен для ссылки на способность оценки вероятности того, что лечение индивида активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов будет (например, обеспечит измеряемое благоприятное воздействие) или не будет клинически эффективным у индивида. В частности, такая способность оценить вероятность того, будет ли или не будет лечение клинически эффективным, обычно реализуется перед началом лечения индивида активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Однако также возможно, что такая способность оценить вероятность того, будет ли или не будет лечение клинически эффективным, может реализоваться после начала лечения, но перед тем как у индивида наблюдался показатель клинической эффективности (например, показатель измеряемого благоприятного эффекта лечения).

Способ включает стадии: I) получения генотипа индивида в генетическом локусе гена *CHRNA5* и/или гена *CHRNA3*; II) идентификации тех индивидов стадии I), которые являются носителями SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) *CHRNA5* или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs и/или носителями SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35/36) *CHRNA3* или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs, причем гомозиготное присутствие по меньшей мере одного из указанных SNPs *CHRNA5* или SNP гаплотипов является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и причем гомозиготное присутствие SNP rs6495308-T/T (SEQ ID NO: 4) является показателем вероятности того, что индивид не будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготное присутствие генотипа SNP rs6495308-

C/T является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Характеристика SNPs CHRNA5 и/или CHRNA3 или получение информации о генотипе индивида в указанных локусах может осуществляться путем использования любых технологий, хорошо известных в данной области техники. Например, может секвенироваться любая из областей генов. Любой из хорошо известных способов секвенирования одной или обеих нитей гена CHRNA5 и/или CHRNA3 может использоваться в способах по изобретению, такой как способы, описанные, например, в патенте США № 5075216, в публикациях Engelke et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 85, 544-548 и Wong et al. (1987) Nature 330, 384-386; Maxim и Gilbert (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 74:560; или Sanger (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 74:5463. Кроме того, можно использовать любую из разнообразных процедур автоматизированного секвенирования (см., например, публикацию Naeve, C.W et al. (1995) Biotechniques 19:448), включая секвенирование масс спектрометрией (см., например, опубликованную заявку на Международный патент № WO 94/16101; публикации Cohen et al. (1996) Adv. Chromatogr. 36:127-162; и Griffin et al. (1993) Appl. Biochem. Biotechnol. 38:147-159.

Определение присутствия или отсутствия SNPs CHRNA5 и/или CHRNA3 в биологическом образце может осуществляться с использованием любой хорошо известной технологии, такой как полимеразная цепная реакция (ПЦР), реакция амплификации, ПЦР анализ с обратной транскриптазой, анализ конформационного полиморфизма однонитевой ДНК (SSCP), выявление расщепления ошибочного спаривания оснований, гетеродуплексный анализ, саузерн-блот анализ, вестерн-блот анализ, секвенирование ДНК, анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, анализ гаплотипа, серотипирование и их комбинации или субкомбинации. Например, образец мРНК может быть получен у индивида, и

экспрессия мРНК, кодируемых аллелью CHRNA5 и/или CHRNA3 в образце мРНК, может быть выявлена с использованием стандартных технологий молекулярной биологии, таких как ПЦР анализ. Предпочтительным способом ПЦР анализа является полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (RT-PCR). Другие подходящие системы для анализа образца мРНК включают анализ с использованием микрочипа (например, с использованием системы микрочипа Affymetrix's или технологии Illumina's BeadArray Technology). В определенных ситуациях возможен анализ экспрессии характерной маркерной аллели гена CHRNA5 или CHRNA3 на уровне белка с использованием реагента выявления, который выявляет белковый продукт, кодируемый мРНК биомаркера. Например, если доступен реагент в виде антитела, который специфически связывается с маркерным белком CHRNA5 или CHRNA3, а не с другими белками, то такое антитело можно использовать для выявления экспрессии маркерного белка CHRNA5 или CHRNA3 в клеточном образце, полученном у индивида, или препарате, полученном из клеточного образца, используя стандартные технологии на основе антител, известные в данной области техники, такие как анализ FACS (флуоресцентно-активированная клеточная сортировка), ELISA (иммуноферментный анализ) и тому подобные.

Как указано выше, определение присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена CHRNA5 или CHRNA3 может включать, например, анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (RFLPS) основан на изменениях в сайте рестрикционного фермента. Кроме того, специфические для последовательности рибозимы (см., например, патент США № 5498531) могут использоваться для балльной оценки присутствия специфического сайта расщепления рибозима.

Другая технология для определения присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена CHRNA5 или CHRNA3 или SNP, образующего гаплотип с такой характерной аллелью включает гибридизацию сегментов ДНК, которые анализируются (ДНК-мишень) комплементарным, меченым олигонуклеотидным зондом,

как описано, например, в публикации Wallace et al. (1981) *Nucl. Acids Res.* 9, 879-894. Поскольку дуплексы ДНК, содержащие даже одно ошибочное спаривание пары оснований, проявляют высокую термическую нестабильность, дифференциальная температура плавления может использоваться для отличия целевых ДНК, которые в полной мере комплементарны зонду из целевых ДНК, которые отличаются только одним нуклеотидом. Этот способ был адаптирован для выявления присутствия или отсутствия специфического рестрикционного сайта, как описано, например, в патенте США № 4683194. Способ включает использование меченого на конце олигонуклеотидного зонда, простирающегося по сайту рестрикции, который гибридизируется с ДНК-мишенью. Затем гибридизированный дуплекс ДНК инкубируют с рестрикционным ферментом, соответствующим этому сайту. Реформированные рестрикционные сайты расщепляются перевариванием в паре дуплексов между зондом и мишенью использованием рестрикционной эндонуклеазой. Специфический рестрикционный сайт присутствует в ДНК-мишени, если выявляются укороченные молекулы зонда.

Другие способы определения присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена CHRNA5 или CHRNA3 или SNP, образующего гаплотип с такой характерной аллелью, включают способы, в которых используется защита от расщепляющих агентов, для выявления ошибочно спаренных оснований в гетеродуплексах РНК/РНК или РНК/ДНК (как описано, например, в публикации Myers et al. (1985) *Science* 230:1242). В целом, используемая в данной области техники методика «расщепления ошибочного спаривания» начинается получением гетеродуплексов, образованных гибридизацией (меченой) РНК или ДНК, содержащей полиморфную последовательность с потенциально полиморфной РНК или ДНК, полученной из образца. Двухнитевые дуплексы обрабатывают агентом, который расщепляет одонитевые области дуплекса, такие как существующие вследствие ошибочных спариваний пар оснований между контрольными и взятыми в качестве образца нитями. Например, дуплексы РНК/ДНК могут обрабатываться RNазой, а гибриды ДНК/ДНК обрабатываться нуклеазой S1 для ферментативного переваривания ошибочно спаренных областей. В других вариантах

осуществления, дуплексы или ДНК/ДНК, или РНК/ДНК могут обрабатываться гидроксиламином или тетроксидом осмия и пиперидином для переваривания ошибочно спаренных областей. После переваривания ошибочно спаренных областей полученный материал затем отделяют по размеру на денатурирующих полиакриламидных гелях. См., например, публикации Cotton et al. (1988) Proc. Natl Acad Sci USA 85:4397; Saleeba et al. (1992) Methods Enzymol. 217:286-295. В предпочтительном варианте осуществления контрольная ДНК или РНК может метиться для выявления.

В другом варианте осуществления изменения электрофоретической подвижности могут использоваться для определения присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена CHRNA5 или CHRNA3 или SNP, образующего гаплотип с такой характерной аллелью. Например, однонитевой конформационный полиморфизм (SSCP) может использоваться для выявления различий электрофоретической подвижности между различными характерными маркерными аллелями гена CHRNA5 или CHRNA3 или SNP, образующего гаплотип с такой характерной аллелью (как описано, например, в публикациях Orita et al. (1989) Proc Natl. Acad. Sci. USA: 86:276; Cotton (1993) Mutat Res 285:125-144; и Hayashi (1992) Genet Anal Tech Appl 9:73-79). Фрагменты однонитевой ДНК образцов и контрольных нуклеиновых кислот могут денатурироваться и обеспечиваться возможностью ренатурироваться. Вторичная структура однонитевых нуклеиновых кислот варьируется в соответствии с последовательностью; полученное в результате изменение электрофоретической подвижности обеспечивает возможность выявления изменения даже одного основания. Фрагменты ДНК можно метить или выявлять мечеными зондами. Чувствительность анализа можно увеличить использованием РНК (а не ДНК), в которой вторичная структура более чувствительна к изменению последовательности. В предпочтительном варианте осуществления в обсуждаемом способе используется гетеродуплексный анализ для отделения двухнитевых гетеродуплексных молекул на основании изменений электрофоретической подвижности (Keen et al. (1991)

Trends Genet. 7:5).

В еще одном варианте осуществления движение молекулы нуклеиновой кислоты в полиакриламидных гелях, содержащих градиент денатурата, анализируется с использованием денатурирующего градиентного гель-электрофореза (DGGE) (как описано, например, в публикации Myers et al. (1985) Nature 313:495). Когда DGGE используется в качестве способа анализа, то ДНК может модифицироваться для обеспечения того, чтобы она не полностью денатурировалась, например, добавлением GC (гуанин-цитозинового) клампа длиной приблизительно 40 пар оснований, обогащенной GC ДНК с высокой точкой плавления, с использованием ПЦР. В дополнительном варианте осуществления температурный градиент используется вместо денатурирующего градиента для идентификации различий подвижности контроля и образца ДНК (Rosenbaum и Reissner (1987) Biophys Chem 265:12753).

Примеры других технологий для определения присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена CHRNA5 или CHRNA3 или SNP, образующего гаплотип с такой характерной аллелью, включают без ограничения селективную олигонуклеотидную гибридизацию, селективную амплификацию или селективное удлинение праймера. Например, могут быть получены олигонуклеотидные праймеры, в которых полиморфная область размещена в центре, и затем гибридизированы к ДНК-мишени в условиях, которые обеспечивают возможность гибридизации, только если обнаруживается идеальное спаривание (Saiki et al. (1986) Nature 324:163; Saiki et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:6230). Такие аллель-специфические олигонуклеотиды гибридизируются с амплифицированной ПЦР ДНК-мишенью или рядом различных полиморфизмов, когда олигонуклеотиды присоединяются к гибридизирующей мембране и гибридизируются с меченой ДНК-мишенью.

Другой способ определения присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена CHRNA5 или CHRNA3 или SNP, образующего гаплотип с такой характерной аллелью, представляет собой способ удлинения праймера, который состоит из

гибридизации меченого олигонуклеотидного праймера с матричной РНК или ДНК, и затем использовании ДНК-полимеразы и дезоксинуклеозид-трифосфатов для удлинения праймера на 5' конце матрицы. Затем разрушение продукта удлинения меченого праймера производится фракционированием на основании размера, например, электрофорезом через денатурирующий полиакриламидный гель. Этот способ часто используется для сравнения сегментов гомологичной ДНК и для выявления различий вследствие вставки или делеции нуклеотидов. Различия вследствие замещения нуклеотидов не выявляются, поскольку размер представляет собой единственный критерий, используемый для характеристики продукта удлинения праймера. Дополнительными хорошо известными способами генотипирования SNP являются:

Генотипирование динамической аллель-специфической гибридизацией (DASH) (Howell W., Jobs M., Gyllensten U., Brookes A. (1999) Dynamic allele-specific hybridization. A new method for scoring single nucleotide polymorphisms. *Nat Biotechnol.* 17(1):87-8).

Выявление SNP посредством молекулярных маяков (Abravaya K., Huff J., Marshall R., Merchant B., Mullen C, Schneider G., и Robinson J. (2003) Molecular beacons as diagnostic tools: technology and applications. *Clin Chem Lab Med.* 41:468-474).

Микрочипы олигонуклеотидных SNP высокой плотности (Rapley R., Harbron S. (Eds.) (2004) *Molecular Analysis and Genome Discovery*. Chichester. John Wiley & Sons Ltd.).

Флэп-эндонуклеазы (Invader assay for SNP genotyping. *Mutat Res.* 573(1-2):103-10).

В случае, когда SNP локализуется в промоторной области или другой не кодирующей области, оказывающей влияние на частоту экспрессии гена, несущего указанный SNP, может происходить воздействие на уровни мРНК или белка. В такой ситуации присутствие SNP невозможно определить на основании последовательности мРНК или белка указанного соответствующего гена. Однако присутствие такого характерного SNP может быть определено косвенно измерениями уровней мРНК или белка. Следовательно, в другом варианте осуществления изобретения

описанные здесь способы могут включать дополнительную или альтернативную стадию определения уровня мРНК или белка определенного гена или генного продукта в качестве способа косвенного определения присутствия характерного SNP в гене CHRNA5 или CHRNA3. Falvella и соавторы идентифицировали промоторные полиморфизмы и уровни транскрипта гена CHRNA5 (J. Natl. Cancer Inst 2010; 102:1366-1370, Vol. 102, Issue 17, September 8, 2010). В указанной публикации было показано, что частота экспрессии гена CHRNA5, экспрессированного в виде уровней мРНК, белков, несущих гаплотип delTTC (образованный SNPs rs3841324-Del (SEQ ID NO: 6), rs503464-T (SEQ ID NO: 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), составляла 1,82, по сравнению с 0,88 и 1,06 для пациентов, несущих гаплотип InsTGG и InsATC, соответственно. Следовательно, анализ уровней мРНК может использоваться в качестве косвенного анализа для определения присутствия гаплотипа delTTC у указанных пациентов.

Анализ гаплотипа одного или нескольких полиморфных сайтов вокруг характерной маркерной аллели или SNP гена CHRNA5 или CHRNA3 может также использоваться для определения присутствия или отсутствия дополнительных характерных SNPs и может включать, например, использование родословных семей, молекулярных технологий и/или статистических выводов.

Кроме того, любой из хорошо известных способов генотипирования таких SNPs (например, секвенирование ДНК, технологии гибридизации, анализа на основе ПЦР, анализ ПЦР на основе флуоресцентного красителя и гасящего агента (система выявления ПЦР по технологии Taqman), технологии на основе RFLP, однострочной конформационный полиморфизм (SSCP), денатурирующий градиентный гель-электрофорез (DGGE), температурный градиентный гель-электрофорез (TGGE), химическое расщепление ошибочных спариваний (CMC), система на основе гетеродуплексного анализа, методики на основе масс спектроскопии, инвазивный анализ расщепления, секвенирование соотношения полиморфизма (PRS), микрочипы, анализ удлинения по типу катящегося кольца, методики на основе ВЭЖХ, методики на основе DHPLC (денатурирующей ВЭЖХ),

анализы удлинения олигонуклеотидов (OLA), анализа на основе удлинения (ARMS, (амплификации рефрактерной мутационной системы), ALEX (амплификации рефрактерного мутационного линейного удлинения), SBCE (удлинение цепи одиночного основания), анализ молекулярного маяка, технологии «оккупант» (технологии третьей волны), анализ цепной реакции лигазы, методики на основе анализа 5'-нуклеазы, гибридизационный электрофорез через набор капилляров (CAE), пиросеквенирование, анализ усечения белка (PTT), иммуноанализы, анализ гаплотипа и твердофазная гибридизация (дот-блот иммуноанализ, обращенный дот-блот, чипсы) очень хорошо известны в данной области техники и описаны, например, в публикациях Siitari, *Nucleic acid diagnostics market, Technology Review* 125/2002, ISDN 1239-758; Caplin (1999) *Biochemica* 1:5-8; Neville, (2002) *BioTechniques* 32:34-43; Underhill (1997) *Genome Res* 7:996-1005; Oefner (2000) *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 739:345-55, и в заявке на патент США № 20010049586 и могут использоваться в способах по изобретению.

Любой пригодный образец ткани, полученный биопсией или иным образом у индивида, пораженного когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами, может использоваться для определения присутствия или отсутствия характерной маркерной аллели гена CHRNA5 или CHRNA3, или SNP, образующих гаплотип с такой характерной аллелью. Методики или способы получения биоптата у индивида хорошо известны в данной области техники. Выделение субкомпонентов образцов ткани (например, клеток или РНК или ДНК) может осуществляться с использованием хорошо известных в данной области методик, описанных ниже в разделе «Примеры».

Присутствие, в частности, гомозиготное присутствие SNP rs55853698-T/T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G/G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5 или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, является показателем вероятности того, что индивид ответит на описанное здесь лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-T/T (SEQ ID NO: 4) является показателем вероятности

того, что индивид не будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготное присутствие генотипа rs6495308-C/T SNP является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Гомозиготное присутствие SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Следовательно, изобретение также относится к терапевтическому способу улучшения когнитивных способностей у индивида и/или лечения индивидов, страдающих когнитивным нарушением, психотическим и/или нейродегенеративным расстройством, включающему стадии: III) получения генотипа индивида в генетическом локусе гена CHRNA5, как описано выше; IV) идентификации тех индивидов III), которые являются носителями SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5, в частности, тех индивидов, которые являются гомозиготными в отношении указанных вариантов SNP, или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs и/или несущими SNP rs6495308-C/C CHRNA3 или T/C (SEQ ID NO: 3/4) или генотип SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35) или SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs и V) введения терапевтического эффективного количества активатора альфа 7 никотиновых рецепторов тем индивидам, которые идентифицированы на стадии IV). В дополнительном варианте осуществления описанные выше стадии I) и III) дополнительно включают стадии: VI) получения биологического образца у указанного индивида, причем указанный образец выбран из группы, состоящей из крови, происходящего из крови продукта (такого как лейкоцитарная пленка, сыворотка и плазма), лимфы, мочи, слезной жидкости, слюны, спинномозговой жидкости, буккальных мазков, мокроты, волосяных корней, лейкоцитарного образца или образцов ткани или любой их комбинации, и VII) обеспечения контакта биологического образца

стадии VI) с реагентом, способным выявить (как подробно описано выше) (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), или (iii) SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 3 или 4) CHRNA3, или (iv) SNP rs1051730-T или -C (SEQ ID NO: 35 или 36), или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs.

Реагент, агент или устройство, с которым вступает в контакт биологический образец, может представлять собой, например, праймер(ы) ПЦР/секвенирования, нуклеотиды и ферменты, пригодные для амплификации и/или секвенирования и/или меченая SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5 или SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs и/или несущие SNP rs6495308-C/C CHRNA3 или T/C (SEQ ID NO: 3/4) или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35) или SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs, присутствующими в образце, антитело, способное выявлять один из указанных выше SNPs, или SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs, или SNP в таком же дисбалансе связи с указанными SNPs в образце, рестрикционный фермент и/или микрочип.

Термин «терапевтически эффективное количество» в контексте введения используемого здесь терапевтически эффективного количества относится к количеству активного ингредиента (например, активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и/или второго средства, улучшающего когнитивную функцию, как описано здесь), которое при введении индивиду достаточно для обеспечения терапевтического благоприятного действия, например, достаточно для лечения когнитивных нарушений или дисфункций, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, в частности, для улучшения когнитивных способностей индивида. В другом аспекте изобретения, когнитивные нарушения или дисфункции, психотические и/или нейродегенеративные расстройства представляют собой психическое заболевание или приобретенную недостаточность одной или нескольких из функции памяти, решения

проблем, ориентации и/или абстракции, в частности, выраженной в вербальной памяти, исполнительных функциях, внимании и его активном поддержании, беглости речи и скорости движений. В дополнительном варианте осуществления когнитивные нарушения или дисфункции, психотические и/или нейродегенеративные расстройства представляют собой легкое когнитивное нарушение, болезнь Альцгеймера, деменцию при болезни Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, шизофрению, сосудистую деменцию, деменцию при СПИДе, сенильную деменцию, легкое когнитивное нарушение, связанное с возрастом (MCI), связанное с возрастом нарушение памяти, аутизм, деменцию при дегенерации лобной доли, инсульт, дегенеративные расстройства базальных ганглиев, рассеянный склероз, травмы, опухоли мозга, инфекции мозга, гидроцефалию, депрессию, токсические или метаболические расстройства и деменции, вызванные лекарственными средствами.

Введение активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов относится к введению агониста или положительных аллостерических модуляторов альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, в частности, к соединениям с низкой молекулярной массой, выбранным из группы P1. Альтернативно, терапевтический способ улучшения когнитивных способностей индивида и/или лечения индивидов, страдающих когнитивным нарушением, психотическим и/или нейродегенеративным расстройством включает стадию введения агониста альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, представленного формулой (I), или соединения, выбранного из группы P1.

«Фармацевтически приемлемые соли» известны в данной области (например, S.M. Berge, et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19; и "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use", Stahl, RH., Wermuth, C.G., Eds.; Wiley-VCH и VHCA: Zurich, 2002). Термин «фармацевтически приемлемая соль» предназначен для обозначения соли свободной формы, которая является нетоксичной, не является биологически непереносимой или не является иным образом нежелательной. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются те, которые фармакологически эффективны и

пригодны для контакта с тканями пациента без вызова ненужной токсичности, раздражения или аллергической реакции.

В еще одном варианте осуществления в описанных способах лечения может вводиться второе средство улучшения когнитивной функции или терапевтического соединения, полезного для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, таких как обычные антипсихотические или атипичные антипсихотические средства. Предпочтительно применяется комбинация, представляющая собой фармацевтическую композицию или комбинированный фармацевтический препарат. Такую фармацевтическую композицию можно вводить вместе, одну за другой или отдельно в одной стандартной лекарственной форме.

В другом аспекте описанных способов доза активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, подлежащая введению, составляет от примерно 1 мг до примерно 100 мг в день. Альтернативно, подлежащая введению доза составляет от примерно 2 мг до примерно 100 мг, или от примерно 3 мг до примерно 90 мг, или примерно от 4 мг до примерно 80 мг, или от примерно 5 мг до примерно 70 мг, или от примерно 6 мг до примерно 60 мг, или от примерно 7 мг до примерно 50 мг, или от примерно 8 мг до примерно 40 мг, или от примерно 9 мг до примерно 35 мг, или от примерно 10 мг до примерно 30 мг в день, или от примерно 5 мг до примерно 10 мг, или от примерно 10 мг до примерно 15 мг, или от примерно 15 мг до примерно 20 мг, или от примерно 20 мг до примерно 25 мг в день. В одном варианте осуществления указанных аспектов активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой агонист альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Другой вариант осуществления изобретения относится к применению активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, как описано выше, для лечения пациента с когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами или состояния, при котором играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем пациент, являющийся восприимчивым к лечению активатором альфа 7 никотиновых

ацетилхолиновых рецепторов был выбран в соответствии с описанными выше способами. Кроме того, изобретение относится к применению по меньшей мере одного зонда для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), или (iii) SNP rs6495308-C/C CHRNA3 или T/C (SEQ ID NO: 3/4), или (iv) SNP rs1051730-C (SEQ ID NO: 35), или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP в таком же дисбалансе связи с указанными SNPs для определения того, будет ли индивид отвечать на (a) лечение когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств или состояния, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, или (b) улучшения когнитивных способностей активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Специалисту в данной области техники известны способы и технологии конструирования полезных зондов.

В другом аспекте изобретение относится к набору, содержащему по меньшей мере один зонд для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5 или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), или (iii) SNP rs6495308-C/C или T/C (SEQ ID NO: 3/4) CHRNA3, или (iv) SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35), или (v) SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs. Предпочтительно, указанный набор представляет собой набор для диагностики вероятности ответа индивида на лечение когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств или состояния, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, содержащий VIII) средство для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, и/или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), и/или (iii) SNP rs6495308-C/C или T/C (SEQ ID NO: 3/4) CHRNA3, и/или (iv) SNP rs1051730-C (SEQ ID NO: 35), и/или (v) SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs, и IX) инструкции по применению указанного набора.

Дополнительный предмет изобретения относится к применению набора, предпочтительно, описанного выше набора, пригодного для любого из описанных выше способов или видов применения, причем указанный набор содержит по меньшей мере один зонд для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), или (iii) SNP rs6495308-C/C или T/C (SEQ ID NO: 3/4) CHRNA3, или (iv) SNP rs1051730-C (SEQ ID NO: 35), или (v) SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs. В связанном варианте осуществления описанный выше набор содержит олигонуклеотидные зонды.

