



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113454240 A

(43) 申请公布日 2021.09.28

(21) 申请号 201980092320.5

(22) 申请日 2019.12.18

(30) 优先权数据

18213529.3 2018.12.18 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.08.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/085972 2019.12.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/127499 EN 2020.06.25

(71) 申请人 蜂鸟诊断有限责任公司

地址 德国海德堡

(72) 发明人 安德烈亚斯·凯勒

布鲁诺·施泰因克劳斯

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理
有限责任公司 11290

代理人 洪俊梅 杨国强

(51) Int.Cl.

C12Q 1/6883 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

权利要求书8页 说明书47页

序列表17页 附图11页

(54) 发明名称

作为帕金森综合征的生物标志物的miRNA

(57) 摘要

本发明涉及用于诊断个体的帕金森综合征 (PS)、帕金森病 (PD) 或帕金森症的方法。此外,本发明涉及用于在PD和帕金森症之间进行鉴别诊断的方法。此外,本发明涉及用于监测个体的帕金森综合征、帕金森病 (PD) 或帕金森症的病程的方法。此外,本发明涉及适于实施上述方法的试剂盒。

1. 一种用于诊断个体(疑似具有帕金森综合征)的帕金森综合征(PS)的方法,所述方法包括以下步骤:

确定分离自所述个体(疑似具有帕金森综合征)的生物样品中至少一种miRNA的水平,

其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

2. 如权利要求1所述的方法,其中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

3. 如权利要求2所述的方法,其中,所述参比水平是通过测量分离自至少一个未患有帕金森综合征(健康)的受试者的至少一种参比生物样品而确定的水平。

4. 如权利要求3所述的方法,其中,

(i) 具有选自于由SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平高于所述参比水平表明所述个体具有帕金森综合征;和/或

(ii) 具有选自于由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:22以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平低于所述参比水平表明所述个体具有帕金森综合征。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中,所述帕金森综合征包括/涵盖帕金森病(PD)和帕金森症。

6. 一种用于诊断个体(疑似具有帕金森病(PD))的PD的方法,所述方法包括以下步骤:

确定分离自所述个体(疑似具有PD)的生物样品中至少一种miRNA的水平,

其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

7. 如权利要求6所述的方法,其中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

8. 如权利要求7所述的方法,其中,所述参比水平是通过测量分离自至少一个未患有PD(健康)的受试者的至少一种参比生物样品而确定的水平。

9. 如权利要求8所述的方法,其中,

(i) 具有选自于由SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:17至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:48至SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平高于所述参比水平表明所述个体具有PD;和/或

(ii) 具有选自于由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:57以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平低于所述参比水平表明所述个体具有PD。

10. 一种用于诊断个体(疑似具有帕金森症)的帕金森症的方法,所述方法包括以下步

骤:

确定分离自所述个体(疑似具有帕金森症)的生物样品中至少一种miRNA的水平,

其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

11.如权利要求10所述的方法,其中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

12.如权利要求11所述的方法,其中,所述参比水平是通过测量分离自至少一个未患有帕金森症(健康)的受试者的至少一种参比生物样品而确定的水平。

13.如权利要求12所述的方法,其中,

(i)具有选自于由SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:88至SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:96以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平高于所述参比水平表明所述个体具有帕金森症;和/或

(ii)具有选自于由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:80至SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:84至SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平低于所述参比水平表明所述个体具有帕金森症。

14.如权利要求10-13中任一项所述的方法,其中,所述帕金森症选自于由进行性核上性麻痹、未特定的帕金森症、具有帕金森症特征的脑血管疾病、路易体痴呆症、皮质-基底综合征、多系统萎缩和药物诱发的帕金森症组成的组。

15.一种用于区分帕金森病(PD)和帕金森症的方法,所述方法包括以下步骤:

确定分离自个体(具有帕金森综合征)的生物样品中至少一种miRNA的水平,

其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:97至SEQ ID NO:106以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

16.如权利要求15所述的方法,其中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

17.如权利要求16所述的方法,其中,所述参比水平是通过测量分离自至少一个患有帕

金森症的受试者的至少一种参比生物样品而确定的水平。

18. 如权利要求17所述的方法,其中,

(i) 具有选自于由SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:106以及它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平高于所述参比水平表明所述个体具有PD;和/或

(ii) 具有选自于由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:103以及它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平低于所述参比水平表明所述个体具有PD。

19. 如权利要求16-18中任一项所述的方法,其中,所述参比水平是通过测量分离自至少一个患有PD的受试者的至少一种参比生物样品而确定的水平。

20. 如权利要求19所述的方法,其中,

(i) 具有选自于由SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:106以及它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平低于所述参比水平表明所述个体具有帕金森症;和/或

(ii) 具有选自于由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:103以及它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平高于所述参比水平表明所述个体具有帕金森症。

21. 如权利要求15-20中任一项所述的方法,其中,所述帕金森症选自于由进行性核上性麻痹、未特定的帕金森症、具有帕金森症特征的脑血管疾病、路易体痴呆症、皮质-基底综合征、多系统萎缩和药物诱发的帕金森症组成的组。

22. 一种用于确定具有帕金森综合症的个体的帕金森综合症病程的方法,所述方法包括以下步骤:

确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平,

其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

23. 如权利要求22所述的方法,其中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

24. 如权利要求23所述的方法,其中,所述参比水平是通过测量至少一种参比生物样品而确定的水平,所述参比生物样品分离自

至少一个未患有帕金森综合症的受试者;和/或

至少一个患有帕金森综合症的受试者。

25. 如权利要求22-24中任一项所述的方法,其中,所述确定包括在第一时间点确定生物样品中所述至少一种miRNA的水平以及在之后时间点确定至少一种另外的生物样品中所述至少一种miRNA的水平,并且比较在不同时间点确定的所述水平。

26. 如权利要求25所述的方法,其中,

(i) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,其中,所述至少一种miRNA的水平

- (a) 随着时间提高,表明帕金森综合征在所述个体中恶化,
 - (b) 不随时间变化,表明帕金森综合征在所述个体中未恶化/稳定,或
 - (c) 随着时间下降,表明帕金森综合征在所述个体中改善;
- 和/或

(ii) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:22以及它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,其中,所述至少一种miRNA的水平

- (a) 随着时间下降,表明帕金森综合征在所述个体中恶化,
- (b) 不随时间变化,表明帕金森综合征在所述个体中未恶化/稳定,或
- (c) 随着时间提高,表明帕金森综合征在所述个体中改善。

27. 如权利要求22-26中任一项所述的方法,其中,所述个体接受或已经接受帕金森综合征的治疗。

28. 如权利要求27所述的方法,其中,所述帕金森综合征的治疗选自于由药物施用、言语治疗、运动训练、心理训练和身体康复组成的组。

29. 一种用于确定具有帕金森病(PD)的个体的PD病程的方法,所述方法包括以下步骤:
确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平,

其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

30. 如权利要求29所述的方法,其中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

31. 如权利要求30所述的方法,其中,所述参比水平是通过测量至少一种参比生物样品而确定的水平,所述参比生物样品分离自

- 至少一个未患有PD的受试者;和/或
- 至少一个患有PD的受试者。

32. 如权利要求29-31中任一项所述的方法,其中,所述确定包括在第一时间点确定生物样品中所述至少一种miRNA的水平以及在之后时间点确定至少一种另外的生物样品中所述至少一种miRNA的水平,并且比较在不同时间点确定的所述水平。

33. 如权利要求32所述的方法,其中,

(i) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:17至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:48至SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,其中,所述至少一种miRNA的水平

- (a) 随着时间提高,表明PD在所述个体中恶化,
- (b) 不随时间变化,表明PD在所述个体中未恶化/稳定,或
- (c) 随着时间下降,表明PD在所述个体中改善;

和/或

(ii) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:57以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,其中,所述至少一种miRNA的水平

- (a) 随着时间下降,表明PD在所述个体中恶化,
- (b) 不随时间变化,表明PD在所述个体中未恶化/稳定,或
- (c) 随着时间提高,表明PD在所述个体中改善。

34. 如权利要求29-33中任一项所述的方法,其中,所述个体接受或已经接受PD的治疗。

35. 如权利要求34所述的方法,其中,所述PD的治疗选自于由药物施用、言语治疗、运动训练、心理训练和身体康复组成的组。

36. 一种用于确定具有帕金森症的个体的帕金森症病程的方法,所述方法包括以下步骤:

确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平,

其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

37. 如权利要求36所述的方法,其中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

38. 如权利要求37所述的方法,其中,所述参比水平是通过测量至少一种参比生物样品而确定的水平,所述参比生物样品分离自

- 至少一个未患有帕金森症的受试者;和/或
- 至少一个患有帕金森症的受试者。

39. 如权利要求36-38中任一项所述的方法,其中,所述确定包括在第一时间点确定生物样品中所述至少一种miRNA的水平以及在之后时间点确定至少一种另外的生物样品中所述至少一种miRNA的水平,并且比较在不同时间点确定的所述水平。

40. 如权利要求39所述的方法,其中,

(i) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:88至SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:96以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,其中,所述至少一种miRNA的水平

- (a) 随着时间提高,表明帕金森症在所述个体中恶化,
- (b) 不随时间变化,表明帕金森症在所述个体中未恶化/稳定,或
- (c) 随着时间下降,表明帕金森症在所述个体中改善;

和/或

(ii) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:80至SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:84至SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,其中,所述至少一种miRNA的水平

- (a) 随着时间下降,表明帕金森症在所述个体中恶化,
- (b) 不随时间变化,表明帕金森症在所述个体中未恶化/稳定,或
- (c) 随着时间提高,表明帕金森症在所述个体中改善。

41. 如权利要求36-40中任一项所述的方法,其中,所述个体接受或已经接受帕金森症的治疗。

42. 如权利要求41所述的方法,其中,所述帕金森症的治疗选自于由药物施用、言语治疗、运动训练、心理训练和身体康复组成的组。

43. 如权利要求36-42中任一项所述的方法,其中,所述帕金森症选自于由进行性核上性麻痹、未特定的帕金森症、具有帕金森症特征的脑血管疾病、路易体痴呆症、皮质-基底综合征、多系统萎缩和药物诱发的帕金森症组成的组。

44. 如权利要求1-43中任一项所述的方法,其中,所述生物样品是血液样品。

45. 如权利要求44所述的方法,其中,所述血液样品选自于由全血和血细胞组分组成的组。

46. 如权利要求45所述的方法,其中,所述血细胞组分包含红细胞、白细胞和血小板。

47. 如权利要求1-46中任一项所述的方法,其中,所述水平通过核酸杂交、核酸扩增、聚合酶延伸、测序、质谱或它们的任何组合来确定。

48. 如权利要求1-47中任一项所述的方法,其中,所述水平是表达水平。

49. 用于检测分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)用于诊断所述个体的帕金森综合征或用于确定所述个体的帕金森综合征病程的用途,

其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

50. 用于检测分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)用于诊断所述个体的帕金森病(PD)或用于确定所述个体的帕金森病(PD)病程的用途,

其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

51. 用于检测分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)用于诊断所述个体的帕金森症或用于确定所述个体的帕金森症病程的用途,

其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:

21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

52. 用于检测分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)用于区分帕金森病(PD)和帕金森症的用途,

其中,所述至少一种miRNA具有选自自由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:97至SEQ ID NO:106以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

53. 如权利要求49-52中任一项所述的用途,其中,

(i) 所述至少一种多核苷酸与如权利要求49-52中任一项所述的至少一种miRNA至少部分地(反向)互补,优选(反向)互补;或

(ii) 所述至少一种多核苷酸与根据(i)的所述多核苷酸具有至少90%的序列同一性。

54. 如权利要求49-53中任一项所述的用途,其中,所述生物样品是血液样品。

55. 如权利要求54所述的用途,其中,所述血液样品选自自由全血和血细胞组分组成的组。

56. 如权利要求55所述的用途,其中,所述血细胞组分包含红细胞、白细胞和血小板。

57. 一种用于诊断个体的帕金森综合征或用于确定具有帕金森综合征的个体的帕金森综合征病程的试剂盒,所述试剂盒包含:

(i) 用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平水平的工具,

其中,所述至少一种miRNA具有选自自由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;和

(ii) 任选的至少一种参比。

58. 如权利要求57所述的试剂盒,其中,所述用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平水平的工具包括如权利要求49或53-56中任一项所定义的至少一种多核苷酸。

59. 如权利要求57或58所述的试剂盒,其中,所述试剂盒可用于实施根据权利要求1-5、22-28或44-48中任一项所述的方法。

60. 一种用于诊断个体的帕金森病(PD)或用于确定具有帕金森病(PD)的个体的PD病程的试剂盒,所述试剂盒包含:

(i) 用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平水平的工具,

其中,所述至少一种miRNA具有选自自由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;和

(ii) 任选的至少一种参比。

61. 如权利要求60所述的试剂盒,其中,所述用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平水平的工具包括如权利要求50或53-56中任一项所定义的至少一种多核苷酸。

酸。

62. 如权利要求60或61所述的试剂盒,其中,所述试剂盒可用于实施根据权利要求6-9、29-35或44-48中任一项所述的方法。

63. 一种用于诊断个体的帕金森症或用于确定具有帕金森症的个体的帕金森症病程的试剂盒,所述试剂盒包含:

(i) 用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平的工具,

其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;和

(ii) 任选的至少一种参比。

64. 如权利要求63所述的试剂盒,其中,所述用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平的工具包括如权利要求51或53-56中任一项所定义的至少一种多核苷酸。

65. 如权利要求63或64所述的试剂盒,其中,所述试剂盒可用于实施根据权利要求10-14、36-48中任一项所述的方法。

66. 一种用于区分帕金森病(PD)和帕金森症的试剂盒,所述试剂盒包含:

(i) 用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平的工具,

其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:97至SEQ ID NO:106以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;和

(ii) 任选的至少一种参比。

67. 如权利要求66所述的试剂盒,其中,所述用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平的工具包括如权利要求52或53-56中任一项所定义的至少一种多核苷酸。

68. 如权利要求66或67所述的试剂盒,其中,所述试剂盒可用于实施根据权利要求15-21中任一项所述的方法。

69. 如权利要求57-68中任一项所述的试剂盒,其中,所述试剂盒还包含:

(iii) 容器;和/或

(iv) 数据载体。

70. 如权利要求69所述的试剂盒,其中,所述数据载体包含关于如何实施根据权利要求1-48中任一项所述的方法的说明。

作为帕金森综合征的生物标志物的miRNA

技术领域

[0001] 本发明涉及用于诊断个体的帕金森综合征 (Parkinson's syndrome, PS)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 或帕金森症 (Parkinsonism) 的方法。此外, 本发明涉及用于在PD和帕金森症之间进行鉴别诊断的方法。此外, 本发明涉及用于监测个体的帕金森综合征、帕金森病 (PD) 或帕金森症的病程的方法。此外, 本发明涉及适于实施上述方法的试剂盒。

背景技术

[0002] 分子诊断越来越重要。它已经进入疾病的临床诊断 (尤其是传染性病原体检测、基因组突变检测、病变细胞检测以及疾病易感性的风险因子的鉴别)。特别是, 通过确定生物样品 (例如体液和组织) 中的基因表达, 核酸分析为疾病的研究和诊断开辟了非常有前途的新可能性。

[0003] 要检测的目标核酸包括基因组DNA、表达的mRNA和诸如微小RNA (缩写为miRNA) 的其它RNA。miRNA是一类具有多种生物学功能的新型小RNA。它们是在真核细胞中发现的短 (平均20-24个核苷酸) 核糖核酸 (RNA) 分子。在哺乳动物中已经鉴别出数百种不同种类的miRNA (即数百种不同的序列)。它们对于转录后基因调节很重要, 并与靶信使RNA转录物 (mRNA) 上的互补序列结合, 这可能导致翻译阻遏或靶标降解以及基因沉默。因此, 它们也可用作研究、诊断和治疗目的的生物标志物。

[0004] 帕金森病 (PD) 是一种中枢神经系统的神经退行性疾病, 随着年龄增长而高频率发展, 65岁及以上人群的发病率超过1%。预计与未来的人口老龄化相关联, PD患者的数量将显著增加。大多数人的PD进展缓慢。症状可能需要数年时间才发展, 并且大多数人伴随这种疾病生活多年。PD引起的症状包括持续的运动控制丧失 (静止性震颤、僵硬、运动缓慢、姿势不稳) 以及广泛的非运动症状 (例如抑郁、嗅觉丧失、胃部问题、认知改变和许多其它症状)。PD的运动症状是由神经系统中产生多巴胺的细胞死亡引起的; 这种细胞死亡的原因尚不清楚。PD的早期症状常常被误认为是与年龄有关的问题。

[0005] 帕金森症是一个通用术语, 指的是一组神经系统紊乱, 这些紊乱会导致类似于PD中所见的运动问题, 例如震颤、运动缓慢和僵硬。帕金森症的范畴下有许多紊乱, 其中一些尚未明确定义或命名。在疾病过程的早期, 通常很难知道一个人是否具有特发性 (意思是“来源不明”) PD或与其类似的综合征。帕金森症的症状倾向于比PD进展得更快, 并伴有其它症状, 例如早期跌倒、痴呆或幻觉。

[0006] 帕金森综合征涵盖PD和帕金森症。

[0007] PD或帕金森症的诊断基于病史和神经系统检查。有时将成像方式用于排除其它紊乱。症状 (例如虚弱和运动症状) 可能与其它神经系统紊乱相似。诊断可能耗时、昂贵且困难。特别是, 基于非侵入性分子生物标志物对PD或帕金森症进行的可靠诊断仍然是一个挑战。区分PD和帕金森症也存在问题。

[0008] 因此, 对于PD和帕金森症的有效、简单、可靠和准确的诊断测试以及对于PD和帕金

森症之间的鉴别诊断,仍然存在着未满足的临床需求。另一个临床需求是指导治疗和监测患者的疾病状态。

[0009] 本发明满足了这些需求。本发明人鉴定出了与健康对照相比,来自患有帕金森综合征(涵盖PD和帕金森症)、PD和帕金森症患者的生物样品中显著失调的miRNA。因此,所述miRNA是用于诊断帕金森综合征(涵盖PD和帕金森症)、PD和帕金森症的合适的非侵入性生物标志物。所述miRNA还使得PD和帕金森症之间的鉴别诊断成为可能。特别地,本发明人鉴定出了单一miRNA和miRNA标记,其使得能够以高诊断能力来确定帕金森综合征(涵盖PD和帕金森症)、PD和帕金森症。

发明内容

[0010] 在第一方面,本发明涉及一种用于诊断个体的帕金森综合征(PS)的方法,所述方法包括以下步骤:

[0011] 确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平,

[0012] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0013] 在第二方面,本发明涉及一种用于诊断个体的帕金森病(PD)的方法,所述方法包括以下步骤:

[0014] 确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平,

[0015] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0016] 在第三方面,本发明涉及一种用于诊断个体的帕金森症的方法,所述方法包括以下步骤:

[0017] 确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平,

[0018] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0019] 在第四方面,本发明涉及一种用于区分帕金森病(PD)和帕金森症的方法,所述方法包括以下步骤:

[0020] 确定分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的水平,

[0021] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:97至SEQ ID NO:106以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0022] 在第五方面,本发明涉及一种用于确定具有帕金森综合征的个体的帕金森综合征

病程的方法,所述方法包括以下步骤:

[0023] 确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平,

[0024] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0025] 在第六方面,本发明涉及一种用于确定具有帕金森病(PD)的个体的PD病程的方法,所述方法包括以下步骤:

[0026] 确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平,

[0027] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0028] 在第七方面,本发明涉及一种用于确定具有帕金森症的个体的帕金森症病程的方法,所述方法包括以下步骤:

[0029] 确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平,

[0030] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0031] 在第八方面,本发明涉及用于检测分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)用于诊断所述个体的帕金森综合征的用途,

[0032] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0033] 在第九方面,本发明涉及用于检测分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)用于诊断所述个体的帕金森病(PD)的用途,

[0034] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0035] 在第十方面,本发明涉及用于检测分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的至少一种多核苷酸用于诊断所述个体的帕金森症的用途,

[0036] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0037] 在第十一方面,本发明涉及用于检测分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的至少一种多核苷酸用于区分帕金森病(PD)和帕金森症的用途,

[0038] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:

8、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:97至SEQ ID NO:106以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0039] 在第十二方面,本发明涉及一种用于诊断个体的帕金森综合征或用于确定具有帕金森综合征的个体的帕金森综合征病程的试剂盒,所述试剂盒包含:

[0040] (i) 用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平的手段(means),

[0041] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;和

[0042] (ii) 任选的至少一种参比。

[0043] 在第十三方面,本发明涉及一种用于诊断个体的帕金森病(PD)或用于确定具有帕金森病(PD)的个体的PD病程的试剂盒,所述试剂盒包含:

[0044] (i) 用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平的手段,

[0045] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;和

[0046] (ii) 任选的至少一种参比。

[0047] 在第十四方面,本发明涉及一种用于诊断个体的帕金森症或用于确定具有帕金森症的个体的帕金森症病程的试剂盒,所述试剂盒包含:

[0048] (i) 用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA的水平的手段,

[0049] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;和

[0050] (ii) 任选的至少一种参比。

[0051] 在第十五方面,本发明涉及一种用于区分帕金森病(PD)和帕金森症的试剂盒,所述试剂盒包含:

[0052] (i) 用于确定分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的水平的手段,

[0053] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:97至SEQ ID NO:106以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;和

[0054] (ii) 任选的至少一种参比。

[0055] 该发明内容不必描述本发明的所有特征。通过查阅随后的具体实施方式,其它实施方式将变得显而易见。

具体实施方式

[0056] 定义

[0057] 在下面详细描述本发明之前,应理解的是,本发明并不限于本文所述的特定的方法学、方案和试剂,因为它们可以变化。还应理解的是,本文使用的术语仅出于描述特定实施方式的目的,而不旨在限制本发明的范围,本发明的范围仅由所附的权利要求所限制。除非另有定义,本文所用的所有技术术语和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。

[0058] 优选地,按“A multilingual glossary of biotechnological terms:(IUPAC Recommendations)”,Leuenberger,H.G.W,Nagel,B.和Kölbl,H.著(1995),Helvetica Chimica Acta,CH-4010Basel,Switzerland中所述来定义本文使用的术语。

[0059] 在本说明书的文本全文中引用了若干文献。不论在上文还是下文中,本文引用的各文献(包括所有专利、专利申请、科学出版物、制造商的说明书、使用说明、序列提交的GenBank登录号等)均通过引用的方式以其整体并入于此。不应将本文的任何内容解释为承认本发明无权借助在先发明而先于此类公开。如果此类并入的参考文献的定义或教导与本发明说明书中所列举的定义或教导之间冲突,本说明书的文本优先。

[0060] 根据本发明,术语“包含/包括/含有(comprise)”或变化形式(例如包含/包括/含有(“comprises”或“comprising”))是指包含所说明的整体或整体的组,但不排除任何其它整体或整体的组。根据本发明,术语“基本上由……组成(consisting essentially of)”是指包含所说明的整体或整体的组,同时排除实质上会影响或改变所说明的整体的其它整体或变型。根据本发明,术语“由……组成(consisting of)”或变化形式(例如由……组成(“consists of”))是指包含所说明的整体或整体的组,并排除任何其它整体或整体的组。

[0061] 除非本文另有指出或与上下文明显矛盾,在描述本发明的上下文中(尤其是权利要求的上下文中)所使用的术语“一个/种(a/an)”和“该/所述(the)”以及类似的指代应理解为涵盖单数和复数二者。

[0062] 如本文所用,术语“miRNA”(也可以命名为“microRNA”)是指共价连接在一起的至少10个核苷酸且不超过45个核苷酸的单链RNA分子。优选地,用于本发明的多核苷酸是长度为10-45个核苷酸或15-35个核苷酸的分子,更优选长度为16-28个核苷酸或18-23个核苷酸的分子,即长度为10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个或45个核苷酸的分子,不包括任选的标记和/或延长序列(例如生物素延伸段(stretches))。

[0063] miRNA调节基因表达,并由基因(从其DNA转录miRNA)编码,但miRNA不会被翻译成蛋白(即miRNA是非编码RNA)。编码miRNA的基因比加工后的成熟miRNA分子长。miRNA最初转录为称为初级miRNA转录物(pri-miRNA)的较长的前体分子(>1000个核苷酸长)。Pri-miRNA具有发夹结构,其被Drosha酶(作为微加工复合体的一部分)加工。Drosha加工后,pri-miRNA只有60-100个核苷酸长,称为前体miRNA(pre-miRNA)。此时,pre-miRNA被输出到细胞质,在细胞质遇到Dicer酶。Dicer将miRNA一分为二,形成双链体miRNA链。传统地,认为这些miRNA臂中只有一条在基因调控中重要:注定要加载到RNA诱导沉默复合体(RISC)中并且在细胞中以更高浓度出现的臂。这通常被称为“引导”链,并被命名为miR。另一条臂称为“次要

miRNA”或“乘客miRNA”，通常被命名为miR*。以前认为乘客miRNA被完全降解，但深度测序研究发现一些次要miRNA持续存在并实际上在基因调控中具有功能作用。由于这些发展，命名约定发生了变化。已采用miR-5p/miR-3p命名法来代替miR/miR*命名方案。在新体系中，miRNA的5'臂始终命名为miR-5p，而3'臂为miR-3p。目前的命名法如下：前缀“miR”后跟破折号和数字，后者通常表示命名顺序。例如，hsa-miR-16被命名并可能在hsa-miR-342之前被发现。大写的“miR-”是指miRNA的成熟形式（例如hsa-miR-16-5p和hsa-miR-16-3p），而未大写的“mir-”是指pre-miRNA和pri-miRNA（例如hsa-mir-16），“MIR”是指编码它们的基因。然而，由于这是最近的变化，文献通常会提到原始的miR/miR*名称。加工后，双链体miRNA链被加载到Argonaute (AGO) 蛋白上，形成RISC的前体。该复合体导致双链体解链并丢弃乘客RNA链，留下携带成熟单链miRNA的成熟RISC。miRNA仍然是RISC的一部分，因为它沉默了其靶基因的表达。虽然这是miRNA生物发生的典型途径，但已经发现了许多其它途径。这些途径包括不依赖于Drosha的途径（例如mirtron途径、snoRNA衍生途径和shRNA衍生途径）和不依赖于Dicer的途径（例如一种依赖AGO进行切割的途径以及另一种依赖于tRNaseZ的途径）。