В другом варианте осуществления описанных выше способов или видов применения гаплотип SNP CHRNA5/CHRNA3 состоит по меньшей мере из двух SNPs, выбранных из группы, включающей rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32), rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36) и rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34). В другом варианте осуществления описанных выше способов или видов применения гаплотип SNP CHRNA5 состоит из характерного SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и по меньшей мере одного дополнительного SNP, выбранного из группы, состоящей из rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31

или 32), rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36) и rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34). В связанном варианте осуществления гаплотип SNP выбран из гаплотипа delTTC и insATC, образованного SNPs rs3841324 (SEQ ID NO: 5 и 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7).

Действительные уровни дозировки активных средств в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться с тем, чтобы получить количество активного средства, которое эффективно для достижения желательного терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и типа введения, без токсического воздействия на пациента. Выбранный уровень дозировки зависит от разнообразных фармакокинетических факторов, включая активность конкретных используемых композиций по настоящему изобретению, или их сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выведения конкретного используемого соединения, длительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, применяемых в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраста, пола, массы тела, тяжести заболевания, общего состояния здоровья и медицинского анамнеза получающего лечение пациента и подобных факторов, хорошо известных в областях медицины.

Введение «терапевтически эффективной дозировки» активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, содержащегося в композициях по изобретению, может привести к уменьшению тяжести патологических симптомов, увеличению частоты и длительности периодов ремиссии или профилактики патологии или потери трудоспособности вследствие поражения заболеванием, т.е., к улучшению когнитивных способностей.

Композиция по настоящему изобретению может вводиться одним или несколькими путями введения с использованием одного или нескольких из разнообразия способов, известных в данной области техники. Как понятно специалисту в данной области техники, путь и/или тип введения будет варьироваться в зависимости от желаемых результатов. Пути введения могут включать

внутривенный, внутримышечный, интрадермальный, внутрибрюшинный, подкожный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, инъекцией или инфузией. Используемая в настоящем описании фраза «парентеральное введение» означает типы введения, отличные от энтерального и топического введения, обычно инъекцией, и включает без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, подболоочечную, внутрикапсулярную, внутриорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и внутригрудинную инъекцию и инфузию. Альтернативно, соединение может вводиться не парентеральным путем, таким как топический, эпидермальный или мукозальный путь введения, например, интраназально, перорально, вагинально, ректально, сублингвально или топически.

Активные соединения могут быть получены с носителями, которые защищают соединение против быстрого высвобождения, такие как препаративная форма контролируемого высвобождения, включая имплантаты, трансдермальные системы и микроинкапсулированные системы доставки. Могут использоваться биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Много способов получения таких препаративных форм запатентованы или в целом известны специалистам в данной области техники. См., например, руководство Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

Предпочтительные терапевтические композиции представляют собой композиции для перорального или трансдермального введения.

Композиция для энтерального или парентерального введения представляет собой, например, стандартную лекарственную форму, такую как покрытая сахаром таблетка, таблетка, капсула, суппозитория или ампула.

Стандартное содержание активных ингредиентов в отдельной дозе не должно само по себе составлять терапевтически эффективное количество, поскольку такое количество может быть достигнуто введением множества единиц дозировки. Композиция в соответствии с изобретением может содержать, например, от примерно 10% до примерно 100%, предпочтительно, от примерно 20% до примерно 60% активных ингредиентов.

Если нет иных указаний, то фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением получают по существу известным способом, например, посредством способов обычного смешивания, гранулирования, покрытия сахаром, растворения или лиофилизации. При получении композиции для пероральной лекарственной формы можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, например, воду, гликоли, масла, спирты, носители, такие как крахмалы, сахара или микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связывающие агенты, разрыхлители и тому подобные. Ввиду легкости их введения, таблетки и капсулы представляют наиболее предпочтительные пероральные стандартные лекарственные формы, и в этом случае очевидно использование твердых фармацевтических носителей.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO.	Название SNP	Последовательность
1	CHRNA5 SNP rs55853698-T	CGGGAGCTGTGGCGCGGAGCGGCCCTCTGCTGCGTCTGCCCTCGT TTTGTC
2	CHRNA5 SNP rs55853698-G	CGGGAGCTGTGGCGCGGAGCGGCCCGCTGCTGCGTCTGCCCTCG TTTTGTC
3	CHRNA3 SNP rs6495308-C	GTAAGTGTCTGATGGCAGGTTTGCTGCTGGGAGAGTAGAGAAGAGGT TTGGG
4	CHRNA3 SNP rs6495308-T	GTAAGTGTCTGATGGCAGGTTTGCTGTTGGGAGAGTAGAGAAGAGGT TTGGG
5	CHRNA5 SNP rs3841324-Ins	GAAGCTCCCGGCGCCTAGCCCCGCCCTATTTCCCTCTGGCCCCGC CCAATCCTCGCCTTGTTCCCTTTGGCC
6	CHRNA5 SNP rs3841324-Del	GAAGCTCCCGGCGCCTAGCCCCGCCCAATCCTCGCCTTGTTCCCTTT GGCC
7	CHRNA5 SNP rs55781567-C	TTGTCTCACGACTCACACTCAGTGCTCCATTCCCCAAGAGTTTCGCGTT CCCC
8	CHRNA5 SNP rs55781567-G	TTGTCTCACGACTCACACTCAGTGCTGCATTCCCCAAGAGTTTCGCGTT CCCC
9	CHRNA5 SNP rs503464-A	ACAGCTCCCGCGGACAGCAGCCTCAGCCTAGCAGCTTCTGGCGG GCTCGG

10	CHRNA5 SNP rs503464-T	ACAGCTCCCGCCGGGACAGCAGCCTCTGCCTAGCAGCTTCTGGCGG GCTCGG
11	CHRNA5 SNP rs56182392-G	GGAGCTTCCACATGCGTCCCGAGCCCGCCAGAAGCTGCTAGGCTGA GGCTGC
12	CHRNA5 SNP rs56182392-A	GGAGCTTCCACATGCGTCCCGAGCCCGCCAGAAGCTGCTAGGCTGA GGCTGC
13	CHRNA5 SNP rs77293642-C	CTGCTAGGCTGAGGCTGCTGTCCCGGCGGGAGCTGTGGCGCGGAG CGCCCC
14	CHRNA5 SNP rs77293642-T	CTGCTAGGCTGAGGCTGCTGTCCCGGTGGGAGCTGTGGCGCGGAGC GGCCCC
15	CHRNA5 SNP rs67624739-Ins	GGAACAAGGCGAGGATTGGGCGGGGCCAGAGGGAAATAGGGGCGG GGCTAGGCGCCGGGAGCTTCCACATGCG
16	CHRNA5 SNP rs67624739- Del	GGAACAAGGCGAGGATTGGGCGGGGCTAGGCGCCGGGAGCTTCCA CATGCG
17	CHRNA5 SNP rs142774214- Ins	GGGCCAAAAGGAACAAGGCGAGGATTGGGCGGGGCCAGAGGG AAATAGGGGCGGGGCTAGGCGCCGGGAGCTT
18	CHRNA5 SNP rs142774214- Del	GGGCCAAAAGGAACAAGGCGAGGATTGGGCGGGGCTAGGCGCCGG GAGCTT
19	CHRNA5 SNP rs60182379-G	GGGGATCGGAGGCGGGGCTATGAATAGACCGGACTGGGCCAAAAGG AACAAG
20	CHRNA5 SNP rs60182379-T	GGGGATCGGAGGCGGGGCTATGAATATACCGGACTGGGCCAAAAGG AACAAG
21	CHRNA5 SNP rs77541452-A	GACAGGGTTGGACCAGAGGCGGGGCGAGGTGGGAAAGGTTGGT GGGGATC
22	CHRNA5 SNP rs77541452-G	GACAGGGTTGGACCAGAGGCGGGGCGGGTGGGAAAGGTTGGT GGGGATC
23	CHRNA5 SNP rs72648882-G	TGTTATCTTAAGGTGTGCAGTGACTAGGCCAAGGACATCCGGTGGTT AGAGA
24	CHRNA5 SNP rs72648882-T	TGTTATCTTAAGGTGTGCAGTGACTATGCCAAGGACATCCGGTGGTTA GAGA
25	CHRNA5 SNP rs144334096-A	AGAGCAGACATCAATGAATAGCTGTTATCTTAAGGTGTGCAGTGACTA GGCC
26	CHRNA5 SNP rs144334096-T	AGAGCAGACATCAATGAATAGCTGTTTTCTTAAGGTGTGCAGTGACTA GGCC
27	CHRNA5 SNP rs114037126-C	AGCAGAGCAGACATCAATGAATAGCTGTTATCTTAAGGTGTGCAGT GACT
28	CHRNA5 SNP rs114037126-T	AGCAGAGCAGACATCAATGAATAGTTGTTATCTTAAGGTGTGCAGT GACT
29	CHRNA5 SNP rs140280786-A	CGGCTCCCTCTGCCACTGAAGTTTAAAGATAATTCGCCTGAATCCCTT CAGC
30	CHRNA5 SNP rs140280786-G	CGGCTCCCTCTGCCACTGAAGTTTAAAGATAATTCGCCTGAATCCCTT CAGC
31	CHRNA5 SNP rs147565924-A	TTCTTTGCAACCAGGTTTAGTTTTTACAGATTTACTAGTCTGGAGGG TGGA
32	CHRNA5 SNP rs147565924-C	TTCTTTGCAACCAGGTTTAGTTTTTCCAGATTTACTAGTCTGGAGGG TGGA
33	CHRNA5 SNP rs115662711-C	TGGCTCCATTGGATGTAATTTACATTCTCCAGCTGTATTTGGACCTAA GAA
34	CHRNA5 SNP rs115662711-T	TGGCTCCATTGGATGTAATTTACATTTTCCAGCTGTATTTGGACCTAA GAA
35	CHRNA3 SNP rs1051730-C	TGGGCCATCATCAAAGCCCCAGGCTACAAACACGACATCAAGTACAA CTGCT
36	CHRNA3 SNP rs1051730-T	TGGGCCATCATCAAAGCCCCAGGCTATAAACACGACATCAAGTACAA CTGCT
37	CHRNA5 SNP rs16969968-G	CTAGAAACACATTGGAAGCTGCGCTCGATTCTATTCGCTACATTACAA GACA
38	CHRNA5 SNP rs16969968-A	CTAGAAACACATTGGAAGCTGCGCTCAATTCTATTCGCTACATTACAA GACA

ПРИМЕРЫ

Общая методология

Для измерения эффекта активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на когнитивные способности пациентов, страдающих шизофренией, применяли адекватный набор тестов когнитивной функции (CogState™) короткой продолжительности (как подробно описано ниже), обеспечивающий

возможность измерений в множественные точки времени в течение периода лечения (Pietrzak, et al 2009; Maruff, et al 2009).

Тест непрерывного парного ассоциативного обучения (CPAL)

Задание CPAL представляет собой обоснованный тест, который оценивает визуальную эпизодическую память (ассоциативное обучение). Этот тест использовали ранее при шизофрении. Перед началом этого задания, инспектор, руководящий проведением теста, зачитывает пациенту полные инструкции из своего сценария. При тесте CPAL участники должны научиться серии ассоциаций между набором трудно словесно характеризуемого образца и его расположением. На фазе презентации задания образец появляется в участке, и требуется, чтобы индивид подтвердил, что он видел образец, прикосновением к участку, в котором он появляется. На этой стадии задания пациент также увидит, что имеются два положения, в которых мишень не появляется (отвлекающие положения). Образцы представляются в случайном порядке. Однако, будучи однажды представленным, образец остается в одном и том же положении в течение всего задания. На фазе обучения задания пациенты должны поместить каждый из восьми образцов в их правильные положения. Они должны это сделать в шесть циклов. В первый цикл один из образцов представляется в центральном положении, и индивиды должны запомнить положение, в котором он был показан. Они указывают положение прикосновением к нему. Если они прикасаются к неправильному положению, то над положением возникает визуальный звуковой сигнал (над положением появляется красный крест и раздается звонок). Затем пациент должен выбрать второе положение. Этот процесс продолжается до тех пор, пока пациент правильно расположит все четыре мишени в их правильные положения. После того как все восемь образцов были правильно расположены, начинается второй цикл. Во втором цикле образцы остаются в тех же положениях, но порядок их представления в центре экрана отличается от порядка в первом цикле (рандомизированного). Процесс помещения каждой мишени в правильное положение продолжается, как это было в первом цикле. Когда завершается второй цикл, такой же процесс повторяется, по

мере того как по ходу циклов уменьшается число ошибок, совершаемых при помещении образцов в их правильные положения. Время введения составляет приблизительно 5 минут у здоровых добровольцев. Следовало ожидать, пациенты, страдающие шизофренией, завершат задание в пределах примерно 12 минут.

Тест NAB-лабиринты

Набор тестов нейропсихологической оценки (NAB®) в лабиринтах измеряет планирование и предвидение – аспекты исполнительной функции, которые часто нарушаются у пациентов с дисфункцией лобной доли. Этот показатель быстро оценивает планирование и организационные способности посредством заданий прослеживания лабиринта, которые, как было обнаружено, традиционно чувствительны к поражениям лобной доли. Тест NAB-лабиринты состоит из семи лабиринтов, которые становятся все более сложными, позволяя инспектору оценивать в баллах лабиринты на основании полноты и времени завершения (NAB Neuropsychological Assessment Battery Mazes Test Kit; 2009, Robert Stern Travis White).

Набор матриц согласованной оценки когнитивной функции (MCCB, Matrics Assessment Inc.)

В рамках инициативы по исследованиям измерения и лечения для улучшения когнитивной функции при шизофрении (MATRICS) было определено, что определенные зоны или домены когнитивной функции необходимо исследовать для определения наличия эффектов лечения при шизофрении. Семь доменов когнитивной функции были идентифицированы на основании того, что они были достоверно нарушены у пациентов с хронической шизофренией. Эти домены включали скорость обработки, внимания/активного поддержания внимания, рабочей памяти, вербального обучения, визуального обучения, аргументации и решения проблем и социального познания.

CPT-IP (Тест непрерывного функционирования – Идентичные пары)

В представленных на экране инструкциях перед заданием задается вопрос: «Карта красная?». Инспектор, наблюдающий за ходом теста, читает полный текст инструкций индивиду по

сценарию инспектора, наблюдающего за ходом теста. Для начала выполнения задания инспектор или индивид должен нажать кнопку «Ввод». Игральная карта представляется в центре экрана. Карта поворачивается на 180 градусов с тем, чтобы оказаться лицевой стороной кверху. Как только это происходит, индивид должен решить, красная карта или нет. Если она красная, то индивид должен нажать клавишу «Да», если она не красная, то он должен нажать клавишу «Нет». Индивиды выполняют тест до тех пор, пока они не достигнут требуемого числа ответов, или до истечения периода проведения теста. Затем на экране представляются инструкции действительного теста. Инспектор, наблюдающий за проведением теста, или индивид должен нажать на кнопку «Ввод» для начала действительного теста. Индивида следует стимулировать работать как можно быстрее и как можно более точно выполнять задание. Например, индивид должен стараться не нажимать клавишу «Да» или «Нет» перед тем как карта повернется лицевой поверхностью кверху. Если они ошибаются, то слышен звук, сигнализирующий об ошибке.

Статистические методы для фармакодинамических анализов

Оценку активности получали по статистическому анализу Площади под кривой «доза-эффект» после введения исследуемого препарата (AUEC) 4-10 на CPAL следующим образом: параметры отдельно анализировали посредством модели линейного смешанного эффекта, скорректированных по период-специфической исходной величине для шкалы, группы лечения, периоду и последовательности в качестве фиксированных эффектов и для пациента в качестве случайного эффекта. Период-специфическую исходную величину для шкалы получали по средним период-специфическим величинам в День -1 и по величине перед введением. Стандартное отклонение (и его 95% CI (доверительный интервал)) между каждыми группами дозы В-5 и плацебо получали из модели. Размер эффекта получали делением величины стандартного отклонения в группе лечения (и его 95% CI) на корень квадратный двукратной рассчитанной дисперсии остаточной ошибки. Активность, определенную в параграфе выше, оценивали по размеру эффекта CPAL.

Пример 1: Структура исследования для идентификации существования субпопуляции пациентов, отвечающих на лечение В-5

При попытке идентификации такой субпопуляции пациентов, которые отвечают на лечение В-5, исследование проводили для изучения связи между генетическими вариантами rs55853698 (SEQ ID NO: 1 и 2) в гене CHRNA5 и эффективностью В-5 в исследовании. В исследовании использовали моно-фумарат В-5 в форме твердых желатиновых капсул, как описано в Примере Е.

Клинические образцы: Геномную ДНК у 29 индивидов экстрагировали из цельной крови в соответствии с инструкциями Gentra Systems, Inc. (Minneapolis, MN).

Анализ генотипирования: В общей сложности 29 образцов ДНК генотипировали на наличие rs55853698 (SEQ ID NO: 1 и 2) в гене CHRNA5. Генотипирование выполняли, используя системы Assays-by-Design (анализы по структуре) и Assays-on-Demand (анализы по требованию) (Applied Biosystems, Foster City, CA) на секвенаторе ABI 7900. При генотипировании использовали 1 нг геномной ДНК в соответствии с инструкциями производителя.

Статистический анализ: Использовали модель смешанного эффекта, включающую последовательность, период и лечение в качестве фиксированных эффектов, исходную величину в качестве ковариата и индивида в качестве случайного эффекта. Размер эффекта определяли по разности рассчитанных средних величин Лечения В-5 – Плацебо, деленных на квадратный корень двукратных рассчитанных величин дисперсии остаточной ошибки. Исходную тяжесть заболевания анализировали ANCOVA (анализом ковариации), скорректированным по возрасту, полу, годам получения образования и курению в анамнезе.

Результаты: У пациентов, которые являются гомозиготными в отношении варианта «Т» SNP rs55853698-T/T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, проявился значимый ответ на В-5 по тесту «визуального обучения и памяти» (CPAL), в сравнении с плацебо (2 мг: $p=0,015$, 15 мг: $p=0,003$ и 100 мг: $p=0,024$). Размер эффекта в трех группах лечения составил соответственно 0,63, 0,80 и 0,58. Напротив, пациенты, не являющиеся гомозиготными в отношении варианта «Т» (G/T) или являющиеся гомозиготными в отношении

варианта «G» (G/G) SNP rs55853698 CHRNA5, не проявили никакого значимого улучшения когнитивной функции (таблица 1). Эти результаты показывают, что генотип «ТТ» SNP rs55853698-Т (SEQ ID NO: 1) CHRNA5 представляет собой прогностический маркер клинического ответа на В-5 у пациентов, страдающих шизофренией.

Таблица 1

Первичная клиническая конечная точка оценки CPAL набора тестов CogState™ по генотипам CHRNA5

Доза (мг) В-5	Генотип rs55853689 TT (n=18)		Генотип rs55853689 GG+GT (n=8)	
	Размер эффекта	Величина Р	Размер эффекта	Величина Р
2	0,626	0,015	–	–
15	0,795	0,003	–0,231	0,561
100	0,578	0,024	–0,158	0,681

Ключевую вторичную клиническую конечную точку набора матриц согласованной оценки когнитивной функции (МССВ) оценивали в отношении эффективности В-5 у субпопуляций, определенных вариантом (rs55853698) CHRNA5. Как резюмировано в таблице 2, пациенты, являющиеся гомозиготными в отношении варианта «Т» SNP rs55853698-Т (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, проявили большее улучшение в отношении «Аргументации и решения проблем» (NAB-Mazes), по сравнению с плацебо. Размер эффекта составил 0,40, 0,50 и 0,32, соответственно, в когортах 2 мг, 15 мг и 100 мг. Кроме того, у пациентов, являющихся гомозиготными в отношении варианта «Т» SNP rs55853698-Т (SEQ ID NO: 1) CHRNA5, также проявилось большее улучшение в отношении «Внимания и активности поддержания внимания» (CPT-IP). Размер эффекта составил 0,47, 0,40 и 0,39, соответственно, в когортах 2 мг, 15 мг и 100 мг. Напротив, у пациентов, не являющихся гомозиготными в отношении варианта «Т» (G/T), или являющихся гомозиготными в отношении варианта «G» (G/G/) SNP rs55853698 CHRNA5, не проявилось никакое значимое улучшение когнитивной функции. Полученные результаты показывают, что генотип «ТТ» SNP rs55853698-Т (SEQ ID NO: 1) CHRNA5 представляет собой

прогностический маркер клинического ответа на В-5 у пациентов, страдающих шизофренией.

Таблица 2

Вторичная клиническая конечная точка МССВ (набора матриц согласованной оценки когнитивной функции) по генотипам CHRNA5 MATRICS: Инициатива Национального Института психического здоровья по исследованию измерения и лечения для улучшения когнитивной функции при шизофрении.

Доза (мг) В-5	Генотип rs55853689 TT (n=18)		Генотип rs55853689 GG+GT (n=8)	
	Лабиринты NAB			
	Размер эффекта	Величина P	Размер эффекта	Величина P
2	0,4	0,102	-0,157	0,706
15	0,5	0,045	-0,109	0,814
100	0,316	0,199	-0,153	0,708
	СРТ-IP			
	Размер эффекта	Величина P	Размер эффекта	Величина P
2	0,465	0,059	-	-
15	0,404	0,105	0,019	0,971
100	0,389	0,116	-0387	0,494

Таблица 3

Оценка с использованием первичной клинической конечной точки CPAI набора тестов CogState™ по генотипам (rs1051730) CHRNA3

Доза (мг) В-5	Генотип rs1051730 CC (n=19)		Генотип rs1051730 CT+TT (n=7)	
	Размер эффекта	Величина P	Размер эффекта	Величина P
2	0,443	0,068	0,565	0,183
15	0,627	0,012	-0,202	0,622
100	0,464	0,057	-0,209	0,606

Таблица 4

Оценка с использованием первичной клинической конечной точки CPAL набора тестов CogState™ по генотипам (rs6495308) CHRNA3

Доза (мг) В-5	Генотип rs6495308 CC+CT (n=15)		Генотип rs6495308 TT (n=11)	
	Размер эффекта	Величина P	Размер эффекта	Величина P
2	0,553	0,048	0,001	0,998
15	0,593	0,034	-0,112	0,749
100	0,342	0,208	-0,154	0,639

В следующем разделе описаны дополнительные аспекты, относящиеся к этой технологии:

Пример А: Получение 5-хлор-2-(4-метилфенил)пиридина:

В атмосфере азота 2,5-дихлорпиридин (40 г, 270 ммоль), 4-метилфенилбороновую кислоту (39 г, 289 ммоль) и дихлорид бистрифенилфосфин-палладия(II) (1,14 г; 1,6 ммоль) суспендировали в воде (258 г)/THF (тетрагидрофуран) (117 г) в течение приблизительно 30 мин при 35-55°C. Раствор трикалия фосфата (143,4 г, 676 ммоль) в воде (143 г) добавляли при 35-55°C в течение приблизительно 60-120 мин и температуру 55°C поддерживали в течение еще приблизительно 30-45 мин. Добавляли еще трикалий фосфат (22,9 г, 108 ммоль) в воде (22,9 г) в течение периода приблизительно 30 мин, и температуру повышали до 55-60°C для завершения реакции в пределах еще приблизительно 2 ч.

Для экстрактивного удаления палладия раствор цистеина (примерно 16 г) в воде (115 г) добавляли к реакционной смеси при 60-55°C. Приблизительно через 1 ч при 55°C двухфазную реакционную смесь просветляли фильтрацией через прокладку вспомогательного фильтра клеточного осадка (2-5 г), и смесь THF/воды (110 г/75 г) использовали для споласкивания. Слои объединенных фильтратов разделяли при 25°C, и водный слой, содержащий соль, экстрагировали THF (1x57 г). Объединенные слои THF разбавляли 94% этанолом (195 г) и концентрировали

перегонкой под пониженным давлением (300–200 мбар) при температуре в кожухе 45°C для удаления основного количества THF (175–250 г). К остающемуся раствору продукта добавляли дополнительный этанол (97 г) и при 45–55°C постепенно добавляли воду (565 г) в течение периода приблизительно 60 мин для вызова и поддержания кристаллизации. Через 30 мин температуру снижали приблизительно до 20°C приблизительно через 90–120 мин, и еще через час при этой температуре твердые вещества собирали фильтрацией, промывали этанолом/водой 1:2 и сушили под пониженным давлением для выхода 5-хлор-2-(4-метилфенил)пиридина (52,5 г; 95% теории; чистота >95%; Pd <25 м.д.).