[0064] 此外，如该上下文中所用，术语“miRNA”不仅包括已知的miRNA，例如在miRBase中注释的miRNA（见下一个定义），而且包括其它小非编码RNA。这些miRNA不一定通过经典的miRNA加工途径加工，但其它酶可能参与分子的成熟。具体而言，该组miRNA包含与发明人已经从包含1000亿个小RNA读段的超过2,000个血液数据集中发现的miRNA具有相同或非常相似的特性的核酸链。这些miRNA可以包含也类似于其它非编码RNA种类（例如piRNA）的核酸链。通过使用由发明人最近开发的软件miRMaster，已经从数十亿读段中检测到所述核酸链。

[0065] 如本文所用，术语“miRBase”是指经过验证的miRNA的建立完善的储存库。miRBase (www.mirbase.org) 是已公布的miRNA序列和注释的可搜索数据库。miRBase序列数据库中的每个条目表示miRNA转录物的预测发夹部分（在数据库中称为mir），具有关于成熟miRNA序列（称为miR）的位置和序列的信息。发夹序列和成熟序列都可用于搜索和浏览，也可通过名称、关键词、参考文献和注释来检索条目。所有的序列和注释数据也都可下载。

[0066] 如本文所用，术语“核苷酸”是指DNA和RNA的结构组分或构筑单元。核苷酸由碱基（四种化学物质之一：腺嘌呤、胸腺嘧啶、鸟嘌呤和胞嘧啶）加上糖分子和一个磷酸组成。术语“核苷”是指由与核糖或脱氧核糖结合的核碱基（通常简称为碱基）组成的葡基胺（glycosylamine）。核苷的实例包括胞苷、尿苷、腺苷、鸟苷、胸苷和肌苷。核苷在细胞中可以通过特定激酶在糖的伯醇基团（ $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ）上磷酸化，产生核苷酸，其是DNA和RNA的分子构筑单元。

[0067] 如本文所用，术语“多核苷酸”是指共价连接在一起的至少10个核苷酸且不超过45个核苷酸的分子。优选地，本发明的多核苷酸是长度为15-45个核苷酸或10-35个核苷酸的分子，更优选长度为16-28个核苷酸或18-23个核苷酸的分子，即长度为10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个或45个核苷酸的分子，不包括任意的间隔元件和/或延长元件。多核苷酸单链的描述也限定了互补链的序列。多核苷酸可为单链或双链，或者可含有双链和单链序列二者的部分。术语“多核苷酸”是指脱氧核糖核苷酸碱基或核糖核苷酸碱基的聚合物，并且包括DNA

和RNA分子,正义链和反义链二者。具体而言,多核苷酸可为DNA(cDNA和基因组DNA)、RNA、cRNA或杂交体(hybrid),其中多核苷酸序列可含有脱氧核糖核苷酸碱基或核糖核苷酸碱基的组合,以及包括尿嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶、鸟嘌呤、肌苷、黄嘌呤、次黄嘌呤、异胞嘧啶和异鸟嘌呤在内的碱基的组合。可通过化学合成方法或者通过重组方法获得多核苷酸。

[0068] 在本发明的上下文中,作为单多核苷酸链的多核苷酸提供探针(例如miRNA捕获探针),其能够通过一种或多种类型的化学键(通常通过互补碱基配对,通常通过氢键形成)结合、杂交或检测互补序列的靶标(例如miRNA的核苷酸序列)。其功能为探针的多核苷酸可结合与多核苷酸序列缺乏完全互补性的靶标序列(例如miRNA的核苷酸序列),这取决于杂交条件的严格性。可存在任何数量的碱基对错配,其将干扰本文所述的单链多核苷酸与靶标序列之间的杂交。然而,如果突变数量很大以至于即使在最不严格的杂交条件下也不会发生杂交,则这些序列不是互补序列。下文进一步定义了多核苷酸变体(包括多核苷酸片段或多核苷酸突变体)以及miRNA变体(包括miRNA片段或miRNA突变体)。本文描述了作为探针的单多核苷酸链形式的多核苷酸,用于结合、杂交或检测miRNA(靶标)的互补序列,所述miRNA(靶标)具有选自自由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:107组成的组中的核苷酸序列。

[0069] 多核苷酸(例如用作用于检测miRNA的探针的多核苷酸)可为未标记的多核苷酸、直接标记的多核苷酸或者间接标记的多核苷酸(例如用生物素标记,链霉亲和素复合体之后可结合至所述生物素)。

[0070] 如本文所用,术语核酸分子的“差异表达”是指暂时的和/或局部的核酸分子表达模式(例如在生物样品、体液样品、细胞内和/或之间,或在血液中)中的定性和/或定量差异。因此,差异表达的核酸分子可定性地改变其表达,包括例如相对于来自健康受试者的血液,在来自疾病受试者的血液中的激活或失活。核酸分子表达中的差异也可为定量的,例如因为表达被调控,即上调,导致核酸分子的量增加;或者下调,导致核酸分子的量减少。核酸分子表达差异的程度仅需要大到足以通过标准表达表征技术来量化,例如,通过定量杂交(例如与微阵列、与珠)、扩增(PCR、RT-PCR、qRT-PCR、高通量RT-PCR)、定量ELISA、下一代测序(例如ABI SOLID、Illumina Genome Analyzer、Roche 454GS FL)、流式细胞术(例如LUMINEX)等。

[0071] 如本文所用,术语“标签”是指可通过光谱学手段、光化学手段、生物化学手段、免疫化学手段、化学手段或其它物理手段检测的成分。例如,有用的标签包括³²P、荧光染料、电子致密试剂、酶(例如,如在ELISA中通常使用的酶)、生物素、地高辛或半抗原,以及可被检测到的其它实体。标签可掺入核酸的任何位置(例如在3'端或5'端或内部)。用于检测miRNA的多核苷酸(多核苷酸探针)和/或miRNA本身可被标记。

[0072] 如本文所用,术语“严格杂交条件”意味着这样的条件:例如在复杂的核酸混合物中,在该条件下第一核酸序列(例如其功能为用于检测miRNA或miRNA*的探针的多核苷酸)将与第二核酸序列(例如靶标序列,如miRNA或miRNA*的核苷酸序列)杂交。严格条件是序列依赖性的,并且在不同环境下会有所不同。严格条件可选择为在限定的离子强度、pH下比特定序列的热熔点(T_m)低约5-10°C。T_m可为在该温度下与靶标互补的探针中的50%以平衡状态(因为靶标序列过量存在,在T_m下50%的探针以平衡状态被占据)杂交至靶标序列的温度(在限定的离子强度、pH和核酸浓度下)。严格条件可为这样的条件:其中,在pH 7.0-8.3时

盐浓度小于约1.0M钠离子(例如约0.01-1.0M钠离子浓度(或其它盐)),并且对于短探针(例如约10-35个核苷酸)温度为至少约20°C,对于长探针(例如大于约50个核苷酸)温度高至60°C。通过添加去稳定剂(如甲酰胺)也可实现严格条件。对于选择性或特异性杂交,阳性信号可为背景杂交的至少2-10倍。示例性严格杂交条件包括以下:50%甲酰胺、5×SSC和1%SDS,在42°C下孵育;或者,5×SSC、1%SDS,在65°C下孵育,在65°C下于0.2×SSC和0.1%SDS中洗涤;或者,6×SSPE、10%甲酰胺、0.01%吐温20、0.1×TE缓冲液、0.5mg/mL BSA、0.1mg/mL鲑鱼精子DNA,在42°C下孵育,在45°C下于0.5×SSPE和6×SSPE中洗涤。

[0073] 如本文所用,术语“反义”是指与特定DNA或RNA序列互补的核苷酸序列。术语“反义链”用于指与“正义”链互补的核酸链。

[0074] 如果两个或多个多核苷酸中的残基在多核苷酸结构中占据类似位置,则称所述残基彼此“对应”。在本领域中众所周知,可通过基于核酸序列或结构相似性对多核苷酸序列进行比对来确定两个或多个多核苷酸中的类似位置。此类比对工具是本领域技术人员公知的,例如可在万维网上获得,例如使用标准设置的ClustalW(参见www.ebi.ac.uk/clustalw)或Align(参见<http://www.ebi.ac.uk/emboss/align/index.html>),优选Align EMBOSS::needle,Matrix:Blosum62,Gap Open 10.0,Gap Extend 0.5。

[0075] 如本文所用,术语“水平”是指本文所述的miRNA的量(例如以克、摩尔或诸如离子或荧光计数之类的计数所测量的)或浓度(例如绝对浓度或相对浓度),特别是选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:107组成的组中的miRNA的量或浓度。

[0076] 如本文所用,术语“水平”还包括缩放的量或值、归一化的量或值、或者缩放且归一化的量或值。优选地,本文确定的水平是表达水平。

[0077] 如本文所用,术语“灵敏度”是指相对于患者总数量(100%)的真阳性患者数量(%)。个体可以是具有帕金森综合征、帕金森病(PD)或帕金森症的受试者。灵敏度通过以下公式计算:灵敏度=TP/(TP+FN)(TP=真阳性;FN=假阴性)。

[0078] 如本文所用,术语“特异性”涉及相对于健康受试者总数量(100%)的真阴性个体数量(%)。特异性通过以下公式计算:特异性=TN/(TN+FP)(TN=真阴性;FP=假阳性)。

[0079] 如本文所用,术语“准确性(accuracy)”指用于样品类型的分类或鉴别的正确性的统计量度。准确性是真实结果(真阳性和真阴性二者)的比例。

[0080] 每个分析组的结果通常是由多个分离的样品(即由至少2个分离的样品,优选由2-20个、更优选由10-60个、甚至更优选由50-100个分离的样品)计算而得,例如选自于由未患有帕金森综合征(PS),特别是帕金森病(PD)或帕金森症的受试者(即,相对于PS,特别是PD或帕金森症而言健康的受试者)和患有帕金森综合征(PS),特别是帕金森病(PD)或帕金森症的受试者组成的组。本发明的方法可以与其它方法组合实施,用于诊断个体是否具有/患有帕金森综合征(PS),特别是帕金森病(PD)或帕金森症;或用于确定患有所述疾病之一的个体中的帕金森综合征(PS),特别是帕金森病(PD)或帕金森症的病程,以增加整体灵敏度和/或特异性。本文所述的miRNA的水平确定使得能够诊断个体(疑似具有帕金森综合征(PS),特别是帕金森病(PD)或帕金森症)的帕金森综合征(PS),特别是帕金森病(PD)或帕金森症;或确定患有所述疾病之一的个体的帕金森综合征(PS),特别是帕金森病(PD)或帕金森症的病程。

[0081] 如本文所用,术语“AUC”涉及曲线下面积的缩写。特别是,它是指受试者工作特征

(ROC) 曲线下的面积。如本文所用,术语“受试者工作特征 (ROC) 曲线”是指针对诊断测试的不同可能的切点的真阳性率相对于假阳性率的绘图。它显示了灵敏度和特异性之间的权衡,取决于所选的切点(灵敏度的任何提高都会伴随特异性的降低)。ROC曲线下的面积是诊断测试的准确性的度量(面积越大越好,最优为1,随机测试的ROC曲线位于对角线,面积为0.5)(参见例如JP.Egan.Signal Detection Theory and ROC Analysis,以供参考)。

[0082] 如本文所用,术语“帕金森综合征 (PS)”是一个通用术语,表示某些症状的普遍发生。在此通用术语之下,在已知和未知疾病原因之间进行了区分。帕金森综合征通过存在运动迟缓(=运动减慢和无力)和至少一种其它主要症状(main symptom)(=主要症状 cardinal symptom):僵硬(=肌肉组织僵硬)、静止性震颤(rest tremor)(=静止性震颤 quiescent tremor)和平衡障碍(=姿势不稳)而得以界定。术语PS包括/覆盖/涵盖帕金森病(PD)和帕金森症。

[0083] 如本文所用,术语“帕金森病 (PD)”(也命名为特发性帕金森综合征 (IPS)或Morbus 帕金森)是指称为运动系统障碍的病症,是产生多巴胺的脑细胞缺失的结果。PD的主要症状是手、臂、腿、下巴和面部震颤或颤抖;四肢和躯干僵化或僵硬;运动迟缓或运动缓慢;以及姿势不稳或平衡和协调受损。随着这些症状变得更加明显,患者可能难以行走、说话或完成其它简单任务。PD通常影响超过50岁的人。PD的早期症状很微妙并且逐渐发生。在某些人中,疾病进展得比其他人更快。术语“特发性”是指疾病的原因未知。大约70-80%的帕金森综合征属于这一组。

[0084] 如本文所用,术语“帕金森症”是指一组神经系统紊乱,其引起类似于帕金森病中所见的运动问题,例如震颤、运动缓慢和僵硬。帕金森症的范畴下有许多紊乱,包括进行性核上性麻痹、未特定的帕金森症、具有帕金森症特征的脑血管疾病、路易体痴呆症、皮质-基底综合征、多系统萎缩和药物诱发的帕金森症。在疾病过程的早期,通常很难知道一个人是否具有特发性(意思是“来源不明”)帕金森病或与其类似的综合征。帕金森症的症状倾向于比PD进展得更快,并伴有其它症状,例如早期跌倒、痴呆或幻觉。大约20-30%的帕金森综合征属于这一组。在一个实施方式中,帕金森症是继发性帕金森症或非典型帕金森症。在一个优选实施方式中,继发性帕金森症选自于由药物诱发的帕金森症、脑肿瘤诱发的帕金森症、炎症诱发的帕金森症和脑损伤诱发的帕金森症组成的组。在一个优选实施方式中,非典型帕金森症选自于由路易体痴呆症、皮质-基底综合征、多系统萎缩和进行性核上性麻痹组成的组。

[0085] 基于病史和神经系统检查的PD和帕金森症之间的鉴别诊断非常困难且并非总是准确。此外,基于神经系统检查的PD和帕金森症的诊断在准确性方面存在缺陷。目前没有标准的血液或实验室测试已被证明有助于诊断PD或帕金森症或者有助于区分PD和帕金森症。医生有时可能会要求进行脑部扫描或实验室测试以排除其它疾病。目前,没有针对PD或帕金森症的治愈手段,但多种药物可显著缓解症状。为了通过改进在整个疾病谱中对帕金森病或帕金森症的进展的评估来克服目前的障碍以更好地进行临床试验设计,对PD或帕金森症中的新的诊断和进展生物标志物存在着迫切的未满足的需求。本发明人发现了作为用于帕金森综合征(PS)、帕金森病(PD)和帕金森症的生物标志物的miRNA。他们还发现了作为区分PD和帕金森症的生物标志物的miRNA。发现在源自全血样品的血细胞制剂中显著差异调控以及适于诊断PS、PD和帕金森症以及适于区分PD和帕金森症的miRNA选自于由SEQ ID

NO:1至SEQ ID NO:107组成的组。

[0086] 如本文所用,术语“诊断个体是否具有帕金森综合征(PS)”是指确定个体是否表现出PS的迹象或患有PS。因此,个体可被诊断为患有PS或未患有PS。

[0087] 如本文所用,术语“诊断个体是否具有帕金森病(PD)”是指确定个体是否表现出PD的迹象或患有PD。因此,个体可被诊断为患有PD或未患有PD。

[0088] 如本文所用,术语“诊断个体是否具有帕金森症”是指确定个体是否表现出帕金森症的迹象或患有帕金森症。因此,个体可被诊断为患有帕金森症或未患有帕金森症。

[0089] 如本文所用,术语“确定具有帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的个体的帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的病程”是指确定帕金森综合征,特别是PD或帕金森症随着时间推移的发展,例如帕金森综合征,特别是PD或帕金森症随着时间推移是否在个体中恶化、在个体中未恶化/稳定或在个体中改善。

[0090] 如本文所用,术语“区分帕金森病(PD)和帕金森症”是指所述病症之间的鉴别诊断。特别地,所述鉴别诊断使得能够确定个体患有PD还是患有帕金森症。

[0091] 如本文所用,术语“诊断”是指确定可能的疾病或紊乱的过程,因此是试图定义个体的(临床)状况的过程。根据本发明的至少一种miRNA的水平确定与个体的(临床)状况相关。优选地,诊断包括/涵盖:(i)确定帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的发生/存在;(ii)监测帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的病程;(iii)对帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的分期;(iv)测量具有帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的个体对治疗干预的响应;和/或(v)对患有帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的个体的细分(segmentation)。

[0092] 如本文所用,术语“个体”是指希望知道她或他是否患有/具有帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的任何受试者。

[0093] 具体而言,如本文所用,术语“个体”是指疑似受帕金森综合征,特别是PD或帕金森症影响的受试者。个体可被诊断为受帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的影响,即患病;或者可被诊断为未受帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的影响,即就这些疾病而言是健康的。

[0094] 如本文所用,术语“个体”还指受帕金森综合征,特别是PD或帕金森症影响(即患病)的受试者。个体可以针对帕金森综合征,特别是PD或帕金森症进行再测试,并可被诊断为仍然受帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的影响,即患病;或不再受(不再那么受)帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的影响,即相对于帕金森综合征,特别是PD或帕金森症而言是健康的(例如在治疗干预之后)。个体可以针对帕金森综合征,特别是PD或帕金森症进一步进行再测试,并可被诊断为已发展为帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的晚期形式或严重形式。

[0095] 应当注意的是,被诊断为未患有帕金森综合征,特别是PD或帕金森症(即相对于帕金森综合征,特别是PD或帕金森症而言是健康的)的个体也可能患有另一种未测试/未知的疾病。

[0096] 个体可以是任何哺乳动物,包括人类和另一哺乳动物,例如,诸如兔、小鼠、大鼠或猴的动物。特别优选人类受试者作为个体。

[0097] 如本文所用,术语“(对照)受试者”是指已知未受帕金森综合征,特别是PD或帕金森症影响的受试者(阴性对照),即相对于帕金森综合征,特别是PD或帕金森症而言是健康

的。如本文所用,术语“(对照)受试者”还指已知受帕金森综合征,特别是PD或帕金森症影响(即患病)的受试者。所述(对照)受试者可能已经发展为帕金森综合征,特别是PD或帕金森症的晚期形式。

[0098] 应当注意的是,已知未患有帕金森综合征,特别是PD或帕金森症(即相对于帕金森综合征,特别是PD或帕金森症而言是健康的)的(对照)受试者也可能患有另一种未测试/未知的疾病。

[0099] (对照)受试者可以是任何哺乳动物,包括人类和另一哺乳动物,例如,诸如兔、小鼠、大鼠或猴的动物。特别优选人类(对照)受试者作为个体。

[0100] 如本文所用,术语“治疗”、特别是“治疗性治疗”是指改善个体健康状况和/或延长(增加)个体生命的任何疗法。所述疗法可消除个体的疾病,阻止或减慢个体的疾病发展,抑制或减慢个体的疾病发展,降低个体的症状的频率或严重性,和/或降低当前或以前具有疾病的个体的复发。疾病可以是帕金森综合征、帕金森病(PD)或帕金森症。帕金森综合征、帕金森病(PD)或帕金森症的(治疗性)治疗包括但不限于药物施用、言语治疗、运动训练、心理训练和/或身体康复。

[0101] 如本文所用,术语“生物样品”是指来自个体或(对照)受试者的包含选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:107组成的组中的至少一种miRNA的任何生物样品。

[0102] 生物样品可以是体液样品或组织样品。例如,本发明涵盖的生物样品是组织样品、血液(例如全血或血液组分,例如血细胞/细胞组分、血清或血浆)样品、尿液样品、脑脊液(CSF)或来自其它外周来源的样品。所述生物样品可以混合或合并,例如,样品可以是血液样品和尿液样品的混合物。所述生物样品可以通过从个体或(对照)受试者中取出生物样品来提供,但也可以通过使用先前分离的样品来提供。例如,可以通过常规血液采集技术从个体或(对照)受试者获取血液样品,或者可以通过活组织检查(biopsy)从个体或(对照)受试者获取组织样品。生物样品(例如尿液样品、血液样品或组织样品)可以在治疗性治疗开始之前、治疗性治疗期间和/或治疗性治疗之后从个体或(对照)受试者获得。如果生物样品是从至少一个(对照)受试者获得的,例如从至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、400、500或1,000个(对照)受试者获得,则将其指定为“参比生物样品”。优选地,参比生物样品来自与待测试个体的生物样品相同的来源,例如,两者都是血液样品、尿液样品或组织样品。进一步优选两者来自相同的物种,例如来自人。(替代地或额外地)还优选(对照)受试者的参比生物样品和待测试个体的生物样品的度量(measurements)是相同的,例如,两者具有相同的体积。特别优选参比生物样品和生物样品来自相同性别和相似年龄的(对照)受试者/个体。

[0103] 如本文所用,术语“体液样品”是指来自个体或(对照)受试者的身体的包含选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:107组成的组中的至少一种miRNA的任何液体样品。特别地,如本文所用,术语“体液样品”是指来自个体或(对照)受试者的包含选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:107组成的组中的至少一种miRNA的任何体液样品。

[0104] 所述体液样品可以是尿液样品、血液样品、痰样品、母乳样品、脑脊液(CSF)样品、耳垢(耳垢)样品、胃液样品、粘液样品、内淋巴液样品、外淋巴液样品、腹膜液样品、胸膜液样品、唾液样品、皮脂(皮肤油脂)样品、精液样品、汗液样品、泪液样品、面颊拭子、阴道分泌物样品、液体活检或呕吐物样品,包括它们的成分(components)或组分(fractions)。术语

“体液样品”还涵盖体液组分,例如血液组分、尿液组分或痰组分。体液样品可以混合或合并。因此,体液样品可以是血液和尿液样品的混合物,或者血液和脑脊液样品的混合物。所述体液样品可以通过从个体或(对照)受试者取出体液来提供,但也可以通过使用先前分离的体液样品材料来提供。体液样品使得能够对个体进行非侵入性分析。进一步优选体液样品的体积为0.01-20mL,更优选为0.1-10mL,甚至更优选为0.5-8mL,并且最优选为1-5mL。如果体液样品是从至少一个(对照)受试者获得的,例如从至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、400、500或1,000个对照受试者获得,则将其指定为“参比体液样品”。

[0105] 如本文所用,术语“血液样品”涵盖全血样品或血液组分样品,例如血细胞/细胞组分、血清或血浆样品。优选血清或血浆样品的体积为0.01-20mL,更优选为0.1-10mL,甚至更优选为0.5-8mL,并且最优选为1-5mL。

[0106] 优选通过采血管收集全血样品。例如,将其收集在PAXgene Blood RNA管、Tempus Blood RNA管、EDTA管、柠檬酸钠管、肝素管或ACD管(酸性柠檬酸葡萄糖)中。优选地,当收集全血样品时,可保护/确保RNA组分、尤其是miRNA组分免于降解。为了这一目的,可使用稳定RNA组分和/或miRNA组分的专门收集管(例如来自Preactix的PAXgene Blood RNA管、来自Applied Biosystems的Tempus Blood RNA管)或添加剂(例如来自Ambion的RNAlater、来自Promega的RNAsin)。

[0107] 还优选通过血斑技术(bloodspot technique)(例如使用Mitra Microsampling Device)收集全血样品。该技术需要较小的样品体积,对于人而言通常为45-60 μ L或更少。例如,全血可经由用针或刺血针扎手指从个体中提取。因此,全血样品可具有血滴的形式。然后,将所述血滴放置在吸收探针(例如亲水性聚合材料,如纤维素)上,其能够吸收全血。采样完成后,将血斑在空气中干燥,然后转移或邮寄到实验室进行处理。由于血液被干燥,因此不被认为是危险的。因此,在处理或运输时不需要采取特殊的防护措施。处于分析位置后,将所需的成分(例如蛋白质或代谢物)从干燥的血斑提取到上清液中,然后对其进行进一步分析。该技术适于在家中监测具有帕金森综合征、帕金森病或帕金森症的患者(基于家庭护理/家庭取样),或者适于筛查目的。

[0108] 如本文所用,术语“血细胞/细胞组分”是指通过去除细胞外组分(血清和/或血浆)而由全血产生的血细胞/细胞部分。换句话说,血细胞/细胞组分除去了细胞外血液成分,例如血清和/或血浆。优选地,血细胞/细胞部分包含红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板);或基本上由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成;或由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成。

[0109] 在一个实施方式中,血液样品为血细胞/细胞组分。优选地,血细胞/细胞组分包含红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板);或基本上由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成;或由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成。

[0110] 在一个可选实施方式中,血液样品是血细胞样品。优选地,血细胞样品包含红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板);或基本上由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成;或由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成。

[0111] 在另一可选实施方式中,血液样品为源自全血的血细胞制剂。

[0112] 如本文所用,术语“源自全血样品的血细胞制剂”是指全血样品的制剂,该制剂包含血细胞(红细胞、白细胞和/或血小板,例如红细胞、白细胞和血小板);或基本上由血细胞(红细胞、白细胞和/或血小板,例如红细胞、白细胞和血小板)组成;或由血细胞(红细胞、白细胞和/或血小板,例如红细胞、白细胞和血小板)组成。优选地,血细胞制剂不包含源自全血的细胞外组分(例如血浆、血清)的miRNA或仅少量包含源自细胞外组分(例如血浆、血清)的miRNA,从而这些miRNA对源自全血样品的血细胞制剂中的miRNA水平没有影响或实质上没有影响。

[0113] 源自全血样品的血细胞制剂由全血样品的处理而获得,所述全血样品收集在PAXgene Blood RNA管、Tempus Blood RNA管、EDTA管、柠檬酸钠管或肝素管中,维持或实质上维持全血样品的初始细胞分布(血细胞组成),所述血细胞制剂包含红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板);或基本上由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成;或由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成。优选地,全血样品收集在例如PAXgene RNA管中并根据制造商方案进行处理,得到血细胞制剂(所述血细胞制剂包含红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板);或基本上由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成;或由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成),从该血细胞制剂中分离总RNA(包含包括miRNA组分在内的短RNA组分),并根据本发明将其用于确定所述样品中的miRNA水平。

[0114] 在本发明的另一实施方式中,源自全血样品的血细胞制剂由全血样品的处理而获得,所述全血样品收集在PAXgene Blood RNA管、Tempus Blood RNA管、EDTA管、柠檬酸钠管或肝素管中,不一定要维持或不一定要实质上维持全血样品的初始细胞分布(血细胞组成),所述血细胞制剂包含红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板);或基本上由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成;或由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成。