Пример В: Получение (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана в свободной форме и в форме фумарата

Пример В1: Образование свободной формы:

В атмосфере азота к 3R-хинуклидинолу (43,8 г, 0,34 моль) в DMSO (диметилсульфоксиде) (792 г) добавляли приблизительно 20% раствор в THF трет-бутоксиды калия (210 г, 0,375 моль), и приблизительно при 40–45°C под пониженным давлением отгоняли растворитель THF. Температуру реакционной смеси повышали до 90°C, и постепенно добавляли твердый 5-хлор-2-(4-метилфенил)пиридин (61,2 г, 0,30 моль) по меньшей мере 4 порциями. Температуру дополнительно повышали до приблизительно 100–105°C, и по меньшей мере еще через 3 часа при этой температуре реакция на (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан была завершена.

К реакционной смеси добавляли воду (150 г) при 60–25°C, и температуру постепенно снижали приблизительно до 20°C приблизительно за 60 мин, и добавляли дополнительную воду (210 г). По меньшей мере еще через дополнительных 2 часа при этой температуре мелкие твердые вещества собирали фильтрацией, промывали последовательно DMSO/водой (приблизительно 322 г; смесь 2:1), водой (500 г) и водой/этанолом (приблизительно 500 г; смесь 9:1) и сушили при 60°C под пониженным давлением для

выхода (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (56,3 г, 63% теории).

Пример В2: Образование формы в виде fumarata:

К прозрачному раствору (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (39,6 г; 0,135 моль) и fumarовой кислоты (16,4 г, 0,141 моль) в этаноле (330 г)/воде (21 г) при 65°C добавляли трет-бутилметилэфир (142,5 г) и реакционную смесь охлаждали до 23°C приблизительно за 60 мин. Дополнительно добавляли трет-бутилметилэфир (170,6 г). По меньшей мере еще через 2 часа твердые вещества собирали фильтрацией, промывали этанолом/трет-бутилметилэфиром (153 г; смесь 1:1) и сушили при 55-60°C под пониженным давлением для выхода гидроfumarата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (43,8 г, 79% теории).

Пример С: Получение (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана в свободной форме и в форме fumarata. Пример С1: Образование свободной формы:

В атмосфере азота к 3R-хинуклидинолу (41,4 г, 0,325 моль) в DMSO (320 г) добавляли раствор 5-хлор-2-(4-метилфенил)пиридин (51 г, 0,250 моль) в толуоле (201 г). Температуру постепенно повышали приблизительно до 100-105°C при удалении остаточной воды, если она имелась, кипячением в сосуде с обратным холодильником под пониженным давлением у водной ловушки в течение примерно 45 мин. В течение периода приблизительно 90 мин непрерывно добавляли приблизительно 20% раствор в THF трет-бутоксид калия (158,8 г, 0,283 моль) при постоянной отгонке растворителя THF. Еще через 2-5 часов приблизительно при 100-105°C реакция на (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октан была завершена.

Воду (293 г) добавляли к реакционной смеси при 60-25°C. Слои разделяли, и толуоловый слой промывали водой (2×42 г). Раствор толуола сушили примерно при 60°C кипячением в сосуде с обратным холодильником под пониженным давлением у водной ловушки в течение примерно 45-60 мин.

Пример C2: Образование формы в виде fumarata:

К раствору толуола примера C1 примерно при 50-55°C постепенно добавляли кашицеобразную суспензию fumarовой кислоты (26,1 г, 0,9 экв.) в 94% EtOH (22 г) и толуол (97 г). Дополнительное количество толуола (97 г) добавляли для споласкивания и еще через примерно 30-60 мин при 55°C температуру постепенно снижали приблизительно до 20°C приблизительно за 120-180 мин. По меньшей мере еще через 1 час твердые вещества собирали фильтрацией, промывали насыщенным водным раствором толуола (2×104 г) и сушили при 60°C под пониженным давлением для выхода гидроfumarата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (84,8 г; 82% теории, на основании количества 5-хлор-2-(4-метилфенил)пиридина, использованного в примере C1).

Пример D: Получение моноfumarата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана в кристаллической форме

500 мг (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана в форме свободного основания суспендировали в 20 мл изопропилового спирта. Добавляли стехиометрическое количество fumarовой кислоты. Полученный раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 14 часов. Осадок собирали фильтрацией.

Пример D1: Получение моноfumarата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана в кристаллической форме затравочной кристаллизацией

7,3 г моноfumarата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (чистота >98%; полученного, как описано, например, в примере C2) растворяли в этаноле (42,9 г)/изопропанолe (8,5 г)/воде (7,2 г) примерно при 50°C, просветляли фильтрацией и постепенно добавляли при этой температуре в течение периода примерно 8 часов к фильтрованному трет-бутилметилэфирu (118,4 г) при температуре примерно 50°C. После добавления примерно 25% фильтрата, добавляли обработанную ультразвуком суспензию затравочных кристаллов моноfumarата (R)-

3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (6 мг, полученного, например, как описано в примере С2) в изопропанол (0,1 мл) для индукции кристаллизации. Суспензию продукта поддерживали в течение еще 1 часа при 50°C и охлаждали до 0°C в пределах 8 часов. Еще через 1 час при этой температуре твердые вещества выделяли фильтрацией, промывали изопропанолом/трет-бутилметилэфиром (40 мл, смесь 1:1) и сушили примерно при 50°C под пониженным для выхода монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (5,85 г; 81% теории; чистота >99,5%).

Пример Е: Твердые капсулы

Твердые желатиновые капсулы, каждая из которых содержит в качестве активного ингредиента 0,5, 5 или 25 мг монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана, могут быть получены следующим образом:

Ингредиент для заполнения капсул	% (масс./масс.) для капсул по 0,5 мг	% (масс./масс.) для капсул по 5 мг	% (масс./масс.) для капсул по 25 мг
Монофумарат (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана	0,46	4,65	23,23
Моногидрат лактозы	65,24	61,05	42,47
Микrokристаллическая целлюлоза	25,00	25,00	25,00
Гипромеллоза	2,50	2,50	2,50
Кроскармеллоза натрия	6,00	6,00	6,00
Коллоидный диоксид кремния	0,30	0,30	0,30
Стеарат магния	0,50	0,50	0,50

Очищенная вода*	Сколько требуется	Сколько требуется	Сколько требуется
-----------------	----------------------	----------------------	----------------------

*удаляется во время переработки

Способ получения: Монофумарат (R)-3-(6-(4-метилфенил) пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, порцию кроскармеллозы натрия и гипромеллозу в сухой форме смешивали в резервуаре мешалки с высоким усилием сдвига, и добавляли гранулирующую жидкость (очищенную воду). После завершения гранулирования, влажные гранулы сушили в сушилке с псевдосжиженным слоем и сухие гранулы подвергали помолу. Остающиеся кроскармеллозу натрия и коллоидный диоксид кремния пропускали через подходящее сито и добавляли к сушеному гранулярному материалу и смешивали в подходящем смешивающем барабане. Это было достигнуто совместным просеиванием кроскармеллозы натрия и коллоидного диоксида кремния с порцией молотых гранул через подходящее сито в смешивающий барабан. Аналогичным образом добавляли требуемое количество просеянного стеарата магния к основному количеству гранул и затем смешивали в том же смешивающем барабане. Эту конечную смесь инкапсулировали в капсулы, используя автоматизированное оборудование. Массовое отношение заполняющего материала к оболочкам пустых капсул составило 2:1.

Пример F: Таблетки

Пример F1: Таблетка с пленочным покрытием

Покрытые пленкой таблетки, содержащие, например, 0,5 мг монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил) пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана могут быть получены следующим образом:

Получение премикса:

Отвесить монофумарат (R)-3-(6-(4-метилфенил) пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (например, приблизительно 0,7%) и маисовый крахмал (например, приблизительно 13%), смешать в барабанной мешалке (приблизительно 100-300 вращений), пропустить через сито с размером отверстий приблизительно 0,25-1,0 мм. Смешать в барабанной мешалке (приблизительно 100-300 вращений).

Получение конечной смеси:

К указанному выше премиксу добавить микрокристаллическую целлюлозу (например, приблизительно 25%), распылить лактозу (например, приблизительно 68%), кабоксиметилцеллюлозу натрия XL (например, приблизительно 2%) и Аэросил (например, приблизительно 0,5%) и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 100-300 вращений). Пропустить через сито с размером отверстий приблизительно 0,25-1,0 мм и снова смешать (приблизительно 100-300 вращений).

Добавить стеарилфумарат натрия (например, приблизительно 1,5%) через ручное сито с размером пор приблизительно 0,5-1,0 мм и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 30-150 вращений).

Прессование:

На роторном прессе спрессовать указанную выше конечную смесь в сердцевины массой приблизительно 100 мг, используя специфический для дозировки инструментарий (например, приблизительно диаметром 6 мм, круглые, двояковыпуклые).

Покрытие:

Получить суспензию в воде с основными премиксами покрытия черного, красного, желтого и/или белого цвета. Покрыть указанные выше сердцевины в перфорированном барабане для нанесения покрытия и высушить.

Пример F2: Таблетка, покрытая двухслойной пленкой

Таблетки, покрытые двухслойной пленкой, содержащие, например, 2,5 мг монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана, могут быть получены следующим образом:

Конечная активная смесь:

Отвесить монофумарат (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (например, приблизительно 15,5%), микрокристаллическую целлюлозу (например, приблизительно 25%), распылить лактозу (например, приблизительно 53%), карбоксиметилцеллюлозу натрия XL (например, приблизительно 3%) и Аэросил (например, приблизительно 0,5%) и смешать в барабанной мешалке

(приблизительно 100–300 вращений). Пропустить эту смесь через сито с размером отверстий приблизительно 0,5–1,0 мм и снова смешать (приблизительно 100–300 вращений).

Добавить стеарилфумарат Na (например, приблизительно 3%) через ручное сито с размером отверстий приблизительно 0,5–1,0 мм и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 30–150 вращений).

Конечная смесь плацебо:

Отвесить микрокристаллическую целлюлозу (например, приблизительно 26%), распылить лактозу (например, приблизительно 69%), карбоксиметилцеллюлозу натрия XL (например, приблизительно 1,9%) и Аэросил (например, приблизительно 0,5%) и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 100–300 вращений). Пропустить эту смесь через сито с размером отверстий приблизительно 0,5–1,0 мм и снова смешать (приблизительно 100–300 вращений). Добавить стеарилфумарат натрия (например, приблизительно 3%) через ручное сито с размером отверстий приблизительно 0,5–1,0 мм и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 30–150 вращений).

Прессование:

На роторном прессе спрессовать указанные выше конечные смеси в двухслойную сердцевину таблетки массой приблизительно 100 мг с одним слоем плацебо (приблизительно 77,5 мг) и одним активным слоем (приблизительно 22,5 мг), используя специфический для дозировки инструментарий (например, диаметром приблизительно 6 мм, круглые, двояковыпуклые).

Покрытие:

Получить суспензию в воде с основными премиксами покрытия черного, красного, желтого и/или белого цвета. Покрыть указанные выше сердцевинки в перфорированном барабане для нанесения покрытия и высушить.

Пример F3: Таблетка с пленочным покрытием

Покрытые пленкой таблетки, содержащие, например, 50 мг монофумарата (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана могут быть получены следующим образом:

Конечная смесь:

Отвесить монофумарат (R)-3-(6-(4-метилфенил)пиридин-3-илокси)-1-азабицикло[2.2.2]октана (например, приблизительно 15,5%), микрокристаллическую целлюлозу (например, приблизительно 25%), распылить лактозу (например, приблизительно 53%), карбоксиметилцеллюлозу натрия XL (например, приблизительно 3%) и Аэросил (например, приблизительно 0,5%) и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 100-300 вращений). Пропустить эту смесь через сито с размером отверстий приблизительно 0,5-1,0 мм и снова смешать (приблизительно 100-300 вращений).

Добавить стеарилфумарат натрия (например, приблизительно 3%) через ручное сито с размером отверстий приблизительно 0,5-1,0 мм и смешать в барабанной мешалке (приблизительно 30-150 вращений).

Прессование:

Спрессовать указанные выше конечные смеси в сердцевины на роторном прессе, используя специфический для дозировки инструментарий (например, диаметром приблизительно 5,9 мм, круглые, двояковыпуклые).

Покрытие:

Получить суспензию в воде с основными премиксами покрытия черного, красного, желтого и/или белого цвета. Покрыть указанные выше сердцевины в перфорированном барабане для нанесения покрытия и высушить.

ССЫЛКИ

1. Chini B, Raimond E, Elgoyhen AB, Moralli D, Balzaretto M, Heinemann S (1994). - Molecular cloning and chromosomal localization of the human alpha 7-nicotinic receptor subunit gene (CHRNA7). *Genomics* 19: 379-381.
2. Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S (1995). - Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biological.Psychiatry* 38: 22-33.
3. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hopkins J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W (1997). - Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. - *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 94: 587-592.
4. Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, Woerner MG, Schooler NR, Kane JM, Robinson DG (2007). - Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? - *Archives of General Psychiatry* 64: 1115-1122.
5. Green MF (1996). - What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *American Journal of Psychiatry* 153: 321-330.
6. Green MF (2007). - Cognition, drug treatment, and functional outcome in schizophrenia: a tale of two transitions. *American Journal of Psychiatry* 164: 992-994.
7. Harvey PD, Green MF, Keefe RS, Velligan DI (2004). - Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *Journal of Clinical Psychiatry* 65: 361-372.
8. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Davis CE, Hsiao JK, Lieberman JA, CATIE I, - Neurocognitive Working Group (2007). - Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. - *Archives of General Psychiatry* 64: 633-647.
9. Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M, Drebing C, Berger R, Venn D, Sirota P, Zerbe G, Olincy A, Ross RG, Adler LE, Freedman R (2002). - Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 59: 1085-1096.

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt
СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Новартис АГ

<120> Биомаркеры, имеющие прогностическое значение в отношении ответа на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов

<130> VAND-0146-EA

<140> EA 201490832

<141> 2014-05-19

<150> PCT/IB2012/055692

<151> 2012-10-18

<150> US 61/549,319

<151> 2011-10-20

<160> 40

<170> PatentIn версии 3.5

<210> 1

<211> 52

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 1
cgggagctgt ggcgcggagc ggcccctctg ctgcgtctgc cctcgttttg tc 52

<210> 2

<211> 52

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 2
cgggagctgt ggcgcggagc ggccccgctg ctgcgtctgc cctcgttttg tc 52

<210> 3

<211> 52

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 3
gtaactgtct gatggcaggt ttgctgctgg gagagtagag aagaggtttg gg 52

<210> 4

<211> 52

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 4
gtaactgtct gatggcaggt ttgctgttgg gagagtagag aagaggtttg gg 52

<210> 5

<211> 73

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 5
gaagctcccg ggcgctagcc ccgcccctat ttccctctgg ccccgcccaa tcctcgctt 60
gttccttttg gcc 73

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

```

<210> 6
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 6
gaagctcccg gcgcctagcc ccgcccacat ctcgccttgt tccttttggc c 51

<210> 7
<211> 52
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 7
ttgtctcacg actcacactc agtgctccat tccccaaagag ttcgcgttcc cc 52

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

<400> 8
ttgtctcacg actcacactc agtgctgcat tccccaaagag ttcgcgttcc cc 52

<210> 9
<211> 52
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 9
acagctcccg ccgggacagc agcctcagcc tagcagcttc tggcgggctc gg 52

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

<400> 10
acagctcccg ccgggacagc agcctctgcc tagcagcttc tggcgggctc gg 52

<210> 11
<211> 52
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 11
ggagcttcca catgcgtccc gagcccccca gaagctgcta ggctgaggct gc 52

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

<400> 12
ggagcttcca catgcgtccc gagccccacca gaagctgcta ggctgaggct gc 52

<210> 13
<211> 52
<212> ДНК

```

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

<213> Homo sapiens
 <400> 13
 ctgctaggct gaggctgctg tcccggcggg agctgtggcg cggagcggcc cc 52

 <210> 14
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 14
 ctgctaggct gaggctgctg tcccggcggg agctgtggcg cggagcggcc cc 52

 <210> 15
 <211> 73
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 15
 ggaacaaggc gaggattggg cggggccaga gggaaatagg ggcggggcta ggcgccggga 60
 gcttccacat gcg 73

 <210> 16
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 16
 ggaacaaggc gaggattggg cggggctagg cgccgggagc ttccacatgc g 51

 <210> 17
 <211> 122
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 17
 gcggggctat gaatagaccg gactgggcca aaaggaaca ggcgaggatt gggcggggcc 60
 agagggaaat aggggcgggg ctaggcgccg ggagcttcca catgcgtccc gagcccgcc 120
 ga 122

 <210> 18
 <211> 110
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 18
 gcggggctat gaatagaccg gactgggcca aaaggaaca ggcgaggatt gggcggggcc 60
 agagggaaat aggcgccggg agcttccaca tgcgtcccga gcccgccaga 110

 <210> 19
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 19
 ggggatcgga ggcggggcta tgaatagacc ggactgggcc aaaaggaaca ag 52

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

```

<210> 20
<211> 52
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 20
ggggatcgga ggcggggcta tgaatatacc ggactgggcc aaaaggaaca ag 52

<210> 21
<211> 52
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 21
gacagggttg gaccagaggc ggggcgaggt ggggaaaggg ttggtgggga tc 52

<210> 22
<211> 52
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 22
gacagggttg gaccagaggc ggggcggggt ggggaaaggg ttggtgggga tc 52

<210> 23
<211> 52
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 23
tgttatctta aggtgtgcag tgactaggcc aaggacatcc ggtggttaga ga 52

<210> 24
<211> 52
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 24
tgttatctta aggtgtgcag tgactatgcc aaggacatcc ggtggttaga ga 52

<210> 25
<211> 101
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 25
gcttcccctt ttggtgctga gcacagagca gacatcaatg aatagctgtt atcttaaggt 60
gtgcagtgac taggccaagg acatccggtg gtagagaag g 101

<210> 26
<211> 101
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 26
gcttcccctt ttggtgctga gcacagagca gacatcaatg aatagctgtt ttcttaaggt 60
gtgcagtgac taggccaagg acatccggtg gtagagaag g 101

<210> 27

```

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

<211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 27
 agcacagagc agacatcaat gaatagctgt tatcttaagg tgtgcagtga ct 52

 <210> 28
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 28
 agcacagagc agacatcaat gaatagttgt tatcttaagg tgtgcagtga ct 52

 <210> 29
 <211> 101
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 29
 ataaagcggt ctgtgaagag tcagcggctc cctctgccac tgaagtttaa agataattcg 60
 cctgaatccc ttcagccaaa tgaagctttc taattatgga c 101

 <210> 30
 <211> 101
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 30
 ataaagcggt ctgtgaagag tcagcggctc cctctgccac tgaagtttaa ggataattcg 60
 cctgaatccc ttcagccaaa tgaagctttc taattatgga c 101

 <210> 31
 <211> 101
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 31
 cttcactgaa ttttgctggt tagattcttt gcaaccaggt ttagtttttc acagatttac 60
 tagtctggag ggtggagtga aatttttgct cacaatgagt c 101

 <210> 32
 <211> 101
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 32
 cttcactgaa ttttgctggt tagattcttt gcaaccaggt ttagtttttc ccagatttac 60
 tagtctggag ggtggagtga aatttttgct cacaatgagt c 101

 <210> 33
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 33
 tggctccatt ggatgtaatt tacattcttc cagctgtatt tggacctaa aa 52

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

<210> 34
 <211> 52
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 34
 tggctccatt ggatgtaatt tacatthtttc cagctgtatt tggacctaa aa 52

 <210> 35
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 35
 ccccaggcta caaacacgac a 21

 <210> 36
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 36
 ccccaggcta taaacacgac a 21

 <210> 37
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 37
 agctgcgctc gattctattc g 21

 <210> 38
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 38
 agctgcgctc aattctattc g 21

 <210> 39
 <211> 29750
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 39
 acatgcgtcc cgagcccgcc agaagctgct aggctgaggc tgctgtcccg gcgggagctg 60
 tggcgcgagg cggtccctct gctgcgtctg ccctcgthtt gtctcacgac tcacactcag 120
 tgctccattc cccaagagtt cgcgttcccc gcgcggcggt cgagaggcgg ctgcccgcgg 180
 tcccgcgcgg gcgcggggcg atggcgggcg gggggtcagg gccccgcgcg ctccgcctgc 240
 tgctcttggt ccagctggtc gcggggcgct gcggtctagc gggcgcgggc ggcggcgcg 300
 agagaggtaa gcccgggctg cagagggggc gggcgggagc tggcccggac tccacatcgc 360
 ggtgcccagg aagccgccag gcgacggccg ccggaacc tggttcgag gggagggtgg 420
 tttttttctc ctgggggctt ggagtgaagt ttcagtttaa atgtccagat ttgctcattt 480

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

aaatgcagag aaagggctac ttgggtgggt tttctttgtt gttccacgac ctgcatcgct	540
ggagactacg aggctggcctt agcgtatact tccacacaac tttttcagta aaagatgcc	600
ctcttgctcca gcagggcctt cctgtcctgg tggcagccaa gcttcccatt ttgttgccca	660
tttacgggat atagagactc tggggttcat tctaggggtt gggacttatc ttccacctcc	720
tgccccccgc ctcttcctcc atccctgtcc cctaccacc gcagcatttg aaaacctttc	780
ctttcgccgg agatgaaaagg tgtgtgttgt agcaggctag gcggccaact tccctggcct	840
cggggctaatt cgtttgcac cagagttcct cactagctcc ttagagcaca gcttttttca	900
gcctgctgtt tttcaagagg ttttgacag gaatggaaac aacaaaagaa atcgcgtagt	960
cctacatgtt tcaagtgcct gggaaagttt tagagtcagt tctctcaata ccttgaagaa	1020
aaacacgctt gtggagcagc tatggtgtga tctaaacgta gaaaagctaa gcatccgtta	1080
agcaagatat gattacagaa gttcactacg tctgtatttc aggttttatg agtgagtttc	1140
ttaaatagtg gaaatattgc aagaaccttt tcttgctttt cttttgttaa ggtttttaat	1200
ctatggctcc tgattttagg aagtaataag actagaataa ttcattgcag gatgtattgc	1260
ttagtgtaga ccgaagagaa ataagatgga ggggtgattta aacaaatgaa gaaaatcctg	1320
ggcagagaga gttaaacaga aagaaaggaa tgtgattttg gagccaggca aacctgtatt	1380
caaattatgg ctctgggtga tcctgactgg acgaacttct ctgagctgtt ttccttcttt	1440
aagaaatggc gggccgggcg cggtggctca cgctgtaat ccagcactt tgggaggccg	1500
aggcgggcag atcacgaggt caggagatcg agaccatcct ggctaacaca gtgaaacccc	1560
gtctctacta aaaatacaaa aaaattagcc gggcgtggtg gtgcgcgcct gtagtcccag	1620
ctactcggga ggctgaggca ggagaatgac gtgaacccga gaggcggagg ttacagtga	1680
ccgagatcgc gccactgcac tccagcctgg gcaacacagc gagactccgt ctcaaaaaaa	1740
aaaaaaaaaga aaagaaaaga aatgggggta ataactatgc ttaccttca gagttctttt	1800
gaggattaaa taatgcatat aaaatgccag gcacagtgcc tgacactcga gaaaatggta	1860
gttctctacc cttttgatg aaactgaact ttaaaaatct gtttcatgtc ttttaataa	1920
gaacactgta gccaaagcatt aaatagtgtg aatagctatc tcccttcatg catggtgttc	1980
agtgttataa caaagtgaag tcgattagtt cctgctttct gcccactta gttaatatct	2040
ctctcataat aaccatctgg ttctattgca cttctgtttc ctctgcttc cacgtaagct	2100
ccttaagaac tgtgattcct gtttatcttt gtatcgccaa cacctgcctt aatgtaggag	2160
cccagtgaag gtttgcgga ggaaggagtg gaacagtatt acctctctgg atattagttt	2220
ctccatctgg atggtagagg gccattaaag gatccccctt ccaccttgaa aattataaga	2280
ttctgtgtgc tcttagaagt gatcatcttg aagaacaaag tgatactgaa tggatgatgt	2340
aattgcacac ttgctcttaa ctgttaatat gcatttgtgt acaactgtcg ttccatgtgg	2400
gtggctgaaa gtactgtctg gaaataggag acctgccact cgctgtctgt gtttccttgg	2460
acgtattact tgaccttgct gattctttgt ttctctctct ttaaaatgaa agggcggtag	2520

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

tagatgtttt taagtcaact ttaagttttt taagttcaaa tataattacc tttattttta	2580
caattttattg ttttcatatt cgtcttaggt tcttaatagt aacttttccc tgtgggttttc	2640
tgtgagccag ttcccaggta aagagaatat ctagtcagcc cgcagctatt atttggctga	2700
tgaacggtca cagagctgtg gaaagtggtc caggagacaa ttaaagtata atatattaaa	2760
gtataatgaa ctagtacatc aagataatac aagcatttta aactgacctg tgattgggac	2820
agtgattatg gaagtttagat agtcattaac tacctaacta gttatatttc ttactatttc	2880
ttagctatgt gacattttta agccaatggt tatatttctt agctgtgtga cattttattt	2940
ttttaatttt ttttttaaaa tattacttta agttctggga tacatgtgca gaacctgcag	3000
gtttgttaca taggtataca tgtgccatgg tggtttgcta cacctatcaa cctgtcatct	3060
aggttttaag ccccatgc attaggtatt tgtcctaag ctctccctcc cttgcccc	3120
aacctccga cagaccctga tgtgtgatgt tccctccct gtgtccatgg attctcattg	3180
ttcaactccc acttatgaaa gagaacatgc ggtgtttggt gtctgttcct gtgttagttt	3240
gctgagcatg atggtttcca gcttcatcca tgtccctgca aaggacatga actcattctt	3300
ttttatggct gcacgctatg tgacatttta aatggctgaa ccttaatttt aattactata	3360
tgtagtggct gaaaatgaaa taggaaaatg aaataattca tagaaaatga gagctatgaa	3420
agattttttt ctctcatct ttagtcattt tcattaacat tttcagaagc taacagaaat	3480
acacacatac tgactgtcag ttttactttt gttatatata tgtccttacg taaactttat	3540
acacaattta atttgcaatt taaaattatt ttgatttcca agaaatacta aatatgtgaa	3600
ctagactgag cagctggagg gtaggatttc atttgtctgt gtatttcctg atacactgca	3660
gatatacctg catttattaa tgtagcctat ggattgaact ctgagctttt tttcaaccta	3720
taatctacaa atgagatcta gcaagtaatt ttttataatt aggatatgaa gttttagttc	3780
agtaatttca gtacagaact ttttcttcta atagcattat ttttcttaaa gcattggaat	3840
taaattatca gatgatagtt taagttcact attaaataag catgtcgaca attagagttg	3900
ttaaaatattg gaattttttt tttttttttt ttgagacgga gtcttgact gttgcccagg	3960
ttggagtgca gtggtgcaat ctcggctcac tgcaagctct gcctcccggg ttcacgccgt	4020
tctcctgcct cagcctcca agtagctggg actacaggca cccgccacca cgcctggcta	4080
attttttgta ttttagtag agacggggtt tcaccatgtt agccaggatg gtctcgatct	4140
cctgacctca tgacccgcc gcctcggcgt cccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc	4200
accgtgcccg gcctggaatt gtttttgaaa gaagtttaga atttgtttct ttaaactct	4260
gttcacaga acagcatggg tatagtgttt ttttgtttt tgtttttgtt tttttcttg	4320
agacagagtc tactctgtc gccaggctg gagtgcagtg gcatgatctt gtctcactgc	4380
agcctctgcc tctgggttca agtgattctc ctgcctcagc ctcccaagta gctgggatta	4440
caggcatgtg ccaccatgcc tggctaattt ttgtattttt agtagagatg gggtttctcc	4500
attttgcca ggctggtctt gaaaactcct gacctcaggt gatccgcctg cctcggcctc	4560

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

ccaaagtgtt	gggattacag	gcgtgagcca	ccgcgcctgg	cctgggtata	gttttataat	4620
gacaatatga	tagaaaggat	tattttaa	catccttttc	tgttctatga	tgaaaaatgt	4680
taatttagat	gttttgttct	cctttgagga	aacatgat	tgtttgcct	actgtttatt	4740
tatttattat	ttttattgag	gcagagtctt	gctctgtcac	ctaggctgga	gtgcagtggc	4800
gtgatcttgg	ctcactgaca	cctctggctc	ctgggtccaa	atgattctcg	tgccctagcc	4860
tcccaagtag	ctgaaattac	aggcatgtgc	caccaatccc	ggctatTTTT	TTTTTTTTTT	4920
TTTTTTTTTT	agtaaagaca	gggtttcacc	atgttgGCCA	ggctggctct	gaactcctgg	4980
cctcgaatga	tccgcccgcc	ttggcttcgc	aaagtgctgg	gattacaggt	gtgagccacc	5040
acgcccggcc	cctcctactg	tgtttaattc	agtgacttca	tgctcttctc	ttccaaagtg	5100
tgattataaa	atatagcctt	ttaccagtaa	aaataggagt	taaatatgaa	tatttgaatt	5160
ctgacaaaaa	agggtgat	aacttttagg	ttttattttt	atctggtttt	attttcattt	5220
ttattttaca	ttcaactgta	tgtatggaat	taggcaaaac	tctttcctct	aggtcaggat	5280
ttctcaacct	ctgaaatttt	gtactgggtt	attctttgtt	gtcagagggg	ggcgtcctgt	5340
gccttgtagg	atgttttagca	gcatactgg	ctctagccat	gagatgccag	tagcaccac	5400
tgaaaaatgt	ctccagacat	tgtcagatgt	gccctggggg	caaaattgtt	cttcacattt	5460
gctacccctt	gagaaccact	tctctaggtc	ttgttgacca	gggcttctga	aacttagatg	5520
tacacaggaa	ttccctcaga	acgcagatgc	tgatccagta	ggtcagaagc	agggcctgag	5580
actctgcatt	tctaacaagc	tcccaggtga	tgtgaatact	gttggtcagt	gtatcacaat	5640
taagtagcaa	ggttgtagaa	aagtccacat	tcataccaac	tgggtgaact	ctcaagggaa	5700
gccgatgaaa	gtaattatgg	aaatagtga	tttacaatga	attgtagccc	aaacaatgta	5760
aggctaatag	aagctaagaa	aacaagcatt	atcctgctgt	cctaacaaag	cagctgtctt	5820
cactttttcca	tattttcttc	cagtccttag	tattcattca	taactcgaca	tctctaaggg	5880
ggaaatttgc	aagagtcttt	tcaagggtcat	acaggcaacc	tcatgcacca	ttaggtgttt	5940
tattccataa	tattgtaaat	atactagctc	ataatacata	tttatagcct	gttgagagat	6000
ttatagcccc	aaattaagat	aatgaactct	gcatttactt	gatctgatga	tgctctgcct	6060
TTTTTTTTTT	TTTTTTTga	agtgtacaag	ttgtctcgtc	tcctcgagaa	ctattgactg	6120
cacctaaatt	aataccacct	aaggtcattc	attttcttac	tgcgagtgtt	ctgagagtca	6180
gggtaagata	ttaagtttac	taaggcatag	cagttacagt	gtaactttat	cctataattc	6240
tgtgataaaa	atcaatataa	aatataatga	aaatcctgga	gcgaaaaaaa	tcctctata	6300
ttttatctgt	aatacttaaa	ataatgattg	gtaagcattc	ttgtttgtca	cattgaaaat	6360
gttggatata	atacacattt	tccctcgttt	acaaaatgg	tacgttcact	gctttatctt	6420
gctgttgctt	aaaatagccc	tcctaggact	gctgcaaaga	ggattttttt	ttcaaagag	6480
tacaagtcac	tttttgctaa	cttataaaaa	gatgcaagga	gacttcaggg	gtagattaac	6540
tgctccagga	atgccttgat	tatgaattgg	ggaggtataa	tatacatcac	tcttcaaattc	6600

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

tttttagata	tattatctta	tttccttctt	atggcagcct	gtgaagaaga	aaaggaagat	6660
attggcagca	cctagcaaga	tttaaaatgt	gcgccccctt	gactcagcag	ttttacttct	6720
gagaatcatt	gctatagaaa	tctttgcatc	agtatggaaa	aagagatttg	ttaattacag	6780
cattttttcc	cattgtaaca	ttattagaaa	taaccaaaaa	ctgaagacta	taaatgccaa	6840
tcagtgggtga	aaacttaaat	aaagtcta	gcactcataa	tgatcacttt	gcagcttggtg	6900
aaggaagact	ggagatagtt	ggacatctac	tggtatatag	tttatatagt	tgtgtttttt	6960
attttttatt	ttattttttt	tgagacggag	ttttgtctct	gttgcccagg	ctggagttca	7020
gtggcgtgat	ctcggctcac	tgcaacctct	gcctcccggg	ttcaagtgat	tctcctgcct	7080
cagcctcca	agtagctggg	attacaggca	tgaccacca	cgctggcta	attttgtatt	7140
tttagtagag	acggagtttc	tccatgttg	tcatactggt	ctcgaactcc	cgacctcaag	7200
tgatcccca	cctcagcctc	ccaaagtgt	gggattacag	gcgtaacca	ccacacctgg	7260
ctggtatata	gtattgaatg	aaaaaaagt	gcagaactta	gaggaaaaca	tgtttctgtg	7320
tgtgagtga	catgcatgta	atttaaaata	tctacacgtc	aaacttaatg	gttacccttg	7380
gaaggaaggc	gaaggagagg	aggagggaga	attcttactc	tttatgagct	tctggatttg	7440
aattttgaca	gtgaccacac	attccttttg	caattatagc	atcattttga	gaaaaaaca	7500
aataaatctg	ggtcctagtt	ctacttctgc	tgcttattag	ctactagtgt	cacaacagtg	7560
gtttgcaaga	agggtcagtt	ttgctcccc	tcaccaacat	ttggcaatgt	ctggagacat	7620
gattggttgt	catgtggggc	ggtggtatgt	ctagtgggta	gaagccagg	atgccgctaa	7680
acatacagg	cacaggacag	ccctccaca	cagggaattg	tccagcccaa	aatgtccgta	7740
gtgccaagtt	gagaaatcct	gtgttagact	ccagagctgc	agtgtgttg	gaatatgcag	7800
gtgatgcact	gtgcagtggc	aggggcgcca	ttctcactgt	gggtgtact	ttgcatagcc	7860
atagaattat	aagtatgata	taataaggta	aataaatatg	caagttttta	ccccaggaag	7920
acaggcacca	ggtcttcgtt	ttctgctctc	cctctggcac	ctggcacaga	ggttggcaca	7980
gtaagcagct	agttggcatt	tgttgaatta	acgaattgaa	caagatatca	cgtaggctc	8040
tagtgtggcc	aagttgtagc	agatgctaaa	gatttaagaa	taatttgtgg	cagaaacttt	8100
aaattatagt	taatgtctgt	ttttatctgc	aggttgga	aagactgcta	atatccacat	8160
ttagttgctg	aacatgttg	ttgacttttt	tccaaatcat	tacctttga	taagaaaatc	8220
atgattcttc	atggaaaaat	gccagagcaa	agcactatca	aatgttccta	gaattttttt	8280
tttttttttg	agacggagtt	tcactctgtc	acccagtctg	gagtgcagtg	gcacaatctc	8340
ggctcactgc	aacctccacc	tcccaggttc	aagtgtattct	tcttcttctg	cctcagcctc	8400
ctgagtagct	gggactacag	gcgtgcacca	ccacgcctgg	ctaatttttt	tttttttttt	8460
tttttttgta	tttttagtag	agacaggggt	tcaccatgtt	ggccaggatg	gtctcaaact	8520
cctaacctcg	tgatccgccc	acctcggcct	cccaaagtgc	tgggattaca	ggcgtgagcc	8580
accgtgccc	gcctagaatt	ggttttttta	atcctcaggg	ggaggccaag	gcgggcggat	8640

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

cacctgaggt	cgggagttca	aaaccagcct	gaccaacatg	gagaaacccc	gtctctacta	8700
aaaatacaaa	attatccggg	cgtggtggca	catgcctgta	gtcccagcta	ctcaggaggc	8760
tgaggcagga	gaattgcttg	aacctgggag	gtggaggttg	cagtgagccg	agatcgcacc	8820
aatgcactcc	agcctggcca	acaggagcta	aacgctgtct	caaaaaaaaa	aaaaaaaaaat	8880
cctcaggtat	ctttttggct	acatactata	tttagtgaag	aagggtttttt	taaaaaaatc	8940
ttaaactacc	tagacactac	ctaacatagt	aagataatgt	actttatttc	atttgattca	9000
gacgagagtg	aagcagctaa	gcagaggttc	tcctttttat	taatgttttt	taatggaaaa	9060
ataatgttca	caagaatggg	ccaaagtaat	gaatcaaaaa	gtcgttgcca	taccatttta	9120
acaattattg	acatattgct	aacagatatc	cttattttat	ataggctaga	aaattgtggg	9180
ccagacacgg	tggctgacac	ctgtaatccc	agcactttgg	gaggccgaga	cagggtggatt	9240
tcttgagctc	aggagttcaa	gaccagcctg	agcaacatgg	caaaaccctg	tctctacaaa	9300
aaaattagct	gggcatgggtg	gcgagtgcct	gttgtcccag	ctactcggga	ggttgaggca	9360
ggaggattgc	ttgagcacag	gagatcgagg	ctgcagttag	ccaagatcgt	gccactgtac	9420
ttcagcttgg	gcgaccaagt	gagaccctgt	cttaaaaaaa	aaaaaaaaaag	gaaaggaaaa	9480
aaattgtggc	ttatggatgg	aggttaacag	cttatttagtg	gtgccaagta	ttcaaattaa	9540
ggttttcagc	tttgcagttc	tgtgtccttt	ccttttcacc	atactaaaac	taaggagcaa	9600
ggttacattt	ctttgaaaat	aaatgtgggt	tcaccaaagt	atttgactgt	gatttttttta	9660
aatgtcattc	tcccagttcc	tcaaacttta	ggcaatgaat	gatagtaaga	gttaaaattg	9720
aatttgtaaa	accaaaatgt	aaatatataa	aagtgttagt	gacattactg	tatacacatt	9780
tatacctttg	ttaggtattc	aacttagttt	ttctcttagc	agctgtactt	ttaactactt	9840
tagaagaatt	atcccattta	attttttttt	gttcttatcc	tatttttagt	gtgcttctact	9900
gcttggtttc	ctttgttttt	ctgagatatg	tggtttatat	gctattagca	ggttgtatta	9960
taattattat	tatttggttt	caagaagaga	cttgaggaaa	gctttatagt	gaccatttat	10020
tgcactgtgt	taagagtgcc	caatgccaca	agcatattct	tcctttgtat	ttttgcaaag	10080
ttccattgcc	tgggactgtc	tggagacagt	ctttgttggg	ctatcagtta	ccattacttt	10140
agcaatcatt	tatggaagaa	taagaacgac	cctgtgctgg	cacttatatc	tacactgtta	10200
gctaatacct	acaatgacct	cataagggag	gtactttttt	aatacctgtg	tcacagatga	10260
agaaaaatca	tatccaaagt	tgagtaactt	atctatcttt	ttggttatag	ccaatcctat	10320
taggtgtgaa	gtgctgtttc	attgtggtat	tgatttgtgt	tttcctgatg	gctaaagggtg	10380
ttgagcatct	tttcatatgc	ttactggcct	ttctttggag	aaatgtctaa	gttaatttag	10440
atctcttgcc	catttaaaaa	ttggattatt	gaatcttttt	attattcatt	tataatagtt	10500
ctttatagat	tttagataca	agtcccctat	cagatacatg	atttgcaaat	attttctctg	10560
ggttgatat	ccttttgatg	taagggatct	tttgaagtca	agttttttgt	tttgtttgtt	10620
tgtttttttt	tttgttgttg	tttttgagtt	agagtctctc	tctgtctccc	tgactggagt	10680

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

gcagtggcac agtcttggct cactgcaacc tctgcctccc aggttcaata gatcctccta	10740
cctcagcctc cctagtagct gggaccacag gcgcgtgcta cacgcccagc tcattattgt	10800
gttttttagta gagacaggggt ttctccatgt tggccaggct ggtctcgaac tcctggcctc	10860
aagtgatcca tttgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccaccgcgc	10920
ctggcccaag tcaactatct ttaagacaag gaagggaaga aaaattaaaa tgtaataatg	10980
taataagtaa ggccggggcgt ggtggatctt gtagcacttt gggagattaa ggtgggagga	11040
ttgcttgagc ccaagagttc aagaccagcc tgagctacaa aaagagaccc tgtctctaca	11100
aaaaataaat aaattagctg ggtgtgggtg aacgcacctg tagttccagc tctgtgggag	11160
cttgagatag gagggaggct gaggtgggag gattgcttga gtccaggagt tccaggctgc	11220
agtgaaccgt gatggcgcca ttgcactcca gtctgggtga cagggcgaga cccagtctca	11280
aaaaaaaaaa aaaacaaaaa aagcaattac tgtcatcagc ctatatgtag tgctatagag	11340
atgccaaaaa agtgttcatt ttgaatagga tgagcaaata ttaactatct aaaacaactt	11400
ctaaaaagaa tttttccatt tgattcagtt tatttagaat ttaccttaca tatagtgtca	11460
gtctttccta ctggatagta aatgtcgatg ttgtctgttt tgtttaccag tgtgttccca	11520
gtgcctgtct gataaatgtt tgttaaata gaataaagt aaacatcaat gtgggctaga	11580
gctatcgggg gtgtggcatt cattaagtta atctagaaag ttgtcacaag atggaagatg	11640
ttagggatgat gagagcatga agccaagggtg cccctcagag ccctgcgggt tatgaactct	11700
gtagcagcaa cccttctttt catacgtata tctgatttg taaaatgagg ggatgcattg	11760
gattgtctcc tttttaacat gctgagggtt gtgaacagtg gaaacttaaa acatttacag	11820
ccagctaaaa aagcatgact gctaagaaga atttaagtgc actatcaagg ttttatgcta	11880
agataccttt gacatttgca ctggacactg ctgtaaagtg tcctaagaaa atgggtatttc	11940
tagtatggga tgtattacga agatattcac aaagcagtat cttgaagatt ctcataggt	12000
agaatgttgg gattactatt ttatttatac cctgtctact ttctttcaaa gaagatttga	12060
gatagcgact caagctagtt tttccccac tcaggcaaag gttcctttag atgctattga	12120
cagacatctt aggctgggtg cagtgaactc cacctgtaat ctcagcactt tgggaggcag	12180
aggctagcag atcgcttgag ctcaggagt caagaccagt ctgggcaaca tgggtgaaacc	12240
ccatctctac caaaaataca aaacattagc cagggtgtgt gcacgcctgt ggtcccagtt	12300
actcaggagg ctgagggtggg aggatcgctt gagtccagga ggttgaggct gcagtgagcc	12360
aagattgcac cattgcactc cagactgagt gacagagacc ctgtctcaaa aaaaaaaaaa	12420
aagacatctt atttattaat acttttatct tttaaccctt aaatttttgg tatttcaggg	12480
actataggag gattagaaga ggagaaatgg ttcaataatg ctattttaac ttgaagctct	12540
aaaattaatg gcttttaaac attaagaatg actctagtgt ataattttct aaattaatct	12600
aaatatcttc aatgctgtgc atttcagcat aagggtgact ttacaggcgt caccacacaa	12660
actccatagt attttagat taaactaagt atcttaaaact agttactgcc tggcgcagtg	12720

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

gctcacgcct	gtaatcccag	cactttggga	ggccgaggcg	ggtggatcac	ctaaggctcag	12780
gagttcaaga	ccagcctgac	cagtaggggtg	aaacccccatc	tctactaaaa	atacaaaaat	12840
tagccaggcg	tgggtggcgtg	tgcctgtggt	ccctgctgtt	cgggaggctg	agacagagaa	12900
tcacttgaac	ctgggagggtg	gaggttgcag	tgagccgaga	tcacaccact	gcactccagc	12960
ctgggtgaca	gagtgaagact	ccgtctcaag	ataaataaat	aaaaaataaa	taatttttta	13020
aaattaaact	agttattcag	ggaagcagga	cacaaactct	tgaggagtag	gttatttatg	13080
aaaaagagaa	ccaggaaata	ggtttcctcc	agctagagta	cctggatatt	ctttcatatc	13140
tctgtatgga	aaacatgggtc	tatcatcata	aagagaagat	tttgtgaaag	tgctaatttc	13200
tctccaacca	tttcttttag	gttggaagaag	aacaatcact	tgctactgta	atccttatgt	13260
gtatatattgc	tgattaataa	gccagtgaca	tttttgtttc	aagtaaaagt	ggttttttcg	13320
taatatcatt	agtcttaagt	aaaagtcattg	cttgaatttt	tatacatttc	acatttcctt	13380
aagtgatccc	aggccagaca	acagtgaaaa	ctcatttctt	cagagatgct	tatttgagct	13440
ctgtagtagc	ataagcataa	ctgtgatccc	caaactaac	cagtctttgg	ccatagtatc	13500
caaaacattt	tatatattga	cttttttttt	ttttttaaca	acttaggtcc	ttaaatagat	13560
ttttttgaag	aaacaagttt	cttttttagta	tattttaatgg	cacatgtttc	ctgatttttg	13620
aacgggaatt	cctcatcttc	attttacatt	gggccctgtg	aattatttag	ccaaccatgt	13680
tcacattctc	acatacat	acatttat	atattatt	tgtttgttg	ttgtttgtt	13740
tgtttgttt	ttgagacaga	gtctcgctct	gttggccacg	ctggagtga	gtggcacaat	13800
ctcggctcac	tgcaacctct	gtctcccggg	ctcaagcagt	tctcctgcct	cagcctccca	13860
agtagctggg	attacaggcg	tgtgccacca	tgctgacta	atttttgtat	tttttgtaga	13920
gacaggggtt	caccatgttg	gccagggttcg	tctcgaactc	cttacctcag	gtaatctgtc	13980
cgctcagct	tcccaaagtg	ctgggattac	agacgtgagc	caccgcctat	ttattttttt	14040
tactgatctt	gaaataaacc	tttcttgatt	ctttatcctc	agtatcccta	tatcagcata	14100
acttttgga	agagatcatt	cctgtctttg	cactctgtct	taaacatact	gcagttcatc	14160
tctcttctct	tcccatagat	ggcttttggt	agattcacca	ttgacctcac	tggtgcta	14220
ccaacactca	gttctcagct	gcctctccat	gtctcatgag	tagcatcagt	agattgggag	14280
gctcaaccct	tcttgctgca	ttttcttcat	ttagcttcca	ggacagcatg	ctatctgcta	14340
tcttcgagtt	cttcttctct	tattccctaa	aaagcagttt	tatacaaatg	tatagtttta	14400
tacaaatata	gtagcaaagt	atgtcaaagc	taaatcaatc	attcaatatt	tatatatttt	14460
catattaaga	ttatgacagg	ccaggcacag	tggtctcacag	ctgtgatccc	agcactatgg	14520
gaggctgagg	cgggcagatt	gctgaagggtc	agaagttcaa	gaccagtctg	gccaacatgg	14580
tggaaccccg	tctctactaa	aaatacaaaa	attagccagg	cgtgggtggtg	gatacctgta	14640
gtctcagcta	ctcgggaggc	tgagggtgag	aattgcttga	atccagtggtg	cagaggttgc	14700
aatgagccga	gattgcacca	ctgcacttcc	agcctgggag	accaggcagg	actccgtctc	14760