[0115] 关于血细胞组分或血细胞制剂(包含红细胞、白细胞和血小板;或基本上由红细胞、白细胞和血小板组成;或由红细胞、白细胞和血小板组成),应注意的是,确定的miRNA水平代表红细胞、白细胞和血小板的混合物中所述至少一种miRNA的水平的(数学上的)平均值。

[0116] 如本文所用,术语“总RNA”涉及分离的RNA,所述分离的RNA包含存在于生物样品(例如源自全血样品的血细胞制剂)中的miRNA组分。优选地,根据本发明的总RNA包含miRNA组分或者包含分离的RNA的富含miRNA的组分。例如,总RNA(包含miRNA组分或富含miRNA的组分)通过以下方式获得:将血细胞制剂中的血细胞裂解(例如Trizol),然后进行RNA纯化(例如通过苯酚/氯仿萃取和/或基于分离的技术(例如玻璃纤维过滤柱、硅胶膜柱))。用于RNA分离和纯化的试剂盒的示例包括miRNeasy试剂盒(Qiagen)、PAXgene Blood miRNA试剂盒(Qiagen)、mirVana PARIS试剂盒(Life Technologies)、PARIS试剂盒(Life Technologies)、Tempus Spin RNA Isolation试剂盒(Life Technologies)。

[0117] 在本发明的上下文中,术语“部件套件(简称:试剂盒)”应理解为是本文所认定的组件中的至少一些中的任意组合,这些组件组合成(在空间上共存于)功能单元,并且其可包

含其它组件。所述试剂盒可使得能够进行即时检测 (point-of-care testing, POCT)。

[0118] 如本文所用,术语“即时检测 (POCT)”是指在护理点或护理点附近的医学诊断测试,护理点为个体护理的时间和地点。这与历史模式相反,在历史模式中,测试完全或大部分局限于医学实验室,其要求将样本从护理点送出,然后等待数小时或数天以知晓结果,在此期间,必须在没有期望信息的情况下继续进行护理。即时检测是可在床边进行的简单医学测试。POCT背后的驱动理念是方便快捷地将测试给予待测试个体。这增加了个体、医生和护理团队更快收到结果的可能性,从而允许立即做出临床管理决策。POCT通常通过使用可移动、便携式和手持式仪器和测试试剂盒来完成。当手持式设备不可用时,也可使用小型台式分析仪或固定式设备——目的是在很短时间内在个体所在位置或附近采集样本并获得结果,从而可在个体出院前根据需要对治疗计划进行调整。

[0119] 本发明的实施方式

[0120] 目前没有标准的血液或实验室测试已被证明有助于诊断帕金森综合征 (PS)、帕金森病 (PD) 或帕金森症或者有助于区分PD和帕金森症。因此,诊断基于病史和神经系统检查。帕金森综合征 (PS)、PD或帕金森症可能难以准确诊断。医生有时可能会要求进行脑部扫描或实验室测试以排除其它疾病。目前,没有针对帕金森综合征 (PS)、PD或帕金森症的治愈手段,但多种药物可显著缓解症状。为了通过改进在整个疾病谱中对帕金森病或帕金森症的进展的评估来克服目前的障碍以更好地进行临床试验设计,对PD或帕金森症中的新的诊断和进展生物标志物存在着迫切的未满足的需求。本发明人鉴定出了作为用于帕金森综合征 (PS)、帕金森病 (PD) 和帕金森症的生物标志物的miRNA。他们还发现了作为区分PD和帕金森症的生物标志物的miRNA。特别是,本发明人鉴定出了单一miRNA和miRNA标记,其使得能够以高诊断能力来确定帕金森综合征 (PS)、帕金森病 (PD) 或帕金森症。

[0121] 因此,在第一方面,本发明涉及一种用于诊断个体 (疑似具有帕金森综合征) 的帕金森综合征 (PS) 的方法,所述方法包括以下步骤:

[0122] 确定分离自所述个体 (疑似具有帕金森综合征) 的生物样品中至少一种miRNA的水平,

[0123] 其中,所述至少一种miRNA (例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23种miRNA) 具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99% (即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0124] 在一个实施方式中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。因此,在一个特定实施方式中,本发明涉及一种用于诊断个体 (疑似具有帕金森综合征) 的帕金森综合征的方法,所述方法包括以下步骤:

[0125] (i) 确定分离自所述个体 (疑似具有帕金森综合征) 的生物样品中至少一种miRNA的水平,

[0126] 其中,所述至少一种miRNA (例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23种miRNA) 具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99% (即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及

[0127] (ii) 将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

[0128] 上述比较使得能够确定个体是否具有/患有帕金森综合征。

[0129] 参比水平可以是使得能够确定个体是否患有帕金森综合征的任何水平。它可以从(对照)受试者(即与待测试/待诊断个体不同的受试者)或从同一个体获得。在后一种情况下,个体可以针对帕金森综合征进行再测试(例如以纵向监测的形式)。可以确定该个体现在受帕金森综合征的影响或仍然未受帕金森综合征的影响。

[0130] 在一个优选实施方式中,参比水平是通过测量分离自至少一个未患有帕金森综合征(健康)的(对照)受试者(例如分离自至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000个未患有帕金森综合征的(对照)受试者)的至少一种参比生物样品(例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000种参比生物样品)而确定的水平。所述至少一个未患有帕金森综合征的受试者可以被认为相对于帕金森综合征而言是健康的。

[0131] 从每个受试者取一个参比生物样品进行分析是可行的。如果需要额外的参比生物样品(例如,为了确定不同参比生物样品中的参比水平),可以对同一受试者进行(再)测试。所述参比水平可以是平均参比水平。它可以通过测量参比水平并计算其“平均值”(例如平均值、中位数值或众数值)来确定。优选地,参比生物样品与分离自个体的生物样品来自相同的来源(例如血液样品)。进一步优选地,参比水平是从与待测试或待诊断个体具有相同性别(例如雌性或雄性)和/或具有相似年龄/生命阶段(例如成年或老年)的受试者获得的。

[0132] 如上所述,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。所述参比水平是通过测量参比生物样品而确定的水平。例如,如果在分离自个体的生物样品中确定了根据SEQ ID NO:1的miRNA的水平,则将其与在参比生物样品中确定的根据SEQ ID NO:1的miRNA的参比水平进行比较。或者,如果在分离自个体的生物样品中确定了根据SEQ ID NO:1的miRNA的水平和根据SEQ ID NO:2的miRNA的水平,则将两个水平与各自的参比水平进行比较,即,将根据SEQ ID NO:1的miRNA的水平与在参比生物样品中确定的根据SEQ ID NO:1的miRNA的参比水平进行比较,并将根据SEQ ID NO:2的miRNA的水平与在参比生物样品中确定的根据SEQ ID NO:2的miRNA的参比水平进行比较。

[0133] 在一个更优选的实施方式中,

[0134] (i) 具有选自于由SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平高于所述参比水平表明所述个体具有帕金森综合征;和/或

[0135] (ii) 具有选自于由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:22以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平低于所述参比水平表明所述个体具有帕金森综合征。

[0136] 如果确定超过一种miRNA(例如两种以上miRNA)的水平,它在本文中是指包含至少两种miRNA的集。所述集优选地包含至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至

SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99% (即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及至少一种另外的miRNA (例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24种miRNA), 所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:24至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99% (即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0137] 更优选地,

[0138] (i) 具有选自于由SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:44以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平高于所述参比水平表明所述个体具有帕金森综合征;和/或

[0139] (ii) 具有选自于由SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30至SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平低于所述参比水平表明所述个体具有帕金森综合征。

[0140] 特别地,所述至少一种miRNA/至少一种另外的miRNA的水平低于/高于参比水平至少0.1倍、至少0.3倍、至少0.5倍或至少0.7倍,优选至少0.8倍或至少0.9倍,更优选至少1.2倍或至少1.5倍,甚至更优选至少2.0倍或至少3.0倍。例如,所述至少一种miRNA/至少一种另外的miRNA的水平低于/高于参比水平至少0.1倍、至少0.2倍、至少0.3倍、至少0.4倍、至少0.5倍、至少0.6倍、至少0.7倍、至少0.8倍、至少0.9倍、至少1.0倍、至少1.1倍、至少1.2倍、至少1.3倍、至少1.4倍、至少1.5倍、至少1.6倍、至少1.7倍、至少1.8倍、至少1.9倍、至少2.0倍、至少2.1倍、至少2.2倍、至少2.3倍、至少2.4倍、至少2.5倍、至少2.6倍、至少2.7倍、至少2.8倍、至少2.9倍或至少3.0倍。

[0141] 特别地,帕金森综合征包括/涵盖帕金森病(PD)和帕金森症。因此,被诊断为患有帕金森综合征的个体可以具有帕金森病(PD)或帕金森症。在这种情况下,随后的诊断步骤可以是进行鉴别诊断,这使得能够确定个体患有帕金森病(PD)还是帕金森症(参见本发明的第四方面)。

[0142] 最优选地,确定包含于miRNA集/标记中的具有根据以下序列的核苷酸序列的miRNA的水平(也参见图6):

[0143] (i) SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26;或

[0144] (ii) SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40和SEQ ID NO:41;或

[0145] (iii) SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:19、

SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:23。

[0146] 在第二方面,本发明涉及一种用于诊断个体(疑似具有帕金森病(PD))的PD的方法,所述方法包括以下步骤:

[0147] 确定分离自所述个体(疑似具有PD)的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33种miRNA)的水平,

[0148] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0149] 在一个实施方式中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。因此,在一个特定实施方式中,本发明涉及一种用于诊断个体(疑似具有帕金森病(PD))的PD的方法,所述方法包括以下步骤:

[0150] (i) 确定分离自所述个体(疑似具有PD)的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33种miRNA)的水平,

[0151] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及

[0152] (ii) 将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

[0153] 上述比较使得能够确定个体是否具有/患有PD。

[0154] 参比水平可以是使得能够确定个体是否患有PD的任何水平。它可以(对照)受试者(即与待测试/待诊断个体不同的受试者)或从同一个体获得。在后一种情况下,个体可以针对PD进行再测试(例如以纵向监测的形式)。可以确定该个体现在受PD的影响或仍然未受PD的影响。

[0155] 在一个优选实施方式中,参比水平是通过测量分离自至少一个未患有PD(健康)的(对照)受试者(例如分离自至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000个未患有PD的(对照)受试者)的至少一种参比生物样品(例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000种参比生物样品)而确定的水平。所述至少一个未患有PD的受试者可以被认为相对于PD而言是健康的。

[0156] 从每个受试者取一个参比生物样品进行分析是可行的。如果需要额外的参比生物样品(例如,为了确定不同参比生物样品中的参比水平),可以对同一受试者进行(再)测试。所述参比水平可以是平均参比水平。它可以通过测量参比水平并计算其“平均值”(例如平均值、中位数值或众数值)来确定。优选地,参比生物样品与分离自个体的生物样品来自相

同的来源(例如血液样品)。进一步优选地,参比水平是从与待测试或待诊断个体具有相同性别(例如雌性或雄性)和/或具有相似年龄/生命阶段(例如成年或老年)的受试者获得的。

[0157] 在一个更优选的实施方式中,

[0158] (i) 具有选自于由SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:17至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:48至SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平高于所述参比水平表明所述个体具有PD;和/或

[0159] (ii) 具有选自于由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:57以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平低于所述参比水平表明所述个体具有PD。

[0160] 如果确定超过一种miRNA(例如两种以上miRNA)的水平,它在本文中是指包含至少两种miRNA的集。所述集优选地包含至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及至少一种另外的miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:24至SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30至SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:60至SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0161] 更优选地,

[0162] (i) 具有选自于由SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:33至SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:71至SEQ ID NO:73以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平高于所述参比水平表明所述个体具有PD;和/或

[0163] (ii) 具有选自于由SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:66至SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平低于所述参比水平表明所述个体具有PD。

[0164] 特别地,所述至少一种miRNA/至少一种另外的miRNA的水平低于/高于参比水平至少0.1倍、至少0.3倍、至少0.5倍或至少0.7倍,优选至少0.8倍或至少0.9倍,更优选至少1.2倍或至少1.5倍,甚至更优选至少2.0倍或至少3.0倍。例如,所述至少一种miRNA/至少一种另外的miRNA的水平低于/高于参比水平至少0.1倍、至少0.2倍、至少0.3倍、至少0.4倍、至

少0.5倍、至少0.6倍、至少0.7倍、至少0.8倍、至少0.9倍、至少1.0倍、至少1.1倍、至少1.2倍、至少1.3倍、至少1.4倍、至少1.5倍、至少1.6倍、至少1.7倍、至少1.8倍、至少1.9倍、至少2.0倍、至少2.1倍、至少2.2倍、至少2.3倍、至少2.4倍、至少2.5倍、至少2.6倍、至少2.7倍、至少2.8倍、至少2.9倍或至少3.0倍。

[0165] 最优选地,确定包含于miRNA集/标记中的具有根据以下序列的核苷酸序列的miRNA的水平(也参见图6):

[0166] (i) SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:66;或

[0167] (ii) SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:23;或

[0168] (iii) SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:23。

[0169] 在第三方面,本发明涉及一种用于诊断个体(疑似具有帕金森症)的帕金森症的方法,所述方法包括以下步骤:

[0170] 确定分离自所述个体(疑似具有帕金森症)的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55或56种miRNA)的水平,

[0171] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0172] 在一个实施方式中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。因此,在一个特定实施方式中,本发明涉及一种用于诊断个体(疑似具有帕金森症)的帕金森症的方法,所述方法包括以下步骤:

[0173] (i) 确定分离自所述个体(疑似具有帕金森症)的生物样品中至少一种miRNA(例如

1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55或56种miRNA)的水平,

[0174] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及

[0175] (ii)将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

[0176] 上述比较使得能够确定个体是否具有/患有帕金森症。

[0177] 参比水平可以是使得能够确定个体是否患有帕金森症的任何水平。它可以从(对照)受试者(即与待测试/待诊断个体不同的受试者)或从同一个体获得。在后一种情况下,个体可以针对帕金森症进行再测试(例如以纵向监测的形式)。可以确定该个体现在受帕金森症的影响或仍然未受帕金森症的影响。

[0178] 在一个优选实施方式中,参比水平是通过测量分离自至少一个未患有帕金森症(健康)的(对照)受试者(例如分离自至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000个未患有帕金森症的(对照)受试者)的至少一种参比生物样品(例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000种参比生物样品)而确定的水平。所述至少一个未患有帕金森症的受试者可以被认为相对于帕金森症而言是健康的。

[0179] 从每个受试者取一个参比生物样品进行分析是可行的。如果需要额外的参比生物样品(例如,为了确定不同参比生物样品中的参比水平),可以对同一受试者进行(再)测试。所述参比水平可以是平均参比水平。它可以通过测量参比水平并计算其“平均值”(例如平均值、中位数值或众数值)来确定。优选地,参比生物样品与分离自个体的生物样品来自相同的来源(例如血液样品)。进一步优选地,参比水平是从与待测试或待诊断个体具有相同性别(例如雌性或雄性)和/或具有相似年龄/生命阶段(例如成年或老年)的受试者获得的。

[0180] 在一个更优选的实施方式中,

[0181] (i)具有选自于由SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:88至SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:96以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平高于所述参比水平表明所述个体具有帕金森症;和/或

[0182] (ii) 具有选自于由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:80至SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:84至SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平低于所述参比水平表明所述个体具有帕金森症。

[0183] 特别地,所述至少一种miRNA的水平低于/高于参比水平至少0.1倍、至少0.3倍、至少0.5倍或至少0.7倍,优选至少0.8倍或至少0.9倍,更优选至少1.2倍或至少1.5倍,甚至更优选至少2.0倍或至少3.0倍。例如,所述至少一种miRNA的水平低于/高于参比水平至少0.1倍、至少0.2倍、至少0.3倍、至少0.4倍、至少0.5倍、至少0.6倍、至少0.7倍、至少0.8倍、至少0.9倍、至少1.0倍、至少1.1倍、至少1.2倍、至少1.3倍、至少1.4倍、至少1.5倍、至少1.6倍、至少1.7倍、至少1.8倍、至少1.9倍、至少2.0倍、至少2.1倍、至少2.2倍、至少2.3倍、至少2.4倍、至少2.5倍、至少2.6倍、至少2.7倍、至少2.8倍、至少2.9倍或至少3.0倍。

[0184] 帕金森症包括/涵盖进行性核上性麻痹、未特定的帕金森症、具有帕金森症特征的脑血管疾病、路易体痴呆症、皮质-基底综合征、多系统萎缩和药物诱发的帕金森症。所述疾病是帕金森症的亚组。优选地,帕金森症选自于由进行性核上性麻痹、未特定的帕金森症、具有帕金森症特征的脑血管疾病、路易体痴呆症、皮质-基底综合征、多系统萎缩和药物诱发的帕金森症组成的组。

[0185] 最优选地,确定包含于miRNA集/标记中的具有根据以下序列的核苷酸序列的miRNA的水平(也参见图6):

[0186] (i) SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94;或

[0187] (ii) SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:95;或

[0188] (iii) SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:23。

[0189] 在第四方面,本发明涉及一种用于区分帕金森病(PD)和帕金森症的方法,所述方法包括以下步骤:

[0190] 确定分离自个体(具有帕金森综合征)的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25种miRNA)的水平,

[0191] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:

60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:97至SEQ ID NO:106以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99% (即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0192] 在一个实施方式中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。因此,在一个特定实施方式中,本发明涉及一种用于区分帕金森病(PD)和帕金森症的方法,所述方法包括以下步骤:

[0193] (i) 确定分离自个体(具有帕金森综合征)的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25种miRNA)的水平,

[0194] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:97至SEQ ID NO:106以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99% (即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及

[0195] (ii) 将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

[0196] 上述比较使得能够确定个体患有PD还是帕金森症。所测试的个体可以患有帕金森综合征。使用该诊断方法,评估所述个体具有PD还是帕金森症。

[0197] 参比水平可以是使得能够确定个体患有PD还是帕金森症的任何水平。它可以从(对照)受试者(即与待测试/待分析个体不同的受试者)或从同一个体获得。

[0198] 在一个优选实施方式中,参比水平是通过测量分离自至少一个患有帕金森症的(对照)受试者(例如分离自至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000个患有帕金森症的(对照)受试者)的至少一种参比生物样品(例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000种参比生物样品)而确定的水平。

[0199] 在一个更优选的实施方式中,

[0200] (i) 具有选自于由SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:106以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平高于所述参比水平表明所述个体具有PD;和/或

[0201] (ii) 具有选自于由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:103以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平低于所述参比水平表明所述个体具有PD。

[0202] 在一个替代或另外的优选实施方式中,参比水平是通过测量分离自至少一个患有PD的(对照)受试者(例如分离自至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、

19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000个患有PD的(对照)受试者的至少一种参比生物样品(例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000种参比生物样品)而确定的水平。

[0203] 在一个更优选的实施方式中,

[0204] (i) 具有选自于由SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:106以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平低于所述参比水平表明所述个体具有帕金森症;和/或

[0205] (ii) 具有选自于由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:103以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列的至少一种miRNA的水平高于所述参比水平表明所述个体具有帕金森症。

[0206] 从每个受试者取一个参比生物样品进行分析是可行的。如果需要额外的参比生物样品(例如,为了确定不同参比生物样品中的参比水平),可以对同一受试者进行(再)测试。所述参比水平可以是平均参比水平。它可以通过测量参比水平并计算其“平均值”(例如平均值、中位数值或众数值)来确定。优选地,参比生物样品与分离自个体的生物样品来自相同的来源(例如血液样品)。进一步优选地,参比水平是从与待测试或待分析个体具有相同性别(例如雌性或雄性)和/或具有相似年龄/生命阶段(例如成年或老年)的受试者获得的。

[0207] 帕金森症包括/涵盖进行性核上性麻痹、未特定的帕金森症、具有帕金森症特征的脑血管疾病、路易体痴呆症、皮质-基底综合征、多系统萎缩和药物诱发的帕金森症。所述疾病是帕金森症的亚组。优选地,帕金森症选自于由进行性核上性麻痹、未特定的帕金森症、具有帕金森症特征的脑血管疾病、路易体痴呆症、皮质-基底综合征、多系统萎缩和药物诱发的帕金森症组成的组。

[0208] 最优选地,确定包含于miRNA集/标记中的具有根据以下序列的核苷酸序列的miRNA的水平(也参见图6):

[0209] (i) SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:60;或

[0210] (ii) SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:104;或

[0211] (iii) SEQ ID NO:42和SEQ ID NO:45。

[0212] 在第五方面,本发明涉及一种用于确定具有帕金森综合征(PS)的个体的PS病程的方法,所述方法包括以下步骤:

[0213] 确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23种miRNA)的水平,

[0214] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0215] 在一个实施方式中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。因此,在一个特定实施方式中,本发明涉及一种用于确定具有帕金森综合征(PS)的个体的PS病程的方法,所述方法包括以下步骤:

[0216] (i) 确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23种miRNA)的水平,

[0217] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及

[0218] (ii) 将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

[0219] 上述比较使得能够确定具有帕金森综合征(PS)的个体的PS病程。可以确定PS在个体中恶化、PS在个体中未恶化/稳定或者PS在个体中改善。

[0220] 参比水平可以是使得能够确定PS病程的任何水平。它可以从(对照)受试者(即与待测试/待分析个体不同的受试者)或从同一个体获得。

[0221] 在一个优选实施方式中,参比水平是通过测量分离自至少一个未患有帕金森综合征的(对照)受试者(例如分离自至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000个未患有帕金森综合征的(对照)受试者)的至少一种参比生物样品(例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000种参比生物样品)而确定的水平。所述至少一个未患有帕金森综合征的受试者可以被认为相对于帕金森综合征而言是健康的。

[0222] 在另一个优选实施方式中,参比水平是通过测量分离自至少一个患有帕金森综合征的(对照)受试者(例如分离自至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000个患有帕金森综合征的(对照)受试者)的至少一种参比生物样品(例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000种参比生物样品)而确定的水平。

[0223] 在一个替代或另外的优选实施方式中,所述确定包括在第一时间点确定生物样品中至少一种miRNA的水平以及在之后时间点确定至少一种另外的生物样品中至少一种miRNA的水平,并且比较在不同时间点确定的所述水平。以上分析是针对同一个体进行的。因此,在一个特定实施方式中,本发明涉及一种用于确定具有帕金森综合征(PS)的个体的PS病程的方法,所述方法包括以下步骤:

[0224] (i) 确定在第一时间点分离自具有帕金森综合征的个体的生物样品和在之后时间

点分离自该/所述(相同的)具有帕金森综合症的个体的至少一种另外的生物样品(例如1、2、3、4、5或6种另外的生物样品)中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23种miRNA)的水平,

[0225] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及

[0226] (ii) 比较在不同时间点确定的所述水平。

[0227] 在一个更优选的实施方式中,

[0228] (i) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,并且其中所述至少一种miRNA的水平

[0229] (a) 随着时间提高,表明帕金森综合症在所述个体中恶化,

[0230] (b) 不随时间变化,表明帕金森综合症在所述个体中未恶化/稳定,或

[0231] (c) 随着时间下降,表明帕金森综合症在所述个体中改善;

[0232] 和/或

[0233] (ii) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:22以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,并且其中所述至少一种miRNA的水平

[0234] (a) 随着时间下降,表明帕金森综合症在所述个体中恶化,

[0235] (b) 不随时间变化,表明帕金森综合症在所述个体中未恶化/稳定,或

[0236] (c) 随着时间提高,表明帕金森综合症在所述个体中改善。

[0237] 如果确定超过一种miRNA(例如两种以上miRNA)的水平,它在本文中是指包含至少两种miRNA的集。所述集优选地包含至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及至少一种另外的miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:24至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0238] 更优选地,

[0239] (i) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:44以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,并且其中所述至少一种miRNA的水平

- [0240] (a) 随着时间提高,表明帕金森综合征在所述个体中恶化,
- [0241] (b) 不随时间变化,表明帕金森综合征在所述个体中未恶化/稳定,或
- [0242] (c) 随着时间下降,表明帕金森综合征在所述个体中改善;
- [0243] 和/或
- [0244] (ii) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30至SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:107以及与他们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99% (即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,并且其中所述至少一种miRNA的水平
- [0245] (a) 随着时间下降,表明帕金森综合征在所述个体中恶化,
- [0246] (b) 不随时间变化,表明帕金森综合征在所述个体中未恶化/稳定,或
- [0247] (c) 随着时间提高,表明帕金森综合征在所述个体中改善。
- [0248] 如上所述,检测到水平随着时间的下降/提高 (取决于所检测的miRNA) 表明PS在个体中恶化。优选地,随着时间所述下降/提高为至少0.1倍、至少0.2倍、至少0.3倍、至少0.4倍、至少0.5倍、至少0.6倍或至少0.7倍。更优选地,随着时间所述下降/提高为至少0.8倍或至少0.9倍。甚至更优选地,随着时间所述下降/提高为至少1.2倍或至少1.5倍。最优选地,随着时间所述下降/提高为至少2.0倍或至少3.0倍。例如,可以在1年 (12个月) 或2年 (24个月) 内确定所述下降/提高。
- [0249] 如上所述,不随时间变化的水平表明PS在个体中未恶化/稳定。在此方面,“不随时间变化”可以意味着水平随着时间的在0和<20%之间 (例如0%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、19.9%、19.99%或19.999%) 变化。在此方面,“不随时间变化”也可以意味着所检测的水平变化在测量的准确性范围内。测量的准确性取决于所使用的测量方法。优选地,该水平随着时间的是恒定的。
- [0250] 如上所述,检测到水平随着时间的提高/下降 (取决于所检测的miRNA) 表明PS在个体中改善。优选地,随着时间所述提高/下降为至少0.1倍、至少0.2倍、至少0.3倍、至少0.4倍、至少0.5倍、至少0.6倍或至少0.7倍。更优选地,随着时间所述提高/下降为至少0.8倍或至少0.9倍。甚至更优选地,随着时间所述提高/下降为至少1.2倍或至少1.5倍。最优选地,随着时间所述提高/下降为至少2.0倍或至少3.0倍。例如,可以在1年 (12个月) 或2年 (24个月) 内确定所述提高/下降。
- [0251] 第一时间点和之后时间点之间的时间段优选达到至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天 (1周)、至少2周、至少3周、至少4周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月 (1年)、至少24个月 (2年)、至少3年、至少4年、至少5年、至少6年、至少7年、至少8年、至少9年或至少10年。例如,可以例行检查个体,例如一年一次或两次。可以在第2、3、4、5、6、7、8、9或10个时间点 (第一时间点和进一步/之后时间点) 对个体进行 (再) 测试。
- [0252] 除了确定PS病程外,还可以监测该疾病的治疗。即优选个体在确定PS病程期间接受或已经接受PS的治疗,特别是治疗性治疗。PS的治疗可以选自于由药物施用、言语治疗、