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaagattatg	caaattaaag	caattttaac	atttataatt	14820
gataaatgag	ctttgcttta	gtatatctgt	tttctaggtt	tggaatttca	agataactcc	14880
tgccaccctg	gcaatttaaa	agcttttatt	atttagatgt	gaaactattc	tgtattgagt	14940
actgagtgtt	tcttaaggag	ctcagcatat	tccaatagtc	agtctgattt	aactgagacg	15000
tatctgaacc	agagtgtccc	ttattctatc	agaaataact	acattaatat	ttcattttta	15060
aagctgcatt	aataatagcc	taaattgtag	tttggttcat	taataatctg	aacttttttt	15120
ttcctttttt	tttttgagac	agagtctctc	tccatggccc	aggttggagt	gcagtggccc	15180
gatcttggct	cactgcaacc	tttgccctct	gggtttgaac	ttttgtttga	aagtacaggt	15240
atctggtggg	agagaagcga	gtacattaac	ttttaaaaa	ttgttataca	ggattatctg	15300
aaccttcttc	tattgcaaaa	catgaagata	gtttgcttaa	ggatttattt	caagactacg	15360
aaagatgggt	tcgtcctgtg	gaacacctga	atgacaaaat	aaaaataaaa	tttggacttg	15420
caatatctca	attggtggat	gtggtaggtg	tgcatactct	tctatagtca	atttcccaca	15480
gatttagtga	gagcctgggt	tgtgcccagg	cactgtgcta	ggcaccaagg	attacaaagg	15540
tgattgaagc	agtcctttgc	ctgaaggaac	tcaccagggg	aaagtagtga	ttgtgtcaca	15600
tacatgataa	cacactgtgt	ttatatattt	tatagtttag	aaactgttta	tctcaatttg	15660
gtaattataa	gtctatcttt	aacaaattca	aagatctaaa	acattgtgta	ttccttaaat	15720
gtgttaaaaa	tagtttcaaa	aagttagctt	gaaaggaggg	aaaagaaaat	aaatttttaa	15780
gtttaagaga	aaaagtccaa	aaatagagtg	atagattctt	aggaactaaa	agtatcacaa	15840
gagatcatta	tcttgggctc	acacttaaaa	catttcagaa	atttttctat	atgacgttca	15900
ttagtagaat	aagttccctt	gataaattgt	acttattgtc	aagagatcct	atctatttaa	15960
actaaaacat	tcatgcta	ttttaaaact	gtttcttctt	gttctgaaca	tgtaaatcaa	16020
taattatttc	cctgttgtgt	tcccaaaata	accaagtata	tgtatatatta	tatatatgta	16080
tgttttaaaa	taacatttat	agatgtgctt	tatgttctga	ttacagaagc	aatgctgat	16140
ttttgtagag	aatttgga	gtgcaaaaa	tacaaatgag	aaaataaaaa	gtgactgtaa	16200
ttctactacc	cggagatgac	taatgtta	aattagttgt	gtttcttgcc	agtctgtctt	16260
tgtgtatatg	ttacaaaatt	ggaataatat	tttagaaata	attttgatta	ctgctttttc	16320
tctactatga	catgatgaac	attttcttat	gtcattacat	actctccaaa	tataattttt	16380
aatagttaca	tatttcatct	ataatttaag	cattctccca	ttttgaacag	aagcttggtt	16440
ccaatttttc	ttattataat	taacaatgat	gaatatattt	gtacacaaat	gcctgaacgt	16500
ctcctttcct	taagaaaggc	agttagtga	ccaaggata	tacctttttc	aaagtctatt	16560
gctatgtcat	ctaattgctt	ccagaaagg	taatgaatat	atgtggactg	tgtgtgctca	16620
gcccttagct	agtcaatatg	gggagatttt	aaatgaaaat	aggaaagtgg	aaaagtaagg	16680
tggtagccag	gtgtggtggt	tcatgcctgt	tatcccagca	ctttgggagg	ccaaggtggg	16740
tggatcactt	gaggtcagga	gttccagacc	agcctggcca	atatagcaaa	acctcatttc	16800

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

tatcaaaaat	acaaaaatta	gctgggcggt	ggtccgtgcc	tgtaatccca	gctactcagg	16860
aggctgagac	aggagaatcg	tttgaaccct	gggaagcaga	ggttgcagtg	agttgagatt	16920
gcaccactgc	actccagcct	gggcaacaga	gcaagactct	gtctcaaaaa	aaaaaagaaa	16980
agaaaagaaa	aagtaagggtg	ggtggggcctt	gctctcaaag	atctttcttg	ttgagggtcat	17040
tgacacacaa	atggtgtaga	aaactgtagc	actaaatcat	gatgccagaa	agagctggga	17100
atgcagatct	taatgaatga	ccttatcaaa	gaaggtaggg	tagatgaggt	ggcacccgag	17160
ctggctttgt	aggaagtgtg	gggtttcaac	gtggcagaga	ggaaaagtat	ttaagtacaa	17220
aggaacaata	tagttgtagg	tatataagtg	ataactgagc	cttcctgtac	agctgtttag	17280
atcaaaagat	gaatgttggg	agccctggca	tacaggagtg	gtctgactgg	acggtggaga	17340
agggtgaggag	aatccctgca	tgccacttcg	tctttactcc	tgccatgttt	acttcttggg	17400
agaattttcc	tactggcact	agccatttat	tattcaaggc	caaattcatc	tgtcagaccc	17460
tttgtgaaat	ctttccagaa	tccataagac	agcctctcct	gtgttcaaaa	tttttttttt	17520
tttgcacttt	aatatggtgc	ccattacact	cactgggtact	catgtgctct	ggcatttcat	17580
cttcaaagct	gggtgaactt	tattccttgt	atctgtccca	gaacctagca	cggtatctgg	17640
tacatagtaa	atgctgaatg	agtgaagagc	ctgataggca	acagacacga	tcaaagcagt	17700
actttcagaa	gatcagtaaa	acagtaatgt	acatggtttt	gaggagtga	agagagacta	17760
gaaaatgaaa	ggcaagttag	aagaccacat	acaagaagga	acaggacttg	accactgaat	17820
atggagggag	gcatcacatt	ttgaagccta	ggtgattaga	gtggaagagt	aacacatttg	17880
aaaaatactg	tcggccgggc	acagtggctc	acgcctgtaa	tcccagcact	ttgggaggcc	17940
gaggcaggta	gatcacaagg	tcaggagatt	gagaccatcc	tggctaacac	ggtgaaaccc	18000
cgtctctact	aaaaaataca	aaaaaattag	ctgggcatgg	tggcgggcac	ctgtagtccc	18060
agctactcgg	gaggccgagg	caggagaatg	gtgtgaacct	gggaggcgga	gcttgcagtg	18120
agccgagatt	gcgccactgc	actccagcct	gggcgacaga	gcgagactct	gtctcaaaaa	18180
aaaaaaaaaa	gaaaaatact	cttcattgtt	acgggagtag	ggcagagaag	atgatgagtt	18240
tgattgtggt	ttgagggtgtt	aattccaaag	aaaatgttca	ctagcttttg	ggaagtcaag	18300
actggctctg	agatgacaga	tgagaacaag	gatgtccatc	tggaattgct	ggcctggagg	18360
agactgttga	aaactttgat	gagttttctt	tgtttttggt	tttgcccttg	cctctcacct	18420
cccactttga	tgagttttta	aagttagtgg	gaagagcagg	aacctgatcc	ttgaggaaca	18480
tttgtagaaa	gtggtagaag	gaaggggtaa	ccaagcagag	aagttgggga	agggttgctt	18540
cttgagagaa	gagcccaaaa	aatgaaatgt	cagtgactac	gaaagcagaa	gaggactgca	18600
gtcaggggag	atgaagggtg	agggctctgg	agatggagaa	tggcaaattc	actgaattgt	18660
gtctgagatg	ttttagggtc	cttttatcgc	taagctcccc	ggaatcatat	ttggtggatt	18720
cctgccttat	ttccacata	ttctgtcttt	ttttgtttt	taaatctcat	ttttggcttg	18780
tttgttttga	ttttaagat	aaaatctttt	tataaatacg	attacccttg	aaactcttct	18840

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

gctatattta	cacatgtagt	taacattttt	ccatttggtta	gttttaggttt	cctcctgggg	18900
atcatcgtag	atctatctgt	cctcagttca	tttttggtgc	atcctccatt	gtgctgagca	18960
cattatagat	gcttgggagg	tatttgaggt	cacattaaat	taggcgggtat	cccttatggt	19020
aatggctaac	caccacatct	tagggggccat	ttgtgaactt	atggattatt	cttttatctg	19080
tgttattggt	gaaagtgcta	agtattgact	gggagcccaa	tttatgtgtg	tgtgcacatt	19140
tttctagggg	aaggcccata	agtttcatta	gatttctcaa	gatgacctat	tgctatatac	19200
tatcatcatg	ggtaatatgt	ttaccagaac	tttcctaatt	ataaatgcct	ctgtttagaa	19260
cttttgccta	acaggcatat	tcagatacag	ggatcagcag	ttattctggg	tggtgtgcga	19320
ctagggtgga	tagcagagtt	ggtggcttta	gatttaggaa	atttgagttc	taaaatcagt	19380
gctaccagta	atcgggtgctg	tgactttaag	caagtcacct	ctctggggcca	gtttctgtcg	19440
cctaggctgg	agtgcagtga	catgatcttg	gctcactaca	acctctgcct	tccagattca	19500
agcggttctc	ccacctcagc	ctcctgagta	gctggggacta	cagggtgtgcc	accatgcccg	19560
gctacttttt	gtatttttag	tagagaccag	gtttcatcat	attggccagt	ctggtctcga	19620
actcctgacc	tcgtgatcca	cccgtcttgg	cctcccaagt	gctgggatta	cagggtgtgag	19680
ccaccgtgcc	cagccagctc	tagtgtttta	atcaaggaaa	attgctcttt	ggaactgcag	19740
tgtaagagag	atggccgtgc	tgcatttccc	agtactcatt	ctcccatgc	agggacctca	19800
tggagctgcc	tgcctcctca	ggggtatgct	tccttctggt	ctcttccttt	gtcctgggtc	19860
acttacctgt	tgttgggacg	ggataaggaa	tgggtcacct	ccagttacct	gaggtattaa	19920
tatttattta	caccctgtgc	ctatctcccc	agtttcctca	tacttctgtg	agtctctgtg	19980
catagcattg	tgtcctacac	ataatatatt	tgcggctggt	gattatggat	cttttgttga	20040
ttctcctggc	tccatgatat	ttcactaaaa	tttaatggaa	gaagtattac	tttaattaca	20100
ccttgaatat	ttggtaaagg	actggcatag	caaagacatg	atagcagaga	ggtgtaagtg	20160
agaagtacca	aggacctcca	gttctctaca	aaagtaggca	cgaaaagctt	tatgaaattc	20220
gtattcaagg	ctgccaatat	tttttctttt	tctttttctt	ttcttttctt	tctttttttt	20280
tttgagatgg	agtctcgctg	tgttgcccag	gctgtagtgc	agtggcatga	tcttggctca	20340
ctgcaacctc	tgcttcccgg	gttcaagcaa	ttcttgtgcc	tccgcctcct	gaatagctgg	20400
gattacatgc	atgtgccacc	atgcctggct	aattttttgt	attttttttt	tttaagtggg	20460
gatgggggtt	cactatgttg	gccaggctgg	tctcaaaactc	ctgccctcaa	gtgatctgcc	20520
caccttgggc	tcccaaagtg	ttggtattat	aggcataagc	cactgcgccc	agccctcaat	20580
gttgtttctg	tctagcagac	ctacagggaa	attcagattc	ttccctcagc	agaggcaa	20640
gactgtaaga	gatgtccctc	agggatgtac	agaaataaccg	tatctcactg	attctaagaa	20700
gcacactttt	ccgcatttta	atacttctga	aatcatgatg	tgtcttataa	ttcatggcag	20760
cttgtaattc	attgacagcc	cttttttctc	ctcttagtgc	taagcacata	aaataacact	20820
atgcttatat	cttagactgc	atcttaaata	tgaggaaata	tagtagttga	gatgattaat	20880

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

gttaa	atgca	aaa	atgccaa	aggtat	cttt	tagt	gtagtt	tatct	gaaat	agagag	tatg	20940	
ttgaa	aggag	taat	gtgaaa	ttagg	ctgga	agaa	agatcc	tagc	tttcta	gaga	accaga	21000	
ttgat	gaatg	aaat	gtgggt	actat	gtgaa	gaag	agtgtt	tatata	aaca	tgtg	aaat	21060	
attat	ttaaa	gaatt	attgt	ttct	gtaatt	gaaat	caatc	ttatt	taaat	tttt	attttt	21120	
taaag	gatga	gaaaa	atcag	ttaat	gacaa	caa	acgtctg	gttg	aaacag	gtat	gtgtgt	21180	
aaaatt	caaaa	cgggc	accca	attag	tgact	ggg	acaccta	ttttt	tattat	atgt	attgta	21240	
gcaga	aaatac	aagag	tatgt	atatt	ttgtga	ataca	aatga	atac	gtgact	atat	ggcctt	21300	
gggtg	gattgg	cagg	acacag	aaag	atgagg	gtag	atggag	ttct	tgatt	tatt	cagcta	21360	
gtatt	ttttg	agtg	cctatt	gtgt	gccaga	cact	gttatg	ggg	aaacagc	agt	gaacaaa	21420	
acaga	caaaaa	aacc	ctgtag	tatt	agtccg	ttct	cacact	gct	ataagga	cata	cccaag	21480	
gctgg	gtaat	ttata	aaagg	aag	aggttta	atgg	attcac	agtt	cagcat	gact	ggggag	21540	
gcttc	acaat	gatg	gtgga	agt	gaaggag	agg	caaaggc	atgt	cctaca	tgg	cagcagg	21600	
caaga	gagca	tg	tcaggg	aact	gccctt	tata	aaacca	tca	attcaag	atga	gatttg	21660	
gggtg	gggaca	cagcc	aaacc	acat	cacctg	ccct	catgga	act	tcattct	agt	gggggaa	21720	
aaata	aaaca	gtt	gtatagt	acct	tagaag	ctga	taagct	tggg	gaaaaa	cac	actggaa	21780	
aaga	agatag	ggag	tattgg	gg	tcgggggt	gtact	tataa	aaat	gggtgg	caga	gaaaac	21840	
agcat	tgaga	agata	atgtc	tga	acaaagt	ctt	gggtggag	agga	agcaag	ccat	gtgtat	21900	
atctg	ggggag	gagc	gttcca	ggc	agcagga	ccta	caagt	caa	aggtttc	tgag	ctgggtg	21960	
tgtgc	ctagt	gtgt	ttaagc	ag	ttgcaagg	agg	ccagtg	gg	ctagcagt	gaga	gaacca	22020	
ttggg	gagag	gggg	gttagg	ag	atggcatc	agata	agcaa	gaag	aggctg	gtg	gagtagc	22080	
agctg	cttat	agg	ccactgc	aag	gattctg	act	ctctaag	gtg	gaaatgg	gca	agaatga	22140	
aatga	at	tttt	aatag	atag	tcctt	ttata	taaag	gact	ttt	gtt	ttttctggg	22200	
ccacc	ataca	tat	gtcctaa	ctg	ctgttga	gcg	cttcctt	ttg	tttttat	cat	cccta	22260	
tttt	tac	ct	actattt	gtt	ttcta	acccc	gaact	cctga	aagg	catata	tgcttttctc	22320	
agggt	gcagc	tccta	acttg	atca	cagaat	tgta	actgca	tgg	aggtagg	gta	agggtgtt	22380	
gaaata	cgc	gaat	gtgcaa	taa	atccaac	tcc	cttttgc	atg	gaccaga	acag	ccaaat	22440	
tgggt	gacaa	tac	atctgga	aaaa	agaatg	ttt	ccctga	acct	ggatat	taag	tgctg	22500	
tgg	cttcaag	tcct	ggatat	ag	tcagtcag	ttg	atgggag	aag	agttgcc	gag	cagagcc	22560	
atga	acacat	ctag	ctctgg	ttct	cacctg	tgt	ctcacag	gg	accatgg	gaga	accact	22620	
acaca	agggg	acag	ggttat	ctg	gtgccca	taata	agaaa	gac	agggag	tg	ttctctat	22680	
tggg	ggtaga	gat	gatctca	tgt	ctaaaat	ttct	gggtgtg	ac	aaaaa	agt	atgg	tattca	22740
ctg	ttttga	ctatt	agttt	tatt	gaaatt	gagg	cagatt	tct	ttgtttt	aa	agga	atgg	22800
atag	atgtaa	aatta	agatg	ga	accctgat	gact	atgggtg	ga	ataaa	agt	tata	ctgtt	22860
ccttc	agact	ctgt	ctggac	acc	agacatc	gttt	gtttt	ata	agtaagt	tata	ttctaa	22920	

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

atatagtttt	atattttcaa	aagaaaacat	ttgtatttct	attaggcact	aataattttt	22980
ctcccttttg	aaattgttta	ggtataaaaa	tcaaatgaca	tgaccgcatg	tgcttgggta	23040
tgattacatg	ttttatagat	gaggaaacag	aggcttaggg	tggttgttct	tttccaagat	23100
cacagagcta	gcacatggca	gagtaggggg	gtcacaccaa	ggggactgat	acctccattt	23160
actctttgtt	ttactagact	acataatttg	cagacttcta	gatttttttg	tatgtttttt	23220
acgtcgttga	ggtcataattt	tatgttgaat	tgtgcatcct	tctagttgtg	tttaaatact	23280
gtatcgtcat	tttcccacaa	tgaggaaatgc	tggtttaatt	atcaattcat	ctttagaggc	23340
atcctaccta	ggtgtgtttt	gaggattttt	ttttttttaa	cttaggggag	aggaaaattc	23400
tggttaccag	ttttattttt	ttctaagacc	actcctgggc	aaatctggga	atttgtgctt	23460
atcttaaagc	actttgtctg	attcgaaaga	aggccatttg	gcatgaggac	agagcaactg	23520
ctatgcaaaa	atatctttta	tcttttgaca	ctttttacct	ccatgcttct	taagaagtga	23580
acaaagcttg	taaggacaca	tgatgcagct	tcctggagca	tcattttatt	ttcagtaatt	23640
gaaaacattt	ttatattaaa	catggatata	ttacagaata	gtgtgcaaaa	gccacatgaa	23700
tttgaagaca	gcaacatttt	aaagaaatct	tatgttgggtg	gtgtgctttc	ctagtatatg	23760
gattctatac	tagacttttc	tcatatatga	attcacttgg	tgggagagct	tgagaggcat	23820
agctgctttt	caggggtcatg	cccagcttgg	tgttcatggg	ctttcccat	caaagtaaaa	23880
aacggccagt	atttgcgatg	aaggaagaag	agcactgtgg	agggagtcta	ggagtgtgga	23940
ttcaggttct	ggctgtatgc	gtgcccattg	tgtcaatagc	ctgagtctat	tctgtgtgta	24000
aggtgaggtc	ttttcaatca	ttagaatctc	aggcttctgt	gaaaatttgt	cagttctgga	24060
gtagatgcag	aagaaggggt	tcagttctag	tagagttaga	tatttaagga	agatattcct	24120
ggagcagggg	ccctatgtag	cacgtatatc	ttatctgaag	tatagtaatt	taaaaattat	24180
ttcatgcaat	caatgatagg	cctgctttta	tattaggctt	atattaatac	aattcatgtg	24240
cattgtttta	tttctgcatt	gttattttat	atgtgtgtat	tttagtgcag	atggacgttt	24300
tgaagggacc	agtacgaaaa	cagtcacag	gtacaatggc	actgtcacct	ggactccacc	24360
ggcaaaactac	aaaagttcct	gtaccataga	tgtcacgttt	ttcccatttg	accttcagaa	24420
ctgttccatg	aaatttggtt	cttggactta	tgatggatca	caggttgata	taattctaga	24480
ggaccaagat	gtagacaaga	gagatttttt	tgataatgga	gaatgggaga	ttgtgagtgc	24540
aacagggagc	aaaggaaaca	gaaccgacag	ctgttgctgg	tatccgtatg	tcacttactc	24600
atttgtaatc	aagcgcctgc	ctctctttta	taccttgttc	cttataatac	cctgtatttg	24660
gctctcattt	ttaactgtac	ttgtcttcta	tcttccttca	aatgaagggtg	aaaagatttg	24720
tctctgcact	tcagtacttg	tgtctttgac	tgtcttcctt	ctggttattg	aagagatcat	24780
accatcatct	tcaaaagtca	tacctcta	tgagagtagt	ctggatttta	ccatgatttt	24840
tgtgacactg	tcaattatgg	taaccgtctt	cgctatcaac	attcatcatc	gttcttcctc	24900
aacacataat	gccatggcgc	ctttgggtccg	caagatat	cttcacacgc	ttcccaaact	24960

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

gctttgcatg	agaagtcattg	tagacaggta	cttcactcag	aaagaggaaa	ctgagagtgg	25020
tagtgagacca	aaatcttcta	gaaacacatt	ggaagctgcg	ctcgattcta	ttcgctacat	25080
tacaagacac	atcatgaagg	aaaatgatgt	ccgtgaggtc	tgtgatgtgt	atttacaat	25140
gcagatcttc	ttccatttta	agttcagaag	ttactttcat	taattttggc	agagtaaaca	25200
gcatgaccct	taagtaagac	taagcataga	ttgagggccca	gaattgttga	catattttct	25260
ataaaagatc	tttactaagg	cttgtttcag	ttaaagcacc	tgcaaaatgg	ggcattttaca	25320
caaattctac	ttctccactt	cccccatcag	catcttggat	aactctaaag	aaaatttagt	25380
gttatattct	aaggaataat	cctgccatat	ttcttggctc	tgacctgatg	aattgtttta	25440
atttcttggg	gtgagggcag	tgggtgaact	gttttaattt	tgtcttcagt	aactttgttt	25500
ctaaattgtg	ataatctgta	ggcagaactc	cattataaca	gttaatggag	ttatcaaaag	25560
ttcttttagg	ctgggagcag	tggcttcattg	cctgtaatcc	caccactttg	ggaggccgag	25620
gtgggtggat	catttgaggt	caggagtgtg	agatcagcct	ggtcaacatg	gtgaaactcc	25680
atttctacta	aaaatacaaa	aattagctgg	gcatggtggc	acatgcctat	agtcacagct	25740
actcgggagg	ctggggcagg	agaatcactt	gaaccagga	ggcggagatt	gcagtgagcc	25800
gagatcacgc	cattgcactc	cagcctgggc	gaccgagcaa	gactccgtct	caaaaaaaaa	25860
aaaaaaaaaa	aagttctttt	aaagaatgag	cctaattgtg	aatttataag	tataaaattc	25920
agtcttgtca	ctgttatctt	ttctattgtg	tattatttta	aacctatgac	tatagtaata	25980
ttttcataat	tgaatgtaca	ttaaaattat	gtgaattata	atctgtaaag	ctatttttaa	26040
tggaataatt	ccatcaggta	tgaggagaca	gaataaatct	ggcaaaatca	cagcctttat	26100
cccaaaaggg	acatttgatg	tatatatttt	taaaactttt	tttcatatgt	taatgattta	26160
atttcaataa	gactttcctt	ccttatttta	ttgtatttca	ataggttttt	ggggaacatg	26220
tgtttggtca	catgcataag	ttctttcatg	ctgatttctg	agactttggt	gcacccatca	26280
taaaaacttc	taatgcttgt	gggtttgtga	agtatctatt	tggtggtagc	ataatgaaat	26340
tagttttata	ggtttgagc	tatcattgga	gtttttaaaa	gtacatagat	ttgttaggta	26400
atggttttaga	ctgagatgga	atttaataaa	tgtctgcaaa	gtattgtgca	aaagggtcat	26460
ggctcactact	actaggacca	aggagggttg	ttttattttc	agataaaaac	agaggcagag	26520
gtggccagggt	gcggtggctc	acgcctgtaa	tcccagcact	ttgggaggct	gaggcagggtg	26580
gatcacgagg	tcaggagttt	gagaccagcc	tggccaatat	ggtgaaacac	tgtctctcct	26640
aaaaatagaa	aaattagctg	ggcatggtgg	tgtgtgcctg	tagtcccagc	cacctgggag	26700
gctgaggcag	aagaatcact	taaacttggg	aggcagaggt	tgcatgagc	cgaggtcacg	26760
ccactgcact	ccagcctggg	ggacggagca	aggctctgtc	tcaaaataaa	ataagcagag	26820
aagtaacagg	gtttacaatg	ccctaaattc	taaattatcc	tacactttgg	aggcacagtt	26880
cccatagagg	acaccatcct	tcatagaggt	tcaggggccag	ggaagcccct	ggtcaaggaa	26940
atggccttgt	agaaagggga	gcccctgctg	cttagtggct	gggctcatcc	ttctttttcc	27000