运动训练、心理训练和身体康复组成的组。

[0253] 个体可以在完整的确定/监测过程期间接受治疗(例如药物施用)或者可以在第一时间点之前、之时或之后接受治疗(例如药物施用),并且可以在之后时间点进行再测试。特别地,所述第一时间点可以在治疗开始之前并且所述之后时间点可以在治疗期间和/或治疗之后。如果治疗涵盖药物施用并且个体对所述治疗有响应,则可以继续施用药物、可以减少药物剂量或可以停止施用药物。如果治疗涵盖施用药物并且个体对所述治疗没有响应,则可以增加药物剂量、可以改变药物或可以改变治疗模式,例如从药物施用到运动训练、心理训练、言语治疗和/或身体康复。

[0254] 最优选地,确定包含于miRNA集/标记中的具有根据以下序列的核苷酸序列的miRNA的水平(也参见图6):

[0255] (i) SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26;或

[0256] (ii) SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40和SEQ ID NO:41;或

[0257] (iii) SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:23。

[0258] 在第六方面,本发明涉及一种用于确定具有帕金森病(PD)的个体的PD病程的方法,所述方法包括以下步骤:

[0259] 确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33种miRNA)的水平,

[0260] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0261] 在一个实施方式中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。因此,在一个特定实施方式中,本发明涉及一种用于确定具有帕金森病(PD)的个体的PD病程的方法,所述方法包括以下步骤:

[0262] (i) 确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33种miRNA)的水平,

[0263] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及

[0264] (ii) 将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

[0265] 上述比较使得能够确定具有帕金森病(PD)的个体的PD病程。可以确定PD在个体中恶化、PD在个体中未恶化/稳定或者PD在个体中改善。

[0266] 参比水平可以是使得能够确定PD病程的任何水平。它可以来自(对照)受试者(即与待测试/待分析个体不同的受试者)或从同一个体获得。

[0267] 在一个优选实施方式中,参比水平是通过测量分离自至少一个未患有帕金森病的(对照)受试者(例如分离自至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000个未患有帕金森病的(对照)受试者)的至少一种参比生物样品(例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000种参比生物样品)而确定的水平。所述至少一个未患有帕金森病的受试者可以被认为相对于帕金森病而言是健康的。

[0268] 在另一个优选实施方式中,参比水平是通过测量分离自至少一个患有帕金森病的(对照)受试者(例如分离自至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000个患有帕金森病的(对照)受试者)的至少一种参比生物样品(例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000种参比生物样品)而确定的水平。

[0269] 在一个替代或另外的优选实施方式中,所述确定包括在第一时间点确定生物样品中至少一种miRNA的水平以及在之后时间点确定至少一种另外的生物样品中至少一种miRNA的水平,并且比较在不同时间点确定的所述水平。以上分析是针对同一个体进行的。因此,在一个特定实施方式中,本发明涉及一种用于确定具有帕金森病(PD)的个体的PD病程的方法,所述方法包括以下步骤:

[0270] (i) 确定在第一时间点分离自具有帕金森病的个体的生物样品和在之后时间点分离自该/所述(相同的)具有帕金森病的个体的至少一种另外的生物样品(例如1、2、3、4、5或6种另外的生物样品)中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33种miRNA)的水平,

[0271] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及

[0272] (ii) 比较在不同时间点确定的所述水平。

[0273] 在一个更优选的实施方式中,

[0274] (i) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7

至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:17至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:48至SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99% (即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,并且其中所述至少一种miRNA的水平

[0275] (a) 随着时间提高,表明PD在所述个体中恶化,

[0276] (b) 不随时间变化,表明PD在所述个体中未恶化/稳定,或

[0277] (c) 随着时间下降,表明PD在所述个体中改善;

[0278] 和/或

[0279] (ii) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:57以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99% (即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,并且其中所述至少一种miRNA的水平

[0280] (a) 随着时间下降,表明PD在所述个体中恶化,

[0281] (b) 不随时间变化,表明PD在所述个体中未恶化/稳定,或

[0282] (c) 随着时间提高,表明PD在所述个体中改善。

[0283] 如果确定超过一种miRNA (例如两种以上miRNA) 的水平,它在本文中是指包含至少两种miRNA的集。所述集优选地包含至少一种miRNA (例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99% (即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及至少一种另外的miRNA (例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:24至SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30至SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:60至SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99% (即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0284] 更优选地,

[0285] (i) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:33至SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:71至SEQ ID NO:73以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99% (即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,并且其中所述至少一种miRNA的水平

[0286] (a) 随着时间提高,表明PD在所述个体中恶化,

[0287] (b) 不随时间变化,表明PD在所述个体中未恶化/稳定,或

[0288] (c) 随着时间下降,表明PD在所述个体中改善;

[0289] 和/或

[0290] (ii) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:66至SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99% (即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列, 并且其中所述至少一种miRNA的水平

[0291] (a) 随着时间下降, 表明PD在所述个体中恶化,

[0292] (b) 不随时间变化, 表明PD在所述个体中未恶化/稳定, 或

[0293] (c) 随着时间提高, 表明PD在所述个体中改善。

[0294] 如上所述, 检测到水平随着时间的下降/提高 (取决于所检测的miRNA) 表明PD在个体中恶化。优选地, 随着时间所述下降/提高为至少0.1倍、至少0.2倍、至少0.3倍、至少0.4倍、至少0.5倍、至少0.6倍或至少0.7倍。更优选地, 随着时间所述下降/提高为至少0.8倍或至少0.9倍。甚至更优选地, 随着时间所述下降/提高为至少1.2倍或至少1.5倍。最优选地, 随着时间所述下降/提高为至少2.0倍或至少3.0倍。例如, 可以在1年 (12个月) 或2年 (24个月) 内确定所述下降/提高。

[0295] 如上所述, 不随时间变化的水平表明PD在个体中未恶化/稳定。在此方面, “不随时间变化” 可以意味着水平随着时间的在0和<20%之间 (例如0%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、19.9%、19.99%或19.999%) 变化。在此方面, “不随时间变化” 也可以意味着所检测的水平变化在测量的准确性范围内。测量的准确性取决于所使用的测量方法。优选地, 该水平随着时间的是恒定的。

[0296] 如上所述, 检测到水平随着时间的提高/下降 (取决于所检测的miRNA) 表明PD在个体中改善。优选地, 随着时间所述提高/下降为至少0.1倍、至少0.2倍、至少0.3倍、至少0.4倍、至少0.5倍、至少0.6倍或至少0.7倍。更优选地, 随着时间所述提高/下降为至少0.8倍或至少0.9倍。甚至更优选地, 随着时间所述提高/下降为至少1.2倍或至少1.5倍。最优选地, 随着时间所述提高/下降为至少2.0倍或至少3.0倍。例如, 可以在1年 (12个月) 或2年 (24个月) 内确定所述提高/下降。

[0297] 第一时间点和之后时间点之间的时间段优选达到至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天 (1周)、至少2周、至少3周、至少4周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月 (1年)、至少24个月 (2年)、至少3年、至少4年、至少5年、至少6年、至少7年、至少8年、至少9年或至少10年。例如, 可以例行检查个体, 例如一年一次或两次。可以在第2、3、4、5、6、7、8、9或10个时间点 (第一时间点和进一步/之后时间点) 对个体进行 (再) 测试。

[0298] 除了确定PD病程外, 还可以监测该疾病的治疗。即优选个体在确定PD病程期间接受或已经接受PD的治疗, 特别是治疗性治疗。PD的治疗可以选自于由药物施用、言语治疗、运动训练、心理训练和身体康复组成的组。

[0299] 个体可以在完整的确定/监测过程期间接受治疗 (例如药物施用) 或者可以在第一

时间点之前、之时或之后接受治疗(例如药物施用),并且可以在之后时间点进行再测试。特别地,所述第一时间点可以在治疗开始之前并且所述之后时间点可以在治疗期间和/或治疗之后。如果治疗涵盖药物施用并且个体对所述治疗有响应,则可以继续施用药物、可以减少药物剂量或可以停止施用药物。如果治疗涵盖施用药物并且个体对所述治疗没有响应,则可以增加药物剂量、可以改变药物或可以改变治疗模式,例如从药物施用到运动训练、心理训练、言语治疗和/或身体康复。

[0300] 最优选地,确定包含于miRNA集/标记中的具有根据以下序列的核苷酸序列的miRNA的水平(也参见图6):

[0301] (i) SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:66;或

[0302] (ii) SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:23;或

[0303] (iii) SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:23。

[0304] 在第七方面,本发明涉及一种用于确定具有帕金森症的个体的帕金森症病程的方法,所述方法包括以下步骤:

[0305] 确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55或56种miRNA)的水平,

[0306] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0307] 在一个实施方式中,将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。因此,在一个特定实施方式中,本发明涉及一种用于确定具有帕金森症的个体

的帕金森症病程的方法,所述方法包括以下步骤:

[0308] (i) 确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55或56种miRNA)的水平,

[0309] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及

[0310] (ii) 将所述至少一种miRNA的水平与所述至少一种miRNA的参比水平进行比较。

[0311] 上述比较使得能够确定具有帕金森症的个体的帕金森症病程。可以确定帕金森症在个体中恶化、帕金森症在个体中未恶化/稳定或者帕金森症在个体中改善。

[0312] 参比水平可以是使得能够确定帕金森症病程的任何水平。它可以来自(对照)受试者(即与待测试/待分析个体不同的受试者)或从同一个体获得。

[0313] 在一个优选实施方式中,参比水平是通过测量分离自至少一个未患有帕金森症的(对照)受试者(例如分离自至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000个未患有帕金森症的(对照)受试者)的至少一种参比生物样品(例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000种参比生物样品)而确定的水平。所述至少一个未患有帕金森症的受试者可以被认为相对于帕金森症而言是健康的。

[0314] 在另一个优选实施方式中,参比水平是通过测量分离自至少一个患有帕金森症的(对照)受试者(例如分离自至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000个患有帕金森症的(对照)受试者)的至少一种参比生物样品(例如至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、100、150、200、250、300、400、500或1000种参比生物样品)而确定的水平。

[0315] 在一个替代或另外的优选实施方式中,所述确定包括在第一时间点确定生物样品中至少一种miRNA的水平以及在之后时间点确定至少一种另外的生物样品中至少一种miRNA的水平,并且比较在不同时间点确定的所述水平。以上分析是针对同一个体进行的。因此,在一个特定实施方式中,本发明涉及一种用于确定具有帕金森症的个体的帕金森症病程的方法,所述方法包括以下步骤:

[0316] (i) 确定在第一时间点分离自具有帕金森症的个体的生物样品和在之后时间点分离自该/所述(相同的)具有帕金森症的个体的至少一种另外的生物样品(例如1、2、3、4、5或6种另外的生物样品)中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55或56种miRNA)的水平,

[0317] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及

[0318] (ii) 比较在不同时间点确定的所述水平。

[0319] 在一个更优选的实施方式中,

[0320] (i) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:3至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:88至SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:96以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,并且其中所述至少一种miRNA的水平

[0321] (a) 随着时间提高,表明帕金森症在所述个体中恶化,

[0322] (b) 不随时间变化,表明帕金森症在所述个体中未恶化/稳定,或

[0323] (c) 随着时间下降,表明帕金森症在所述个体中改善;

[0324] 和/或

[0325] (ii) 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:80至SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:84至SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列,并且其中所述至少一种miRNA的水平

[0326] (a) 随着时间下降,表明帕金森症在所述个体中恶化,

[0327] (b) 不随时间变化,表明帕金森症在所述个体中未恶化/稳定,或

[0328] (c) 随着时间提高,表明帕金森症在所述个体中改善。

[0329] 如上所述,检测到水平随着时间的下降/提高(取决于所检测的miRNA)表明帕金森症在个体中恶化。优选地,随着时间所述下降/提高为至少0.1倍、至少0.2倍、至少0.3倍、至少0.4倍、至少0.5倍、至少0.6倍或至少0.7倍。更优选地,随着时间所述下降/提高为至少

0.8倍或至少0.9倍。甚至更优选地,随着时间所述下降/提高为至少1.2倍或至少1.5倍。最优选地,随着时间所述下降/提高为至少2.0倍或至少3.0倍。例如,可以在1年(12个月)或2年(24个月)内确定所述下降/提高。

[0330] 如上所述,不随时间变化的水平表明帕金森症在个体中未恶化/稳定。在此方面,“不随时间变化”可以意味着水平随着时间在0和<20%之间(例如0%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、19.9%、19.99%或19.999%)变化。在此方面,“不随时间变化”也可以意味着所检测的水平变化在测量的准确性范围内。测量的准确性取决于所使用的测量方法。优选地,该水平随着时间是恒定的。