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

ttgtggtggc	tccgagctgc	tgagccagct	ccctactaaa	gctggctcca	gggaagactg	27060
ttctgtgctc	atgaaattag	actgaagtgg	tccctagga	atccaaaaat	aaataaagtg	27120
tgtatgtgag	gaagatgaac	agctttctaa	catgtattat	tctgaaccaa	cttttaattt	27180
ggcatgaaat	taatctcagg	ctagagtctc	tcaaaatatt	aaaataagta	aacactactg	27240
ggcaagaata	agtatatata	gtaagaataa	tttttttttag	tttattgtaa	aatatccaag	27300
tctattttta	tttttaattct	atcaaaaataa	accacttgta	atataagttg	atgtgtaaat	27360
gaacatatatt	tgtagtgtct	tttaaagctt	atatctatag	tagaccttca	ggctagtgtc	27420
tgtccctgag	ctgagtatag	ggctacttac	cgtttagagg	cagcaatggg	aggcagaaat	27480
cgatttggct	tctaactcag	tgtgtttgtt	atatcttaaa	atatgtacac	aattttacaat	27540
tattttaatgc	attttttattt	ttttcctaac	aggttggtga	agattggaaa	ttcatagccc	27600
aggttcttga	tcggatgttt	ctgtggactt	ttcttttcgt	ttcaattgtt	ggatctcttg	27660
ggctttttgt	tcctgttatt	tataaatggg	caaatatatt	aataccagtt	catattggaa	27720
atgcaaataa	gtgaagcctc	ccaagggact	gaagtataca	tttagttaac	acacatatat	27780
ctgatggcac	ctataaaaatt	atgaaaatgt	aagttatgtg	ttaaatttag	tgcaagcttt	27840
aacagactaa	gttgctaacc	tcaatttatg	ttaacagatg	atccatttga	acagttggct	27900
gtatgactga	agtaataact	gatgagatac	atttgatctt	gtaaaaatag	caaaatatta	27960
tctgaactgg	actagtga	aatctagtat	ttgtatcctg	gcaaataata	ctaatttata	28020
atccacagta	aagttcatcc	tttgactgtg	ctggagaatt	ccagttgtat	ttgaagactg	28080
attttaaaac	ttttctgcat	ttggtaaagg	tatgtaaact	ttcctgtact	cactgagtaa	28140
cagctaattct	ttaatatata	attatactgc	tatatttaaa	aagctgacta	cttgatataa	28200
ttacttaatg	tgatgcttga	tataataatt	acttaatgtg	gccgggcacg	gtggctcaca	28260
cctgtaatcc	cagcactttg	ggaggtcgag	gtgggcgtat	cacctgaggt	tgggagttcg	28320
agaccagcct	gaccaacgtg	gagaaacccc	gtcttacta	aaaatatgaa	attagccagg	28380
gtggtggtgc	acacctgtaa	tcccagctac	ctgggaggct	gcggcaggag	aatcgcttga	28440
accaggtgg	cggaggttgc	ggtgagctga	gatcacgcc	ttgcactcca	gcctgggcaa	28500
caagagcaaa	actcagtctc	aaataataat	aataacaaca	acttaatgtg	ctgctgcttt	28560
tccataacca	acatttttaa	aataaatgaa	aaacaggaat	tgggaactcc	tttaaggctt	28620
actttattct	ttagatgctt	aattattgtg	ttactatttt	ctgtagctta	gcttccactg	28680
taaagtcata	cagtagacaa	ctcctgtgga	cacgcagtag	catatcctta	acattaattt	28740
cagtcctctt	gtccacattt	cccacaatta	atagaaccat	cttctatata	aattgtggta	28800
gtatctcttt	atccttgatc	ttagaatagt	cagtccacta	caattacatg	aaccccat	28860
aaaaaacata	tttagggccg	ggggcagtg	ctcacatctg	taatccaagc	actttgggag	28920
gctgaggcag	gtggatcacc	agagggttag	agttcgagac	tagcctgacc	aacatggtga	28980
agccccgtct	ctactaagaa	tacaaaaaat	tagtcgggca	tggtagcagg	cgcctgtagt	29040

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

```

cccagctact caagaggctg aggcaggaga atcgcttgaa cctgggaggt ggaggctgca 29100
gtgagccgag actgcgccat tgcactccag cctggcaaca agagcaaaac tctgtctcaa 29160
acatattttg gtctaaatca ttctgtgaga aaacaatctt ctaatatgaa acacagtatt 29220
ctaatttggg atatgcacac tggtatatac ctgtaatatt tcagttttct ctccttcatt 29280
ctaacaatta caataataga atcttagagt tgcaagggcc tttagatgta atcaatctta 29340
gcctattact agtacagcgt aatgatttta gtacagtata atgtatcaca gttaaaacag 29400
ttaaattcca tctctaaatg tcaccacttc aggtgtgacc aggtagcaaa cactgacaga 29460
aaccctcgtt caatttagaa ctcttagctg ttgagatcac aaacacctca tttatttata 29520
ataagtaacc tatctaagtt caagccaatg ctctttggaa ggcggaggag accctatcta 29580
atttgcatth aatcgtaggc aggtgtttta tgccatttaa tgagtgaag cctggtgtga 29640
tgaattttaga ttgcctgccg gctacctacc ttagttcgta tacatccctg atccctctta 29700
tactaccatt actgttactt atgattttta tatataaatt tttatcgaca 29750

```

```

<210> 40
<211> 28244
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 40
gtccttccca ggggtgtgta gcgctctctc tacggcgccc gcctagcccc gtggtcccaa 60
ccccctgcgg gagctgcaca cgccccggaa acctgggaca gaaactgagt ccctctcctt 120
cctggtggtg gtgacagcac ctgctcagat ctggctcgac gccgccggcc ggagcaccca 180
gcccggcgga gaaggagctc gcccggcgct ggggactggg acctggagcc ctttccccta 240
ccgcacgtac gccccgccc gcgacgccc gcccgccgc cgcgcctgg cgcagcttca 300
ctccggatgg ttctgtctct cccgcgggtc cgaggcgctt ggaaaccag cggcggcgaa 360
gcggagagga gccccgcgcg tctccgccc cagggtcca ggtctggggt ctgcgctgga 420
gccgcgcggg gagaggccgt ctctgcgacc gccgcgccc ctcccgaccg tccgggtccg 480
cggccagccc ggccaccagc catgggctct ggcccgtct ctgctcccct ggcgctgtcg 540
ccgccgcggc tgctgctgct gctgctgctg tctctgctgc caggtacgcg cacaggcggt 600
agggctccgg agggacgggc gcccgagaag gggcgcgggg tccggagggg ctgccggcga 660
gaacaccgcg cgggcgagcg gagagggctg gcgccgtcgc cggggactcg gaaccgcgcg 720
agactggctc cagcccggcg gcgacttggg tggggtggct ttttcccttt cggctcacct 780
cccaccccta gccaccacca aacctgggag tcaactgagcg ggcgctggta cgcgccgggt 840
gatggggagg tcgagaccgg gtccttcgtc ttgggcgcag gagttgggga ttcgctccc 900
cgcgctgccc gtcgccctgc cccgcgact ggctcccaaa ctggcgcgcc caagcctccc 960
gctccaccgt ctgcatcccg cccacctct catttgacgg agatggctga agacttggcc 1020
aaggccacct cggaagagg ggagtcgctt cgggactggg gctggagctg gagcgccagc 1080

```

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

ctctcctccg gttgtagcct cctagcgctc ctggctgcgt cgctgagggg ccctccaccg	1140
ggagagcgcc tcctgtcttc ctcccgctct ccagaggagc ctgctggggg aagccggccc	1200
tggcccgccg ctgggaggct cttgggtgcc tgggagggct ggtgggtagc gagagtcggg	1260
gaccgggcaa ggctgcaggg aattcctgga gggcccaggc cggcggctctg tcgtgcggct	1320
gtgagctcag agcgctttcc gccctcggtg ccgaggcctg cactactcag aacgccatac	1380
gctctcaacc gacctcctgc ctgggaccct tctttcatcc tggggaagga gagtggggag	1440
caggaaaaat cctatttcaa gacctgagga agttggattc aacttcctag aggattctcc	1500
tcccgcttcc ccaagctgcc ccagatctg tacgtgggaa tcagaagaca gctgaccg	1560
tatgcctcac ttgtgctggg gtgtggctta ggaacaaaga ggggtgccc aagggttcag	1620
aggtcagagt ctttcatcag gatatgaaga cagcatcagc aagagctggg ggtcacacga	1680
gatcacggga gtcacacagt gccttggtt ctaagagggc tgggtggccac ccctacaggg	1740
tggaatgcag gagaggcca gacctgggct gtgttctccc ggaggctggg aggtagaaga	1800
cctgggcctg ggcgaccgtg gttggccctg ccctgggag cggactggcc atctttccat	1860
cgtggaagca gtgagtggct gtaccaggc agacagcatt tgccccacac cccacccg	1920
cagaaacaac ccaggaaaag attgcgaata gttcttgacc tcttaccgca gcaccaagct	1980
gtgcacttcc ttcacaaca ccctttgagg tggatacgtt tataatcctt attttgactg	2040
gtaaagacac aggttcagag aggttaagcc acttgccaa gctcacacag cttacaagt	2100
atttgcagg atttgcacca gatctgtcca actccagagc ccaggcttgc aaccactgtg	2160
cttctcactg aatgcgtgtg gccaggtaga atcctgccc tcttgggcct cagtttccc	2220
ttttgtaacc cactgggtta gactggcctg aaagtctagg gttccacaga atccccccac	2280
aggtggaggg gatgctgtag atgggtgatg tttctgctgg gctgggtggg ggagggttaag	2340
taacgatttc ccaggggact gacagggctg cttccacag tggccagggc ctcagaggct	2400
gagcaccgtc tatttgagcg gctgtttgaa gattacaatg agatcatccg gcctgtagcc	2460
aacgtgtctg acccagtcac catccatttc gaggtgtcca tgtctcagct ggtgaagggtg	2520
gtgagtgtg gaagccacga gccgtggcca tggggaccgg ggcttctgga ggagcctttc	2580
ccagaattag tcttgttttg taattctcct gtcaacttta attcctctt ctaggatgaa	2640
gtaaaccaga tcatggagac caacctgtgg ctcaagcaag taagtacca gaccctaggc	2700
actgctgccc cctgggtggg actgttttat ttgctttagg tgaaccaaga aaggcctaaa	2760
gaccaggctt catttacttc tgtggaacct agattggggt cactgactg gcagatatat	2820
ctcttctaag gcttgaggtc acatgcactg ccctacagtc cccctggaag gactgtaggg	2880
cccaaccct caagtccag atggacagg tgcagcctgg agaaagacat tctccatgtt	2940
cacacaacag aagagtacga acctgagatt gaagccctgc ccccaaacc tggggtggtg	3000
cctgagacac ctcttctct ccctcttgct aaaaactcag tttttttcc agacgggatc	3060
tcgctctgtc acccaggccg gagtgtgtg gcgtgatctc ggctcactgc aatctccacc	3120

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

agcaggggttc aagcagttct cctgcctcag cctcccaagt agctgggacc acagctgtgc	3180
accaccacgt ctggctaatt tttggatttg ttatagagac agggtttctgc catgttgccc	3240
aggctggtct cgaacgcctg atctcaagca aaccacacac ctacgcctcc caaagtgtgt	3300
gggttacagg cagaagccac tgtgcacagc ccctatactc attcttaagt cagaataaga	3360
tgctgtctgtt gttggttagcg tgggagtaga ttttcctgtt cagatcgagg ccaagaaatt	3420
gccttccaca tgtcctcccc agggaggctt tgtccagact tgccaggaga cataatggcc	3480
cattggcctg cgggtgacct ttctgccagc ctggccagct gagcactcag cacacacagc	3540
cttcatcccc aggaggttgg aaagccagat gggcacagtg cccacccag tacttgatgc	3600
acacgttccc tctgtggccg cagcctcacc cctctctcct ctggtgctca ggactcagac	3660
ctcccagcct ctggaccag acacttctg ggccctgcag gggctatgga ttcttcccc	3720
ggaatctttc agagtccagt cttgcttaac cttgggggtga aagagtgtct atgttgga	3780
acaccctgg agagccattc aggggctgta aacaggcaca tggacctgga catgatgcat	3840
gaagtccagg agtctccacc tggcactaga agtgaccaga gaaagcacga gtaggccctg	3900
tttggttgat gaggggctgg gcttgctcat gggttatggg gcagtggctt ccctagtgcc	3960
aggaggtggc ccgcagagcc agccgtgtgc tctctcctgc actacacca caggagaagt	4020
tggactatgt gatcatggca tggatgtggt tcggtcacat gcagcagggg tggggagtca	4080
ccaagatggg tggtgccacg ggaagtaaaa ccaggctgat tcttttaccg tctccttctc	4140
cctccctgct tccttccccg agatctggaa tgactacaag ctgaaatgga acccctctga	4200
ctatggtggg gcagagttca tgcgtgtccc tgcacagaag atctggaagc cagacattgt	4260
gctgtataac aagtaagggt ctggggggcc cagccctct cagggtgtc agcctgggct	4320
ctgggttttt ggccactgt gcttaaaacc tggccttctt tggccttttc caagaaggct	4380
gcattcattt gttcagtcca taggtatgta atcagcaact actacatacc aggtaccaga	4440
gatgttggag agccacagag agcagcagtg tgctgagtgg cttcaaagca ggcattgggtg	4500
ggtggaagat ggcattggga aagtttcaag gaagaattgg catttgaagt gaatcctgaa	4560
gattgttag gatctcagga caggagatg gagcagagga gggcccgggg aggcaggaga	4620
gtatgtcatg ggcagccaag gtgacctcat tggctggact gtgggacata aggctggaaa	4680
gatccatggg ccaaggacca acccagtggt gtggaggggg aaggctcaga tgcccggggc	4740
acctggaatg tagcatctgt tagcagctct gtgcaaacag acaggaatgg agtaaaccgt	4800
ccctcctcac cttgtctttg aaagagaatg aggggtgttg agaagatcat agctgggtgg	4860
gcctaagctg tgtagtccca gggttcccag cctgtgtgact ggcattggtta ccaaggagct	4920
tttttttttg gggggtgggg gggggaagac tgagtcttac tgtcaccag gctggagtgc	4980
agtgggtgga tctcggtca cagcaacctc cacctcctgg gttcaagaaa tcctcctgcc	5040
tcagcctccc aagtagctgg gattacaggc acgtgctgcc acacctggct aattttgtat	5100
ttttcagtag agatgggggt ttgccatgtt ggccaggctg gttttgaact cctgacctca	5160

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

agcaatctgt	ctgccttggc	ctcccaaagt	gctgggatta	cagcatgagc	caccatgccc	5220
agccccaatg	agctttttta	aaatacaggt	gtttggccag	gcatgggtggc	tgatgcctgt	5280
aatcccagca	ctttgggagg	ccgaggcagg	aggatcactg	gaggccagga	gttcgagacc	5340
agcctggcca	atataccaaa	accccatctc	tactaaaaat	acaaaaaatt	agccaggcat	5400
gggtggcgtgt	gcctgtaatc	ccagctactc	cagaggctga	ggcaggagaa	tcgcttgaac	5460
ctggtaggta	gaggctgcag	tgacctagat	cacaccactg	tactccagcc	tgggtgacag	5520
tgagactccg	tctcaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaataca	ggtgcctgaa	ttcaaaatat	5580
tttattcttt	gttcctcact	gtcttttcta	aagttaatat	gtattacgtt	atccaaaaaa	5640
tctctatacc	tgtccccagg	tcctgcccc	cagaaacact	gagtcagtgg	gtctgggtag	5700
gcctaggaat	gggtgttttc	acaaagctgt	cctgggggct	gtgtgaccag	cttgcttttg	5760
ggatccctga	tctggccctt	ccctgacatt	tcacagatga	ggactgaggc	ccagagtgga	5820
tgtgtggcac	agccaggctc	ggggtggtct	cagccatcca	ctgtggcttt	ggggccactg	5880
tgggcagtgg	atgcaggagg	ccgatgctgt	gatcaggggg	ctgagctggg	cacccagcc	5940
tgtctctgcc	tgtgtcccca	aacctcttct	ctactctccc	aacagcaaac	ctgccatcag	6000
acagttaccc	tgctacacgg	tgtaccctgc	aggcctctc	ccactgggaa	aaggctctggg	6060
ccttgagaa	aggattgata	gcccccaaag	tatgtgaagc	aaggttccca	tgtacagagt	6120
aggatgagca	ttctgggccc	cgtgctccca	gcccgctctg	gtggctgcat	ccaggtcgta	6180
gttgagaagg	gtgagtccag	gactaaaaag	acttccctgg	ctcctgccat	cgagagaagc	6240
tgctctcgag	ccagtccttc	acagtgggcc	acttcagtc	tcctatggat	ccggaatgtg	6300
catcttccc	ccagtttttg	gaggcctctc	ctctttctct	cttgcaaagg	ttcttctct	6360
gccagacagg	tcctgctcat	catagcacct	ccaaaacccc	tcccttttct	ctaagtccac	6420
acaaaactga	tacttcccac	atttaagctc	tttcattgga	ctgacataaa	ttttagttga	6480
tattttgcaa	tatgctagtt	agttctctgg	gtattgaaga	atatcatttt	tgtacctgca	6540
ttttagagtt	aaaatgtttg	aatatttaaa	ccttttacat	ttacatttaa	acattttcag	6600
caaaacagtt	gatgtagaat	tagtctattc	tgattttaat	gctaagaata	cttctaggtt	6660
tttatgccat	attagtacaa	aataatgttt	tcttattagt	agtattgatt	ttacagttag	6720
tgctcaggact	agagaagcta	tgttttatac	tgaatccac	tttctgggtct	ctggcaaaaa	6780
caaaagtggg	tctttactca	ctctaaagac	agtccatggt	ttattttactg	ttttcccaag	6840
gaaacacagc	acttataaat	gtttcttgta	tgtaatttgt	atttgtaaac	tggtcatcaa	6900
agaactggga	cacaatataa	actcaacagg	cttgacagatt	tttttcttct	tgcactgaat	6960
tgctcgtagga	atcacatggt	tcaaatgctc	ttaagggaac	tgggcagggt	gtagagaatt	7020
tttgctaagc	tacaattaag	aaaatgagca	aaaagttaa	tcttcatgtt	ttgcgtttta	7080
tagccatttc	cttgctggca	atcttgagtg	aacagctgga	gtactgtagg	atttatgatt	7140
ttagcaataa	tgagaggcgt	agcaaaatgt	tgcaaattgg	ctgtggagag	gagcaaatat	7200

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

cataaggaat	ttctttgaaa	tctgaagctg	aaaataacat	ttagagaaaa	tcatccaact	7260
catgttctct	ctctttctcct	agttagaact	tcaattgctc	aggattcacc	ctctgttaag	7320
gattttctctt	ctttttttttc	ccccacccc	gagatggagt	ctcactctgt	cgcccaggct	7380
ggagtgcagt	ggcatgatct	gggctcactg	caagctccgc	ctccctgggt	cacgccattc	7440
tcctacctca	gcctcccaag	tagctgggac	tacaggcgcc	cgccaccacg	cctggctaata	7500
ttttttgtgg	ttttttttgg	tttttttttt	gtttgtttgc	cactgcttta	cagttttttt	7560
ttaaatttta	ttattattat	actttaagtt	ttaggggtaca	tgtgcacaat	gtgcaggttt	7620
gttacatatg	tatacatgtg	ccatgttggt	gtgctgcacc	cattaactcg	tcatttagca	7680
ttaggtatat	ctcctaatac	tatctctccc	ccctcccccc	acccacacaac	agtccttggt	7740
gtgtgatgtt	ccccttctcg	tgtccatgtg	ttctcattgt	tcaattccca	cctatgagtg	7800
ataacatgcg	gtgtttgggt	ttttgtcctt	gcatagatgtt	gctgagaatg	atggtttcca	7860
gtttcatcca	tgtccctaca	aaggacatga	actcatcatt	ttttatggct	gcatagtatt	7920
ccatggtgta	tatgtgccac	attttcttaa	tccagtctat	ccttggttga	catttggtgt	7980
ggttgcaagt	ctttgtctatt	gtgaataatg	ccgcaataaa	catacgtgtg	catgtgtcct	8040
tataacagca	tgatttatag	tcctttgggt	atatacccag	taatgggatg	gctgggtcaa	8100
atgggtatttc	tagttctaga	tccctgagga	atcggcacac	tgacttccac	aatgggtgaa	8160
ctagtttaca	ctcccaccaa	cagtgtaaaa	gtgttcctat	ttctccacat	cctcgccagc	8220
atctgttggt	tcctgacctt	ttaatgatcg	ccattctaac	tggtgtgaga	tggtatctca	8280
ttgtgggttt	gatttgcatt	tctctgatgg	ccagtgcaga	tgagcatttt	ttcatgtgtt	8340
ttttggctgc	ataaatgtct	tcctttgaga	agtgtctgtt	catatccttc	accactttt	8400
tgatgggggt	gtttgttttt	ttcttgtaaa	tttgtttgag	ttcattgtag	attctgaata	8460
ttagcccttt	gtcagatgag	taggttgtga	aaattttctc	ccattttgta	ggttgcctgt	8520
tcactctgat	ggtagtttct	tttgctgtgc	agaagctctt	tagtttaatt	agatcccatt	8580
tgtcaatttt	ggcttttggt	gccattgctt	ttgggtgttt	agacatgaag	tccttgccca	8640
tgccatgtgc	ctgaatggta	ttgcctaggt	tttcttcgag	ggtttttatg	gttttaggtc	8700
taacatgtta	agtctttaat	ccatcttgaa	ttaatttttg	tataaggtgt	aaggaagggg	8760
tccagtttca	gctttctaca	tatggctagc	cagttttccc	agcaccattt	attaaatagg	8820
gaatcctttc	cccattgct	tgtttttgtc	aggtttgtca	aagatcagat	agttgtagat	8880
atgtggcggt	atttctgagg	gctctgttct	gttcctttga	tctatatctc	tgttttggta	8940
ccagtaccat	gctgttttgg	ttactgtagc	cttgtagtat	agtttgaagt	caggtagtgt	9000
gatgcctcca	gctttgttct	tttggcttag	gattgacttg	gcgatgcggg	ctctgttttg	9060
gttccatatg	aactttaaa	tagttttttc	caattctgtg	aagaaagtca	ttggtggtct	9120
gatgggggatg	gcattgaatc	tataaattac	cttgggcagt	atggccattt	tcacgatatt	9180
gattcttcct	acccatgagc	atggaatgtt	cttccatttg	tttgtatctt	cttttatttc	9240

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

attgagcagt	ggtttgtagt	tctccttgaa	gaggtccttc	acatccctct	taagttggat	9300
tcctaggtat	tttattctct	ttgaagcaat	tgtgaatggt	agttcactca	tgatttggtc	9360
gtttgtctgt	tattggcgtg	taagaatgct	tgtgattttt	gtacattgat	tttgtatcct	9420
gagactttgc	tgaagttgct	tatcagctta	aggagatttt	gggctgagac	aatggggttt	9480
tctagatata	caatcatgtc	atctgcaaac	agggacaatt	tgacttcctc	ttttccta	9540
tgaatccctt	tatttccttc	tcctgcctaa	ttgccctggc	cagaacttcc	aacactatgt	9600
tgaataggag	tggtgagaga	gggcatccct	gtcttggtgc	cgttttcaaa	aggaatgctt	9660
ccagtttggt	cgcattcagt	atgatattgg	ctgtgggttt	ctcatagaca	gctcttatta	9720
ttttgagata	catcccatca	atacctaatt	tattgagagt	ttttagcgtg	aagggttggt	9780
gaattttgtc	aaaggccttt	tctgcatcta	ttgagataat	catgtggttt	ttgtctttgg	9840
ttctgtttat	atgctggatt	acatttggtg	atttgcatat	gttgaaccag	ccttgcattc	9900
cagggatgaa	gcccacttga	tcatgggtga	taagcttttt	gatgtgctgc	tggattcggt	9960
ttgccagtat	tttattgagg	atttttgcat	caatgttcat	caaggatatt	ggctctaaa	10020
tctctttttt	ggttgtgtct	ctgccagctt	tggtatcagg	aggatgctgg	cctcataaaa	10080
tgagttaggg	aggattccct	ctttttctat	tgattggaat	agtttcagaa	ggaatggtac	10140
cagctcctcc	ttgtacctct	gatagaattc	agctgtgaat	ccatctgggtc	ctggactttt	10200
tttggttggg	aagctattga	ttattgccac	aatttcagct	cctgttattg	gtctattcag	10260
agattcaact	tcttcctggt	ttagtcttgg	gagagtgtat	gtgtccagga	atttatccat	10320
ttcttctaga	ttttctagtt	tatttgctga	gagttgtttg	tagtattctc	tgatggtaat	10380
ttgtatttct	gtgggatcgg	tggtgatatc	ccctttatca	atttttattg	catctatttg	10440
attcttcttt	ctgctttatt	agtcttgcta	gcagtctatc	aattttgttg	atcttttcaa	10500
aaaaccagct	cctggattca	ttaatttttt	gaagggtttt	ttgtgtctct	atttccttca	10560
gttctgctct	gatttttagtt	atttcttgcc	ttctgctagc	ttttgaatgt	gtttgctctt	10620
gcttttctag	ttctttta	tgtgatgtta	gggtgtcaat	tttggtatctt	tcctgctttc	10680
tcttggtggc	atttagtgct	ataaatttct	ctctacacac	tgctttgaat	gcgtcccaga	10740
gattctggta	tgttgtgtct	ttgttctcat	tggtttcaaa	gaacatcttt	atttctgcct	10800
acctttcggt	atgtacccag	tagtcattca	ggagcagatt	gttcagtttc	catgtagttg	10860
agtgggtttg	agtgagtttc	ttaatcctga	gttctagttt	gattgactgt	tggtctgaga	10920
gacagtttgt	tacaatttgt	gttcttttac	atttgctgag	gagtgcttta	cttccaacta	10980
tgtggtcaat	tttggaatag	gtgtggtgtg	gtgctgaaaa	aaatgtatgt	tctgttgatt	11040
tggggtggag	agttctgtag	atgtctatta	gggccgcttg	gtgcagagct	gagttcaatt	11100
cctgggtatc	gttgtaact	ttgtcttggt	gatctgtcta	atgttgacag	tggggtgttg	11160
aagtctccca	ttattattgt	gtgggagtct	aagtctcttt	gtaggtctct	aaggacttgc	11220
tttatgaatc	tggtgtgctcc	tgtattgggt	gcctatatat	ttaggatagt	tagctcttct	11280

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

tggtgaattg atccctttac cattatgtaa tggccttctt tgtctctttt gatctttggt	11340
ggtttaaagt gttttatcag agactaggat tgcaaccctt gccttttttt gttttccatt	11400
tgcttggtag atcttcctcc atccctttat tttgagccta tgtgtgtctc tgcgtgtgaa	11460
atggggtttcc tgaatacagc aactgatgg gtcttgactc tttatccaat ttgctagtct	11520
gtgtctttta attggagcat ttagcccat tacatttaaa gttaatattg ttatgtgtga	11580
atttggtcct gtcattatta tgtagctgg tgattttgct cgtagttga tgcagtttct	11640
tcctagcctt gatggctctt acattttggc atgtttttgc agtggctggg accagttggt	11700
cctttccatg tttagcgctt ccttcaggag ctcttttagg gcaggcctgg tggtgataaa	11760
atctctcagc atttgcttgt ctgtaaagta ttttatttct cttttactta tgaagcttag	11820
tttggtgga tatgaaattc tgggttgaaa attcttttct ttaagaatgt tgaatattgg	11880
ccccactct cttctggctt gtagagtatc tgccgagaga tctgctgtta gtctgatggg	11940
cttccctttg tgggtaacct gaccttctt tctggctgcc cttaacattt tttccttcat	12000
ttcaactttg gtgaatctga ctattatgtg tcttgaggtt gctcttctcg aggagtatct	12060
tttgggcatt ctctgtattt cctgaatctg aatgttggcc tgccttgcta gattggggaa	12120
gttctcctgg ataatacct gcagagtgtt ttccaacttg gttccattct ccccgctact	12180
ttcaggtaga ccaatcagat gtagatttgg tcttttcaca tagtcccata tttcttgga	12240
gctttggtca tttctattct tttttctcta aactttccct ctcacttcat ttcatcatt	12300
tcattctcca tctactgata cttttcttcc agttgattgc atcggtcctt gaggtctctg	12360
cattcttcac gtagttctcc agccttggct ttcagctcca tcagctcctt taaggacttc	12420
tctgcattgg ttattctagt tatccatttg tctaattttt ttttcacagt ttttaacttc	12480
tttgccattg gtttgaattt cctcctgtag cttggagtat tttggctgct tggagccttc	12540
ttctctcaac ttgtcaaagt cattctccgt ccagctttgt tccattgctg gtgaggagct	12600
atgttccttt ggaggaggag aggtgctctg attttttagag tttccagttt ttctgctctg	12660
ttttttcccc atctttgtgg ttttatctac ttttggctct tgatgatggg gacgtacaga	12720
tgggtttttg gtgtggatat gctttctgtt tgtagttttt ctttctaaca gacaggacct	12780
tcagctgcag gtctgttgga gtttgctaga ggtccactcc agaccctgtt tgcctgggta	12840
tcagcagcgg tggctgcaga acagcggtag ctgtagaaca gtggatcttg gtgaccaca	12900
gatgctgctg cctgatcgtt cctctggaag ttttgatatca gaggagtacc cggccgtgtg	12960
aggtgtcagt ctgcccctac ttgggggggtg tctcccagtt aggtgctctg ggggtcaggg	13020
accacttga ggaggcagtc tgcccgttct cagatttcca gctgcgtgct gggagaacca	13080
ttactctcct caaagctgtc agacagggaa gtctgcagag gttactgctg tctttttgtt	13140
tgtctgtgcc ctgccccag aggtggagcc tatagaggca ggcaggcctc cttgggctgt	13200
gggtgggctcc atccagttcg agcttcccgg ctgctttgtt tacctaata aggctgggca	13260
atggcaggcg cccctcccc agcatcgtg ccgccttgca gtttgatctc agactgctgt	13320

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

gctagccatc agcaagactc cgtgtgtgta ggaccctccg agcaaggtgc aggatgtaat	13380
ctcctgggtgt gccgtttttt aagcccgttg gaaaagtgca gtattaggggt gggagtgacc	13440
cgattttcca ggtgccatct gtcacccctt tctttgacta ggaaagggaa ctccctgacc	13500
ccttgtgctt cccaagttag gcaatgcctc gccctgcttt ggctcatgca cagtgcgctg	13560
caccactat cctgcaccca ctgtctggca ctccctagt agatgaacct ggtacctcag	13620
atggaaatgc agaaatcacc catcttctgc attgctcatg ctgggagctg tagaccggag	13680
ctgttcctat ttggccattt tggtccacc cgaatttttt tgtatttttt tagtagcgac	13740
ggggtttcac cgtttttagcc aggatggtct caatctcctg acttagccag gatgggtctca	13800
atctcctgac tttgtgatcc accctcctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacagggtgtg	13860
agccatcatt cccagccttt ctctgtgat attttgtttt cttaaagttca tttgtgaca	13920
gaatcctcag agtattcatg gacactgtat actctgtgtt ctggcaagtt cataattcat	13980
tgtaaccttt ttagagaata ctttttaggt aacttggtgg gtgtaaaatt cttggctcct	14040
ctttatcttc catgaaaatc tttttttttt ttttttggga gacagagtct cactgtgttg	14100
gccaggctgg agtgccttgg ctactgcaa tctctgcctc ctgggttcca gctattctcc	14160
tgctcagcc tcctgagtag ccgggattac aggtgtgtgc caccatgccc agctaatttt	14220
ttgtattttt agtagagatg gggtttcaca atgttggtgca ggctgggtctc aaactcctga	14280
cttcaaata tctgcccgcc tcagccttcc aaagtgtgg gattacaggt gtgagccatc	14340
acaccagac tgcttgttct tatgtttctt ctgggtttct tttttgtgtg tttttgttt	14400
tgttttgttt tgtttttttg agacagactc tcgtgggtggc atgatctcag ctactacaa	14460
gctccgcctc ccaggttcac accattcccc tgctcagct tcccaagtag ctgggactac	14520
aggtgcccac caccacatcc ggctaatttt tttgtatttt ttttagtaga gacggggttt	14580
cactgtgtta gccaggatgg tctcgatctc ctgacctgt catccactca cctcggcctc	14640
ccaaagtgtt gggattacag gcctgagcca ccaccctgg cctcttctgg ttttatttct	14700
aaaatgattt ttttcttttt cctaattctt tcctaaattc tgctagttct ttataattc	14760
tttcatttaa ccaaattatc ccttatcttt tctgatttct gttctttcac aattttgaaa	14820
aatttcttag tttcttttca ttttaattgt aatatcagat tatcgtcagc ttcactgtct	14880
tggtggctct atttttgtag ttgtgttat ctgcgtgtgt gttaattcag ttacttgtgt	14940
ttgtattttt tttttttttt ttgagacatc ttctgttttt ttgctcttgt taccaaggct	15000
ggagtgcaat ggcatgatct tggtcactg caacctctgc ctctcagatt caagcaattc	15060
ttctgcctca gcctcccaag tagctgggac tacagggtgac tgccaccacg cctagctaaa	15120
tttttttttg tatttttggg agagacgggg tttcaccatg ttggccagggt tggctctgaa	15180
ctcctgactt caggtaatcc acctgtctca gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg	15240
agctgtgtga ccagtttgt gtttttctta caatatgttt tcataaagct tcgttgctct	15300
tgtttaata gatagccttg ctttactttt agggcaagtt cttgggggga ataggagaag	15360

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

acggtagtta	ccttgagggtg	ccacttgtct	caatgcatgg	ccacctcccc	agtctccaca	15420
gtcatgacac	ctcagtcacg	acatgaccgc	acagtcacgg	catctccacg	agctgctgcc	15480
tctggatgct	gacttcagtt	tctgaacctt	ctttctcttc	tcacccccac	ttcttaccct	15540
gttgagtttg	gattctacca	taagcagctt	tttctctgag	tgggtctctg	tccttctgaa	15600
agggaggttt	tgggagggcat	ttctgacatc	ctcaagagcc	cacgtcagca	ctgactgacc	15660
tctgcagaca	ctgagtggat	tcccacggga	tttttttggg	tcttgcccac	aaattggaac	15720
ctgtggagcc	ctctctgttc	cattgttccc	cttgctgagg	attcagtgca	gagtgggggtc	15780
ctcgtctttt	gagggggcagc	cacttttttg	agattcctgt	gtctggcact	cttaggatct	15840
taggacatga	gaacctttct	ttctttttccc	ccggctgcct	ctaccccgca	gctaatacgca	15900
tgtgggtccc	acaggtcctg	ctgggtgggtg	tgggtctgacc	gcacactctc	atatacctgag	15960
gtgctgtgta	acctaacttt	gttgacaatg	tgatcagatt	tgttattttg	ctgtcatcct	16020
agttgcccta	tttttctgaa	gaaatttaga	gagattttta	aaacccatgc	catcatgatc	16080
tttctcatag	ccctcaccac	cccacccccc	ttctgttctt	aaatgcccc	tgtatgatag	16140
tgctacctca	gctgatcatt	tgcaccata	ctaccttttc	tttttttaat	tgcctcacat	16200
ggtttggcag	tacattgctc	agacccttcc	caccaatgct	gtcccttgct	gccagctatc	16260
tctgggtgtg	atattgattg	actgagacag	aatctcactc	tgtcaccag	gctggagtgc	16320
agtggtgcca	tctcagctca	ctgcagcttc	cacctcctgg	gttcaagcaa	ttctcctgcc	16380
tcagcctccc	gagtagctgg	gattacaggt	gtgcaccacc	acacctggct	aatttttgta	16440
tttttagtag	agatgggggtt	ttgtcatgtt	gaccaggctg	gtctcaaact	gctgacctca	16500
ggtagatctgc	ccgcctcagc	ctcccaaagt	attagtagta	caggtgtgag	ccaccacacc	16560
cagctttcat	ttattttttg	gtcattcggt	aggtaacaaa	atatttactg	agtgcctttt	16620
atgaggctgg	tgctgtgcca	gacccagtc	tccagctggg	tctgcatgtt	ctgtcttctg	16680
ctagtagaga	tatgactgtt	gacactgccc	caggcagcac	acaggccttc	tgatctgggt	16740
ggacacaccc	caggggtgct	gtgggcagca	gccacagtga	ccaggatccc	cagaaatgag	16800
ccatcagcca	agctcagcta	acctctagta	tatgtttctt	gggcacatgc	acacatttct	16860
gtgtctctc	acttggggac	ccaagttctg	aatggccaag	gttctgccat	aaactctgtg	16920
gagtctcgag	caagtcattc	ctgtcctttg	accgtcagtt	ttctcttttg	caaaatgaag	16980
gtgttgact	agagcagggg	ctagcaaatg	ttttctctaa	agggccagag	aataaatatt	17040
ttaggcgttg	tgggtcatat	agtgcaggtc	acagctattc	atctctgccc	ctggagctca	17100
aaagtagcta	tagataatgg	acaacaaaag	gcagtggcac	tattcccccc	agattttatt	17160
tacagaaaga	ggaccacagc	ttgccaaccc	ctggaccaga	ccctgggctc	tgaagctccc	17220
ttgccgctct	gacattttgt	tgatccagga	tgctgtatgg	aattggttca	ggaggcctct	17280
gccttcctga	gggtcttttc	gaccttctgc	ttagcccagc	cctctccagg	gccccctcagt	17340
gctaaacatg	ggctgagtcc	acttggggac	tgtgtggatg	ttcacctcca	ccccaccctc	17400

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

ctacctctcc	ctttttcctg	gagccaggag	caggaatact	cgtagggaat	taagggcatg	17460
gtgggagtg	aattggggct	aagaatgtat	aaactcagca	gggcaccatt	gggggcaaac	17520
tagccaacca	gaggaaagat	agttagtggc	tttggcattg	agccttcatg	ggtaatgatc	17580
ctgctcaacc	gagacccagg	agagactagc	aaggaagaag	cacatgcacc	acaacattcc	17640
ccttctgttt	tcacagggtt	ccatccaatt	acagcagcac	aaggatatcc	ctaaatgttt	17700
aggctttgtc	attgtttaca	aggcaaagga	gtatggcagt	tgctcccttt	ggaggatgta	17760
aatgccttca	caaggctaag	aaacttaaca	gggctgatcc	gaggaatggt	taagaacctt	17820
cctgggcagg	gccattgttg	tggaagcaac	tggccttgct	ctcagatggc	ctcatctggc	17880
catcgcggat	ggaatgcccc	atgcaagact	caacagggat	catcagctga	ttttctgtcg	17940
aacaaacca	caagactatt	cctagaaaaa	cgtacatgtc	taaggccagg	cagtggctca	18000
agcctgtaat	ctcagcactt	tgggaggccg	aggtgggcag	atcacttgag	gtcaggagtt	18060
cgagaccagc	ccagccaaca	tggcaaaact	ccatccctac	taaaaataga	aaaagtagct	18120
gagcgtttgt	ggtagatgct	tataattcca	gctactcagg	aggctgagca	ggagacttgc	18180
ttgaaccccc	ggagacagag	attgtagtga	gctactgcat	tctagcctgg	gcaacagagt	18240
gagactctgt	ctcaaagaaa	aagaaaaatg	tctatttctg	tgtgaaaata	aatgtcagga	18300
tgcacatagt	gaaaaggaag	ggagaagaaa	catggggaga	aaatggggat	agggacacag	18360
aaagtgaaga	aacctgttag	gctgaattcg	aaagacaagg	aagcaaaaca	tgattattgt	18420
aaaacagtac	tgggaagaat	gggggtgggg	agggtacagg	gaatgggtcaa	atcaggatcc	18480
agagataggg	tttggaagta	aatccatctg	acaaggttcc	gtttaatggg	ggtggactcc	18540
cctgggtggg	ctgtgcagcc	ccttccacat	ccatagtctg	gtttcacaca	cacattaggc	18600
gccccgtaca	gactgaatga	ggagagggcc	aagcctcagg	gaccctgggt	ggcaaataat	18660
cccaaaggct	gcttcagcac	ctggctccag	gaggatgacc	ttcctcccat	ttctttaatt	18720
aaagggggac	caatcctctt	cgggcatttg	ggagtctatc	agtttgggac	ctgtattgtg	18780
ggatgaactg	gtggcctgcc	ctggggcagg	gagtgatcca	tatctcagat	tgttgttggg	18840
gagggagctt	gggcctcagt	atccctgttg	gtaaatgggg	ccaggaaatg	ggtgaccttt	18900
tatggcactt	tagctctcat	cttccagtgc	cttccaaatc	attacttact	gtgagaagct	18960
ggttgagatg	accacaatat	gaccaagtgt	taatgaccgt	gtgtcactgt	gccccctctt	19020
tgtctttgca	gtgctgttgg	ggatttccag	gtggacgaca	agaccaaagc	cttactcaag	19080
tacactgggg	agggtgactg	gatacctccg	gccatcttta	agagctcctg	taaaatcgac	19140
gtgacctact	tcccgtttga	ttaccaaacc	tgtaccatga	agttcgggtc	ctggctctac	19200
gataaggcga	aaatcgatct	ggctctgatc	ggctcttcca	tgaacctcaa	ggactattgg	19260
gagagcggcg	agtgggcat	catcaaagcc	ccaggctaca	aacacgacat	caagtacaac	19320
tgctgcgagg	agatctaccc	cgacatcaca	tactcgctgt	acatccggcg	cctgcccttg	19380
ttctacacca	tcaacctcat	catcccctgc	ctgctcatct	ccttcctcac	tgtgctcgtc	19440

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

ttctacctgc	cctccgactg	cggtgagaag	gtgaccctgt	gcatttctgt	cctcctctcc	19500
ctgacggtgt	ttctcctggt	gatcactgag	accatccctt	ccacctcgct	ggcatcccc	19560
ctgattggag	agtacctcct	gttcaccatg	atTTTTgtaa	ccttgtccat	cgcatcacc	19620
gtcttcgtgc	tcaacgtgca	ctacagaacc	ccgacgacac	acacaatgcc	ctcatgggtg	19680
aagactgtat	tcttgaacct	gctccccagg	gtcatgttca	tgaccaggcc	aacaagcaac	19740
gagggcaacg	ctcagaagcc	gagggccctc	tacggtgccg	agctctcaaa	tctgaattgc	19800
ttcagccgcg	cagagtccaa	aggctgcaag	gagggctacc	cctgccagga	cgggatgtgt	19860
ggttactgcc	accaccgcag	gataaaaatc	tccaatttca	gtgctaacct	cacgagaagc	19920
tctagtcttg	aatctgttga	tgctgtgctg	tccctctctg	ctttgtcacc	agaaatcaaa	19980
gaagccatcc	aaagtgtcaa	gtatattgct	gaaaatatga	aagcacaaaa	tgaagccaaa	20040
gaggaagga	tatggctttt	attacattgg	tcattcattc	attcaacaaa	tatttatggg	20100
ttcctcgtgg	ggcaaggcat	agggtagggg	gttaagaaat	tgccctctgg	agtcagtggc	20160
ctgtgttaag	accagttata	tgtccttggg	tatgttacct	cacctctctg	agcctgtttt	20220
ctcttctgta	aaatgggatg	ataaagcttg	gtatgtggta	ccctgaagct	agccaccagg	20280
ctgccagcag	gctggcaggc	tggaccatga	aaacacctga	tgccaataga	ctagattagg	20340
atgtaggctg	gaaaagggca	tggggccaga	tgatctccag	ttagtattgg	ttaattgagg	20400
ttatatTTTT	atTTTTatTT	atTTTTttga	gacaggggtc	tgctctgttg	cccaggctgg	20460
agtgcagtgg	cgcaatcttg	gtcactgca	acttccgcct	cccagctcaa	gcgattctcc	20520
cacctcagtt	ttccgagtag	cttgaactac	agatgccccg	ccaccatacc	ctaattTTTT	20580
tgtaccgatg	gggttttgcc	atgttgccca	ggttggtctc	agactcctcg	actcaatctg	20640
ctcacctcag	tctcccaaaa	tgctgggact	acaggcatga	gccaccgcac	ctggccttta	20700
tttttacttt	ctaattgtat	atgtgttctc	actgaggaag	aattttacgtg	gagtaaagtg	20760
cacacctctt	cagtgtacat	ctcaatgagt	ttttacatca	tgtatacaac	catgtaacca	20820
agaccagggt	aaagatatag	aacactccca	gggcccctag	aaagtccccc	aatgcccttg	20880
ccagtcaagt	tctccctccc	tgcttggtac	ccaccatcct	ggcttagggc	cagtggctca	20940
cgctgtaat	cctagcactt	taggaggctg	aggcagggtg	atggcttgag	atcaggagtt	21000
tgagaccagc	ctgggaaaca	tagcgaaacc	ccgtctctaa	cagaaataca	aaaattagcc	21060
aggcgtgggtg	gcacgtgcct	gtagtccag	ctactcagga	ggctgagggtg	agaggatcac	21120
tggagctcag	gaagtctagt	gagctgtgat	catgccactg	cactccagcc	tgggtaacag	21180
agtgaagtcc	tttctttaat	taattaatta	atTTTTtaaa	aaaccattat	actgacttat	21240
ttgataattg	attagtTTTT	cctatTTTTT	tttttttttg	agatggagtc	ttgctctgtc	21300
accagaatg	gagtgcagta	gtacaatctc	tgctactgct	aacctctgct	tcccagggtc	21360
aagtgattca	catgcctcag	cctcccaagt	gtctgggact	acaggtagcc	gcccgcctacc	21420
atgcctaatt	ttttgtatTT	ttaatagaga	ggggattttg	ccatgtttgt	caggctgggtc	21480

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt						
ttgaactccc	gacctcaggt	gatctgcccc	ccttggcctc	ccaaagtgct	aggattaaag	21540
gtgtgatcca	ccacacctgg	ccttttgagc	cctcagaaga	acatttatcc	ataaacattc	21600
ttgagaaggc	atgccaataa	gaagagaaat	aaatccaggg	ggctacaaag	gagaggagga	21660
aagcctcagg	ctccaccagt	caatgggcag	ctcagttctc	tgcacttccc	tttagccagg	21720
ctctgctggg	cctgtgaggg	accccctgaa	cctgcatctc	tgggctggga	gtggcaggct	21780
aaagaggcaa	agtggcaggg	gaacaaagat	ctccctagct	ctcccctcca	ccaagcccct	21840
ccccctgcca	gccccagtct	ctggccacac	cttcccagtt	tctgggtctt	taaagtagtc	21900
ttctcatgct	tctgggccag	ctctcaattt	gggctagttc	accactttgc	ctaacatctg	21960
tgactcatca	gaaaatggcc	aatatcattg	tgctttaaag	actttaggag	ctagatataa	22020
gccaggcaca	gtggcttaca	cctgtaatcc	aacactttgg	gaggccaagg	caggaggatc	22080
acttgagccc	aggagttcaa	aaccatcctg	ggccacgtag	ggaaaccctt	tctctacaaa	22140
aaaaatttaa	aatcagggcc	aggtgcagtg	gctcacgcct	gtaatcccaa	cactttggga	22200
ggccgaggca	ggtggatcac	ctgaggttgg	gagttcaaga	ccagcctggc	caacaatggt	22260
gaacctccat	ctctactaaa	aatacaataa	attaaccggg	gggtggtggt	ggcatgagcc	22320
tgtaatctta	gctactcggg	agtctgaggc	acaagaattg	cttgaactcg	ggagacagag	22380
gttgacgtga	gccaagatca	caccactgga	ctccagccta	ggtgacagag	tgagactccg	22440
tttcaaaaaa	aaaaaaaaaa	tgccgggtgc	agtggctgac	gcctgcaatc	ccagcacttt	22500
gggaggctgg	ggcaggtgga	tcacctgagg	tcaggagttt	gagaccagcc	tggccaacat	22560
aaaaccccat	ctctactaaa	tacaaaaatt	agctgggcat	ggtgctaggc	acctgtaatc	22620
ccagctactc	aagaggctga	ggcaggagaa	ttgcttgaac	ctgggaggtg	gagcttgacg	22680
tgaggcgagg	tcatgccact	gcactccagc	ctgggcgtct	caaaaaacaa	aaaattgccc	22740
aagtgtagtg	acacacacct	gtagttccag	ctactcagga	agctgagtgg	ggaagattac	22800
ttgagcccgg	gaggtcaagg	ctgcagcaag	ccatgattgc	accctgcac	tccagcttga	22860
gcaacaaagc	aagaccctgt	ctcaaaaaaa	aaaaaaagat	ataaaaatttc	tgtccagcca	22920
gctctttttg	caccactatt	tctattcatg	tataaaaccc	aagtgtcatc	tttcttcatg	22980
aggcttgagt	aagggtcatt	ttataaatca	acattagtat	cactaggctc	tattcattaa	23040
ggactctgtt	ctgaaacaag	cttctgaggg	aagtactgtt	cttatcccca	ttttacagat	23100
aaggaaattg	aggctaagag	cggctcatgga	atttaccag	attctcacia	ctcaaaagga	23160
gcagagctgg	gattctaata	agtttgctc	caagtctctg	cttttccaca	cctctgcctc	23220
ctagagcctt	aggaggtggc	tggtaggggg	tgggtaggaa	tctcacatct	caaggtgtat	23280
ctgaagcaca	cacaaaccag	tcttaggaat	tcaaatgaag	tacctcatgg	caaatatggc	23340
atcataattc	taattttacc	tatgacagta	gtgtcaccaa	gagaacacat	ttactcaggc	23400
tcacaatggt	gatgtaaaat	cttcatctcc	cagcgccatt	tcagtatact	tataataaag	23460
aggcagcatg	taattttatta	atttcattat	tgcttcaaaa	tcagctgact	catgggttct	23520

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

ctcaattcaa	ttatggcttc	tttgctttct	gaattgtcta	ggagtataat	tacaatttttc	23580
cttcctattt	caagcccaaa	ttgaagctgt	attatataca	attgggtcttg	ctttttctcc	23640
catcttttac	tttattgtca	gcaattattt	ctgatgttca	acctgctctc	caactgcaca	23700
gtatcccatg	atacttttgt	cttatgagta	aaaatgactt	ttgatcagct	gggcatcgtg	23760
gagagggcag	tggggaggga	aagagtgatg	aggatggact	tgccctgata	acgcttatct	23820
catttttgga	acagatgtta	aaaggaaatt	tattttgttg	tttttgagac	aggggtctcg	23880
tctgttgccc	aggctggagt	gcagtggcgt	gatctctgct	cactgcaacc	tccgcctccc	23940
gggttcaaga	aattctcatg	cctcagcctc	ccaagtagct	ggggattaca	ggcatgtgcc	24000
accactcctg	gccaattttt	gtatttttgg	tagagacagg	gtttcaacag	ggtttcacca	24060
tgttggccag	gctgggtctca	aactcctgac	ctcaggtgat	ctcagcctcc	caaagtgtgt	24120
ggattacagg	cgtgagccac	tgcgccaaat	ttatatctaa	aactggatag	agtactttga	24180
aacaatggta	gattatattg	gactatatta	gccattctaa	ccaaggccca	gaatcctgcc	24240
atggaagcct	aagtaactgg	tttactaac	tttataaaat	tggaattcag	tttagaaaaa	24300
ctaggttatg	catttttagg	aaacttctga	tttgaaacag	atctaactatg	acagatcttt	24360
tatacctgtt	tctctcctgc	ataaacagaa	acttgagaat	ggtggatttc	ctcagaccac	24420
atcaattagg	aaaaaaaggg	cttcttacat	attagagaca	aaatggcttc	tactgcaacg	24480
tgttgattac	atcttcagta	ttgaaaatgt	attcatttgc	ctttccctcc	atgttttttt	24540
tcttttatca	ttttgttttg	cagattcaag	atgattggaa	gtatgttgcc	atgggtgattg	24600
atcgtatttt	tctgtgggtt	ttcaccttgg	tgtgcattct	agggacagca	ggattgtttc	24660
tgcaaccctt	gatggccagg	gaagatgcat	aagcactaag	ctgtgtgcct	gcctgggaga	24720
cttccttggtg	tcagggcagg	aggaggctgc	ttcctagtaa	gaacgtactt	tctgttatca	24780
agctaccagc	tttgtttttg	gcatttcgag	gtttacttat	tttccactta	tcttggaatc	24840
atgcaaaaaa	aaaaatgtca	agagtattta	ttaccgataa	atgaacattt	aactagcctt	24900
tttggtatgg	taaagagatg	tcaaaatgtg	attctatgtg	attagtatgc	tatgctatgg	24960
aatatacatg	taaaaatgtt	tccttttagt	tgttgaaaca	aaactggata	gaaaaatgct	25020
gttcagaaat	atgaaaagtc	attcagttat	cactacagat	ctcccagtaa	tttttcttat	25080
ttagcccata	atctctttga	aggtttatac	taattcagca	atcccccatc	gttaccattt	25140
tcttaccatg	catttctcgt	tctttacttg	gtctaaaggg	ctatgcctcc	atttcagaga	25200
gcttcaacta	cttctcttgc	atacttctaa	attataccat	gagaaatcat	gcctagttat	25260
tcattgttaa	tataactgtc	ttagtacacc	ataaactggg	tggattataa	acaacagaaa	25320
cttctcagtt	ttggagggtg	ggagggtccaa	ggtcaaggca	ccagcaaatt	tggtgtctgg	25380
tgagggtcct	cttcctcaaa	gggtgccttc	tagctgtgtc	ctcatatgac	tgaagggact	25440
agctatctct	gtgggggtcta	ttttataagg	gcactaaccc	cattcatgag	agcagagccc	25500
ccatggccta	atcacctttc	caaggcccca	ccttctatct	aagacaatca	cgctgggaat	25560

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

aggtttcaac	atatgaattg	ggggaggaca	catttggacc	acagcatgaa	cctttagaac	25620
agggtttctc	agccttagca	ctatggacat	tttgggctgg	ataaatatgt	gttggtacag	25680
aatgggggta	tcctgtgcat	tgtaggatct	ttagcagtac	cctagcctca	actcactaga	25740
tgccaatgac	ataccttgct	tcttcaccag	ttatgataac	caagaatgtc	tccattgtta	25800
aatgtttcct	taggagcaaa	attgcccctg	gttgagaaac	attgcttttag	acaaattggt	25860
aagagtatca	tgtactacac	ttctgaaact	taacgtgatc	atcaccactg	acagatgatt	25920
cacagagact	gtttgaatct	tgtctcacta	gtttttcctg	tgcaaaaata	aaatggacag	25980
aattgcagcc	cgctgtgact	catgtttcaa	taagtcaaaa	gaaagatgtc	gataaaaatt	26040
tatatataaa	aatcataagt	aacagtaatg	gtagtataag	agggatcagg	gatgtatacg	26100
aactaaggta	ggtagctggc	aggcaatcta	aattcatcac	accaggcttt	cactcattaa	26160
atggcattaa	acacctgcct	acgattaaat	gcaaattaga	tagggctctcc	tccgccttcc	26220
aaagagcatt	ggcttgaact	tagatagggt	acttattata	aataaatgag	gtgtttgtga	26280
tctcaacagc	taagagttct	aaattgaacg	agggtttctg	tcagtgtttg	ctacctggtc	26340
acacctgaag	tggtgacatt	tagagatgga	atttaactgt	tttaactgtg	atacattata	26400
ctgtactaaa	tcattttacgc	tgtactagta	ataggctaag	attgattaca	tctaaaggcc	26460
cttgcaactc	taagattcta	ttattgtaat	tgttagaatg	aaggagagaa	aactgaaata	26520
ttacaggtat	ataacagtgt	gcatatacca	aattagaata	ctgtgtttca	tattagaaga	26580
ttgttttctc	acagaatgat	ttagaccaaa	atatgtttga	gacagagttt	tgctcttggt	26640
gccaggctgg	agtgcfaatg	cgagctctcg	gctcactgca	gcctccacct	cccaggttca	26700
agcgattctc	ctgcctcagc	ctcttgagta	gctgggacta	caggcgcttg	ctaccatgcc	26760
cgactaat	tttgtattct	tagtagagac	ggggcttcac	catgttggtc	aggctagtct	26820
cgaactccta	acctctgggt	atccacctgc	ctcagcctcc	caaagtgcct	ggattacaga	26880
tgtgagccac	tgcccccggc	cctaaatatg	ttttttaaat	ggggttcatg	taattgtagt	26940
ggactgacta	ttctaagatc	aaggataaaag	agatactacc	acaatttata	tagaagatgg	27000
ttctattaat	tgtgggaaat	gtggacaaga	ggactgaaat	taatgttaag	gatatgctac	27060
tgcggtgcc	caggagttgt	ctactgtatg	actttacagt	ggaagctaag	ctacagaaat	27120
agttaacaca	ataattaagc	atctaaagaa	taaagtaagc	cttaaaggag	ttcccaattc	27180
ctgtttttca	tttattttta	aaatgttggt	tatggaaaag	cagcagcaca	ttaagttggt	27240
gttattatta	ttatttgaga	ctgagttttg	ctcttggtgc	ccaggctgga	gtgcaatggc	27300
gtgatctcag	ctcaccgcaa	cctccgccac	ctgggttcaa	gcgattctcc	tgccgcagcc	27360
tcccaggtag	ctgggattac	aggtgtgcac	caccaccctg	gctaatttca	tatttttagt	27420
agagacgggg	tttctccacg	ttggtcaggc	tgggtctcga	ctcccaacct	cagggtgatac	27480
gccacctcg	acctcccaa	gtgctgggat	tacaggtgtg	agccaccgtg	cccggccaca	27540
ttaagtaatt	attatatcaa	gcatcacatt	aagtaattat	atcaagtagt	cagcttttta	27600

201490832EA_SequenceListing_ST25.txt

aatatagcag tataatatta	tattaaagat tagctgttac tcagtgagta caggaaagtt	27660
tacatacctt taccaaagtc	agaaaagttt taaaatcagt cttcaaatac aactggaatt	27720
ctccagcaca gtcaaaggat	gaactttact gtggattata aattagtatt atttgccagg	27780
atacaaatac tagatTTTTc	actagtccag ttcagataat attttgctat ttttacaaga	27840
tcaaatgtat ctcatcagtt	attacttcag tcatacagcc aactgttcaa atggatcatc	27900
tgTTaacata aattgagggt	agcaacttag tctgtTaaag cttgcactaa atttaacaca	27960
taacttacat tttcataatt	ttataggtgc catcagatat atgtgtgtta actaaatgta	28020
tacttcagtc ccttgggagg	cttcacttat ttgcatttcc aatatgaact ggtattaata	28080
tatttgccca tttataaata	acaggaacaa aaagcccaag agatccaaca attgaaacga	28140
aaagaaaagt ccacagaaac	atccgatcaa gaacctgggc tatgaatttc caatcttcaa	28200
caacctgtta ggaaaaaaat	aaaaatgcat taaataattg taaa	28244

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для применения при лечении когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств у выбранной популяции пациентов, причем популяция пациентов выбрана на основе наличия по меньшей мере одного характерного SNP гена субъединицы альфа-5 (CHRNA5) человеческого ацетилхолинового рецептора или гена субъединицы альфа-3 (CHRNA3) человеческого ацетилхолинового рецептора.

2. Композиция по п.1, причем когнитивные нарушения, психотические и/или нейродегенеративные расстройства представляют собой состояния, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

3. Композиция по п.1 и 2, причем когнитивные нарушения, психотические и/или нейродегенеративные расстройства выбраны из группы, состоящей из легкого когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, шизофрении, сосудистой деменции, деменции при СПИДе, сенильной деменции, легкого когнитивного нарушения связанного с возрастом (MCI), связанного с возрастом нарушения памяти, аутизма, деменций при дегенерациях лобной доли, инсульта, дегенеративных расстройств базальных ганглиев, рассеянного склероза, травмы, опухолей мозга, инфекций мозга, гидроцефалии, депрессии, токсических или метаболических расстройств и деменций, вызванных лекарственными средствами.

4. Композиция по п.п.1-3, причем характерный SNP человеческого CHRNA5 представляет собой SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) или SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs.

5. Композиция по п.4, причем гаплотип SNP содержит SNPs rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7) и причем указанные SNPs образуют гаплотипы delTTC или insATC.

6. Композиция по любому из п.п.1-5, причем выбранные

пациенты являются гомозиготными в отношении характерных SNP CHRNA5 или характерных гаплотипов SNP CHRNA5.

7. Композиция по п.п.1-3, причем характерный SNP человеческого CHRNA3 представляет собой генотип SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35/36) или SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs.

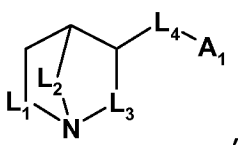
8. Композиция по п.7, причем пациенты, выбранные для лечения, являются гомозиготными в отношении характерного генотипа SNP rs1051730-С/С (SEQ ID NO: 35) CHRNA3.

9. Композиция по п.7, причем пациенты, выбранные для лечения, являются гомозиготными в отношении SNP rs6495308-С/С (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготными в отношении генотипа SNP rs6495308-С/Т (SEQ ID NO: 3/4).

10. Композиция по п.п.1-9, причем гаплотип SNP содержит по меньшей мере два из SNP, выбранных из группы, состоящей из rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-Т (SEQ ID NO: 1), rs55781567-С (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32), rs115662711 (SEQ ID NO: 33 или 34), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36), rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4) и rs16969968-Г (SEQ ID NO: 37).

11. Композиция по п.п.1-10, в которой активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой соединение формулы (I)

12.



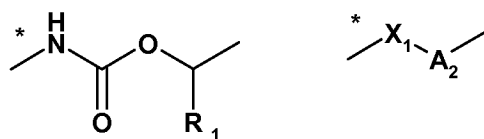
где

L_1 представляет собой $-CH_2-$; L_2 представляет собой $-CH_2-$

или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; и L_3 представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$; или

L_1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; L_2 представляет собой $-\text{CH}_2-$; и L_3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

L_4 представляет собой группу, выбранную из



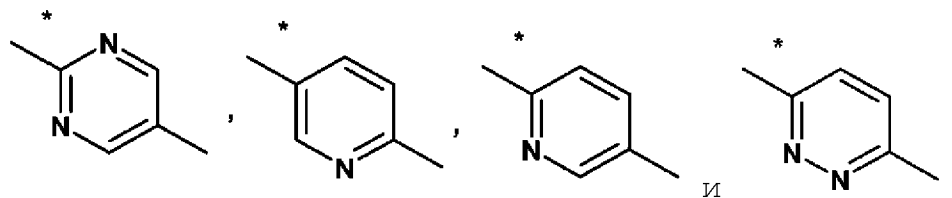
L4a или **L4b**,

где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к азабициклоалькильной составляющей;

R_1 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

X_1 представляет собой $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$;

группа A_2 выбрана из



где связь, отмеченная звездочкой, присоединена к X_1 ;

A_1 представляет собой от пяти- до десятичленную моноциклическую или конденсированную полициклическую ароматическую кольцевую систему, которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода и не более чем 2 атома серы, и причем кольцевая система может быть замещена один или несколько раз R_2 , и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген;

каждая группа R_2 представляет собой независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, циано или от трех- до шестичленную моноциклическую кольцевую систему, которая может быть ароматической, насыщенной или частично насыщенной, и которая может содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и причем каждая кольцевая система может содержать не более чем 2 атома кислорода, и не более чем 2 атома серы, и причем каждая кольцевая система может

в свою очередь быть замещена один или несколько раз C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галогеном, циано, и причем заместитель на атоме азота в гетероциклической кольцевой системе может не представлять собой галоген;

или две группы R_2 на соседних кольцевых атомах образуют C_{3-4} алкиленовую группу, где 1-2 атома углерода могут быть замещены X_2 , и где C_{3-4} алкиленовая группа может быть замещена одной или несколькими группами R_3 ;

каждая группа X_2 независимо представляет собой -O- или -N(R_4)-;

каждая группа R_4 независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

каждая группа R_3 независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил;

в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

13. Композиция по п.11, в которой активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов применяется в форме свободного основания или фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

14. Композиция по п.12, содержащая активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов применяется в его форме свободного основания или фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли в ассоциации с фармацевтическим носителем или разбавителем.

15. Композиция по п.п.1-13, дополнительно содержащая второе средство, улучшающее когнитивную функцию, или терапевтическое соединение, полезное для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств.

16. Композиция по п.14, **отличающаяся тем, что** второе средство, улучшающее когнитивную функцию, или терапевтическое соединение, полезное для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств, представляет собой обычное антипсихотическое средство или атипичное антипсихотическое средство.

17. Способ прогнозирования способности к ответу на лечение

индивида или группы индивидов на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для улучшения когнитивных способностей и/или лечения когнитивного нарушения, психотического и/или нейродегенеративного расстройства, включающий стадии:

I. получения генотипа индивида в гентическом локусе гена CHRNA5; и

II. идентификации тех индивидов стадии I, которые являются носителями SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) гена CHRNA5, или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs,

причем присутствие по меньшей мере одного из SNPs или гаплотипов SNPs, перечисленных на стадии II выше, является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

18. Способ прогнозирования способности к ответу на лечение индивида или группы индивидов на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для повышения когнитивных способностей и/или лечения когнитивного нарушения, психотического и/или нейродегенеративного расстройства, включающий стадии:

I. получения генотипа индивида в генетическом локусе гена CHRNA3; и

II. идентификации тех индивидов стадии I), которые являются носителями SNPs rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) и/или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35/36) CHRNA3, причем гомозиготное присутствие генотипа SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3), гетерозиготное присутствие SNP rs6495308-C/T, или гомозиготное присутствие SNP rs1051730-C (SEQ ID NO: 35) является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

19. Терапевтический способ повышения когнитивных способностей индивида и/или лечения когнитивного нарушения, психотического и/или нейродегенеративного расстройства,

включающий стадии:

III. получения генотипа индивида в гетеротическом локусе гена CHRNA5; и

IV. идентификации тех индивидов стадии III, которые являются носителями SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5 или SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs, причем присутствие по меньшей мере одного из SNPs или гаплотипов SNP является показателем вероятности того, что индивид будет отвечать на лечение активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, и

V. введения терапевтически эффективного количества активатора альфа 7 никотинового ацетилхолинового рецептора тем индивидам, которые идентифицированы на стадии IV.

20. Терапевтический способ повышения когнитивных способностей индивида и/или лечения когнитивного нарушения, психотического и/или нейродегенеративного расстройства, включающий стадии:

III. получения генотипа индивида в генетическом локусе гена CHRNA3; и

IV. идентификации тех индивидов стадии III, которые являются носителями SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4) и/или SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35/36) CHRNA3, и

V. введения терапевтически эффективного количества активатора альфа 7 никотинового ацетилхолинового рецептора тем индивидам, которые идентифицированы на стадии IV как являющиеся гомозиготными в отношении SNP rs6495308-C/C (SEQ ID NO: 3) или гетерозиготными в отношении SNP rs6495308-C/T, или гомозиготными в отношении генотипа SNP rs1051730-C/C (SEQ ID NO: 35).

21. Способ по п.п.16-19, **отличающийся тем, что** стадии I и III включают дополнительные стадии

VI. получения биологического образца указанного индивида, причем указанный образец выбран из группы, состоящей из крови, происходящего из крови продукта (такого как лейкоцитарная пленка, сыворотка и плазма), лимфы, мочи, слезной жидкости,

слюны, спинномозговой жидкости, буккальных мазков, мокроты, волосяных корней, лейкоцитарного образца или образцов ткани или любой их комбинации, и

VII. обеспечения контакта биологического образца стадии VI с реагентом, способным выявить (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5 или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5 или (iii) SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) или (iv) SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35/36) CHRNA3 или (v) SNP, образующий гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs.

22. Способ по п.п.16-20, дополнительно включающий в качестве первой стадии выбор пациентов, страдающих когнитивным нарушением, психотическим и/или нейродегенеративным расстройством.

23. Способ по п.21, причем когнитивные нарушения, психотические и/или нейродегенеративные расстройства выбраны из группы, состоящей из легкого когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, шизофрении, сосудистой деменции, деменции при СПИДе, сенильной деменции, легкого когнитивного нарушения, связанного с возрастом (MCI), связанного с возрастом нарушения памяти, аутизма, деменций при дегенерациях лобной доли, инсульта, дегенеративных расстройств базальных ганглиев, рассеянного склероза, травмы, опухолей мозга, инфекций мозга, гидроцефалии, депрессии, токсических или метаболических расстройств и деменций, вызванных лекарственными средствами.

24. Способ по п.п.16-22, **отличающийся тем, что** присутствие (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) CHRNA5 или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5 или (iii) SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 4) CHRNA3 или (iv) SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35) или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs определяют применением по меньшей мере одного олигонуклеотида, который специфически гибридизируется с определенными областями на молекуле нуклеиновой кислоты, несущей указанный SNP или SNPs.

25. Способ по п.23, **отличающийся тем, что** присутствие

указанных SNPs выявляют типированием с использованием сиквенс-специфического праймера (SSP), типированием с использованием сиквенс-специфического олигонуклеотида (SSO), типированием на основании последовательности (SBT), амплификацией ДНК, такой как полимеразная цепная реакция (ПЦР), анализом с использованием микрочипа, норзерн-блот-анализом или обращено-транскрипционной ПЦР.

26. Способ по п.п.18-24, **отличающийся тем, что** активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов представляет собой активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов по п.11.

27. Способ по любому из п.п.18-25, **отличающийся тем, что** вводится второе средство, улучшающее когнитивную функцию, или терапевтическое соединение, полезное для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств.

28. Способ по п.26, **отличающийся тем, что** вводится второе средство, улучшающее когнитивную функцию, или терапевтическое соединение, полезное для лечения когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств выбрано из группы соединений, перечисленных в п.15.

29. Способ по любому из п.п.18-27, **отличающийся тем, что** доза активатор альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, подлежащая введению, составляет от примерно 2 мг до примерно 100 мг в день.

30. Применение активатора альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов для лечения пациента с когнитивными нарушениями, психотическими и/или нейродегенеративными расстройствами или состоянием, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, причем пациент был выбран в соответствии со способами по п.п.16-24 как отвечающего на лечение таким активатором.

31. Применение по меньшей мере одного зонда для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) или (iii) SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) или (iv) SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35/36) или (v) SNP, образующего

гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNPs для определения того, может ли индивид отвечать на (а) лечение когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств или состояния, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, или (б) улучшение когнитивных способностей активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

32. Набор для диагностики способности индивида отвечать на лечение когнитивных нарушений, психотических и/или нейродегенеративных расстройств или состояния, при которых играет роль или задействована активация альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, активатором альфа 7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, содержащий

VIII. средство для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) CHRNA5 или (iii) SNP rs6495308-C или -T (SEQ ID NO: 4) или (iv) SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35) или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNP, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP, и

IX. инструкции по применению указанного набора.

33. Применение набора, пригодного для любого из способов или видов применения по п.п.16-30, причем указанный набор содержит по меньшей мере один зонд для выявления (i) SNP rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) или (ii) SNP rs16969968-G (SEQ ID NO: 37) или (iii) CHRNA3 SNP rs6495308 (SEQ ID NO: 3/4) или (iv) SNP rs1051730 (SEQ ID NO: 35/36) или (v) SNP, образующего гаплотип с указанными SNPs, или SNP с таким же дисбалансом связи с указанными SNP.

34. Применение по любому из п.п.29, 30 и 32 или набор по п.31, причем каждый зонд представляет собой олигонуклеотид.

35. Применение по п.п.29, 30 и 32, **отличающееся тем, что** применяется набор по п.31.

36. Способы по п.п.16-28, применение по п.п.29, 30, 32-34, **отличающиеся тем, что** гаплотип SNP содержит по меньшей мере два SNPs, выбранных из группы, состоящей из rs3841324 (SEQ ID NO: 5

или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55781567-C (SEQ ID NO: 7), rs56182392 (SEQ ID NO: 11 или 12), rs77293642 (SEQ ID NO: 13 или 14), rs67624739 (SEQ ID NO: 15 или 16), rs142774214 (SEQ ID NO: 17 или 18), rs60182379 (SEQ ID NO: 19 или 20), rs77541452 (SEQ ID NO: 21 или 22), rs72648882 (SEQ ID NO: 23 или 24), rs144334096 (SEQ ID NO: 25 или 26), rs114037126 (SEQ ID NO: 27 или 28), rs140280786 (SEQ ID NO: 29 или 30), rs147565924 (SEQ ID NO: 31 или 32) rs16969968-G (SEQ ID NO: 37), rs1 15662711 (SEQ ID NO: 33 или 34), rs1051730 (SEQ ID NO: 35 или 36), rs6495308 (SEQ ID NO: 3 или 4) и rs55853698-T (SEQ ID NO: 1).

37. Способы или виды применения по п.35, **отличающиеся тем, что** SNPs или гаплотип SNP выбран из гаплотипа delTTC и insATC, образованного SNPs rs3841324 (SEQ ID NO: 5 или 6), rs503464 (SEQ ID NO: 9 или 10), rs55853698-T (SEQ ID NO: 1) и rs55781567-C (SEQ ID NO: 7).

По доверенности