[0331] 如上所述,检测到水平随着时间的提高/下降(取决于所检测的miRNA)表明帕金森症在个体中改善。优选地,随着时间所述提高/下降为至少0.1倍、至少0.2倍、至少0.3倍、至少0.4倍、至少0.5倍、至少0.6倍或至少0.7倍。更优选地,随着时间所述提高/下降为至少0.8倍或至少0.9倍。甚至更优选地,随着时间所述提高/下降为至少1.2倍或至少1.5倍。最优选地,随着时间所述提高/下降为至少2.0倍或至少3.0倍。例如,可以在1年(12个月)或2年(24个月)内确定所述提高/下降。

[0332] 第一时间点和之后时间点之间的时间段优选达到至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天(1周)、至少2周、至少3周、至少4周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月(1年)、至少24个月(2年)、至少3年、至少4年、至少5年、至少6年、至少7年、至少8年、至少9年或至少10年。例如,可以例行检查个体,例如一年一次或两次。可以在第2、3、4、5、6、7、8、9或10个时间点(第一时间点和进一步/之后时间点)对个体进行(再)测试。

[0333] 除了确定帕金森症病程外,还可以监测该疾病的治疗。即优选个体在确定帕金森症病程期间接受或已经接受帕金森症的治疗,特别是治疗性治疗。帕金森症的治疗可以选自于由药物施用、言语治疗、运动训练、心理训练和身体康复组成的组。

[0334] 个体可以在完整的确定/监测过程期间接受治疗(例如药物施用)或者可以在第一时间点之前、之时或之后接受治疗(例如药物施用),并且可以在之后时间点进行再测试。特别地,所述第一时间点可以在治疗开始之前并且所述之后时间点可以在治疗期间和/或治疗之后。如果治疗涵盖药物施用并且个体对所述治疗有响应,则可以继续施用药物、可以减少药物剂量或可以停止施用药物。如果治疗涵盖施用药物并且个体对所述治疗没有响应,则可以增加药物剂量、可以改变药物或可以改变治疗模式,例如从药物施用到运动训练、心理训练、言语治疗和/或身体康复。

[0335] 帕金森症包括/涵盖进行性核上性麻痹、未特定的帕金森症、具有帕金森症特征的脑血管疾病、路易体痴呆症、皮质-基底综合征、多系统萎缩和药物诱发的帕金森症。所述疾病是帕金森症的亚组。优选地,帕金森症选自于由进行性核上性麻痹、未特定的帕金森症、具有帕金森症特征的脑血管疾病、路易体痴呆症、皮质-基底综合征、多系统萎缩和药物诱发的帕金森症组成的组。

[0336] 最优选地,确定包含于miRNA集/标记中的具有根据以下序列的核苷酸序列的miRNA的水平(也参见图6):

[0337] (i) SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:94;或

[0338] (ii) SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:95;或

[0339] (iii) SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:23。

[0340] 在本发明的第一方面至第七方面的方法中,优选所述个体是哺乳动物,优选人。

[0341] 在本发明的第一方面至第七方面的方法中,进一步优选所述生物样品是体液样品或组织样品。优选地,体液样品是血液样品。更优选地,血液样品是全血样品或血液组分样品。甚至更优选地,血液组分样品是血细胞/细胞组分样品、血清样品或血浆样品。最优选地,血液组分样品是血细胞/细胞组分样品。

[0342] 在一个实施方式中,血细胞/细胞组分包含红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板);血细胞/细胞组分基本上由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成;血细胞/细胞组分由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成。

[0343] 如果在本发明的第一方面至第七方面的上下文中确定超过一种miRNA(例如两种以上miRNA)的水平,它在本文中是指包含至少两种miRNA的集。

[0344] 所述至少一种miRNA的水平可以通过用于确定核苷酸序列(例如miRNA)的水平任何方便的手段来进行。为此,可以使用定性、半定量和定量检测方法。优选定量检测方法。多种技术是本领域技术人员公知的。例如,所述至少一种miRNA的水平可以在本发明的第一方面至第三方面的方法中通过核酸杂交、核酸扩增、聚合酶延伸、测序、质谱、免疫化学方法或它们的任何组合来确定。

[0345] 优选地,

[0346] (i) 使用微阵列/生物芯片或使用原位杂交进行核酸杂交;

[0347] (ii) 使用实时PCR(RT-PCR)或定量实时PCR(qPCR)进行核酸扩增;

[0348] (iii) 测序为下一代测序;或

[0349] (iv) 免疫化学方法为酶联免疫吸附测定(ELISA)。

[0350] 核酸扩增例如可以使用实时聚合酶链式反应(RT-PCR)(例如实时定量PCR(RT-qPCR))进行。实时聚合酶链式反应(RT-PCR)可包括以下步骤:(i)从分离自个体的生物样品中提取总RNA;(ii)使用miRNA特异性引物通过RNA逆转录(RT)反应获得cDNA样品;(iii)设计miRNA特异性cDNA正向引物并提供通用反向引物以通过聚合酶链式反应(PCR)扩增cDNA;(iv)添加荧光探针进行PCR;以及(v)检测和比较分离自所述个体的生物样品中的miRNA水

平相对于分离自(对照)受试者的参比生物样品中的miRNA水平的变化。

[0351] 用于通过实时聚合酶链式反应(RT-PCR)(例如实时定量PCR(RT qPCR))确定miRNA水平的多种试剂盒和方案是可获得的。例如,可以使用TaqMan MicroRNA逆转录试剂盒(Applied Biosystems)根据制造商建议进行miRNA的逆转录。

[0352] 核酸杂交例如可以使用微阵列/生物芯片或原位杂交进行。对于核酸杂交,例如,将本文所述的与待检测的相应miRNA具有互补性的多核苷酸(探针)附着于固相以产生微阵列/生物芯片。然后将所述微阵列/生物芯片与分离(例如提取)自生物样品的miRNA一起孵育,所述miRNA可以经标记或未经标记。在经标记的miRNA与微阵列/生物芯片上的互补多核苷酸序列杂交后,可以控制杂交的成功,并且可以通过标记的杂交信号确定杂交的强度,以确定所述生物样品中每个测试miRNA的水平。

[0353] 或者,可以使用免疫化学方法(例如使用ELISA)确定miRNA水平。所述方法可以包括以下步骤:(i)从生物样品中分离miRNA;(ii)将(与miRNA互补的)多核苷酸探针与miRNA杂交,以获得所述多核苷酸探针和所述miRNA的杂交体;(iii)将所述杂交体与能够特异性结合所述多核苷酸探针和所述miRNA的杂交体的抗体结合;以及(iv)检测结合抗体的杂交体。

[0354] 在本发明的第一方面至第七方面的方法中,进一步优选所述至少一种miRNA的水平是所述至少一种miRNA的表达水平。

[0355] 本发明的第一方面至第七方面的方法是体外方法。

[0356] 在本发明的第八方面,本发明涉及用于检测分离自个体(疑似具有帕金森综合征)的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23种miRNA)的至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)用于诊断所述个体(疑似具有帕金森综合征)的帕金森综合征(PS)或用于确定所述个体(疑似具有帕金森综合征)的帕金森综合征(PS)病程的(体外)用途,

[0357] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0358] 所述至少一种多核苷酸可以是探针/引物,特别是引物对。

[0359] 在一个优选实施方式中,

[0360] (i)所述至少一种多核苷酸与上述至少一种miRNA至少部分地(反向)互补,优选(反向)互补;或

[0361] (ii)所述至少一种多核苷酸与根据(i)的多核苷酸具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)的序列同一性。

[0362] 特别优选的是,如(ii)中所定义的多核苷酸在至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或更多个核苷酸的连续延伸段(continuous stretch)上、优选在全长上与根据(i)的多核苷酸具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)的序列同一性。

[0363] 此外,只有在如(ii)中所定义的多核苷酸(即多核苷酸变体)仍然能够通过一种或多种类型的化学键(通常通过互补碱基配对,通常通过在严格杂交条件下形成氢键)来结

合、杂交或检测各自的靶核酸分子(即包含选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23组成的组中的核苷酸序列的靶核酸分子)的情况下,才在本发明的上下文中将其视为如(ii)中所定义的多核苷酸(即多核苷酸变体)。本领域技术人员可以容易地评估如(ii)中所定义的多核苷酸(即多核苷酸变体)是否仍然能够结合、杂交、识别或检测各自的靶核酸分子(即包含选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23组成的组中的核苷酸序列的靶核酸分子)。用于确定在严格条件下杂交是否仍然发生的适当测定法是本领域公知的。然而,作为例子,用于确定杂交是否仍然发生的适当测定法包括以下步骤:(a)将附着在生物芯片上的如(ii)或(iii)中所定义的多核苷酸与各自的靶核酸分子(即包含选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23组成的组中的核苷酸序列的靶核酸分子)一起孵育;(b)洗涤生物芯片以去除非特异性结合;(c)将生物芯片置于检测系统中;以及(d)分析多核苷酸是否仍然与各自的靶核酸分子杂交。作为阳性对照,可以使用如(i)中所定义的各自的非突变多核苷酸。优选的严格杂交条件包括以下:50%甲酰胺、5×SSC和1%SDS,在42℃下孵育;或者,5×SSC、1%SDS,在65℃下孵育,在65℃下于0.2×SSC和0.1%SDS中洗涤;或者,6×SSPE、10%甲酰胺、0.01%吐温20、0.1×TE缓冲液、0.5mg/mL BSA、0.1mg/mL鲑鱼精子DNA,在42℃下孵育,在45℃下于05×SSPE和6×SSPE中洗涤。

[0364] 上述至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)可用于实施根据本发明的第一方面和/或第五方面的方法。

[0365] 如果检测超过一种miRNA(例如两种以上miRNA),它在本文中是指包含至少两种miRNA的集。所述集优选地包含至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及至少一种另外的miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:24至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0366] 关于优选的包含至少两种miRNA的miRNA集/标记,参考本发明的第一方面和/或第五方面(也参见图6)。

[0367] 在第九方面,本发明涉及用于检测分离自个体的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33种miRNA)的至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)用于诊断所述个体的帕金森病(PD)或用于确定所述个体的帕金森病(PD)病程的(体外)用途,

[0368] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0369] 所述至少一种多核苷酸可以是探针/引物,特别是引物对。

[0370] 在一个优选实施方式中,

[0371] (i) 所述至少一种多核苷酸与上述至少一种miRNA至少部分地(反向)互补,优选(反向)互补;或

[0372] (ii) 所述至少一种多核苷酸与根据(i)的多核苷酸具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)的序列同一性。

[0373] 特别优选的是,如(ii)中所定义的多核苷酸在至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或更多个核苷酸的连续延伸段上、优选在全长上与根据(i)的多核苷酸具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)的序列同一性。

[0374] 关于所述多核苷酸变体,参考本发明的第八方面。

[0375] 上述至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)可用于实施根据本发明的第二方面和/或第六方面的方法。

[0376] 如果检测超过一种miRNA(例如两种以上miRNA),它在本文中是指包含至少两种miRNA的集。所述集优选地包含至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及至少一种另外的miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:24至SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30至SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:60至SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0377] 关于优选的包含至少两种miRNA的miRNA集/标记,参考本发明的第二方面和/或第六方面(也参见图6)。

[0378] 在第十方面,本发明涉及用于检测分离自个体的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55或56种miRNA)的至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)用于诊断所述个体的帕金森症或用于确定所述个体的帕金森症病程的(体外)用途,

[0379] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0380] 所述至少一种多核苷酸可以是探针/引物,特别是引物对。

[0381] 在一个优选实施方式中，

[0382] (i) 所述至少一种多核苷酸与上述至少一种miRNA至少部分地(反向)互补,优选(反向)互补;或

[0383] (ii) 所述至少一种多核苷酸与根据(i)的多核苷酸具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)的序列同一性。

[0384] 特别优选的是,如(ii)中所定义的多核苷酸在至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或更多个核苷酸的连续延伸段上、优选在全长上与根据(i)的多核苷酸具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)的序列同一性。

[0385] 关于所述多核苷酸变体,参考本发明的第八方面。

[0386] 上述至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)可用于实施根据本发明的第三方面和/或第七方面的方法。

[0387] 关于优选的包含至少两种miRNA的miRNA集/标记,参考本发明的第三方面和/或第七方面(也参见图6)。

[0388] 在第十一方面,本发明涉及用于检测分离自个体的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25种miRNA)的至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)用于区分帕金森病(PD)和帕金森症的(体外)用途,

[0389] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:97至SEQ ID NO:106以及它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0390] 所述至少一种多核苷酸可以是探针/引物,特别是引物对。

[0391] 在一个优选实施方式中，

[0392] (i) 所述至少一种多核苷酸与上述至少一种miRNA至少部分地(反向)互补,优选(反向)互补;或

[0393] (ii) 所述至少一种多核苷酸与根据(i)的多核苷酸具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)的序列同一性。

[0394] 特别优选的是,如(ii)中所定义的多核苷酸在至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或更多个核苷酸的连续延伸段上、优选在全长上与根据(i)的多核苷酸具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)的序列同一性。

[0395] 关于所述多核苷酸变体,参考本发明的第八方面。

[0396] 上述至少一种多核苷酸(探针/引物,特别是引物对)可用于实施根据本发明的第四方面的方法。

[0397] 关于优选的包含至少两种miRNA的miRNA集/标记,参考本发明的第四方面(也参见图6)。

[0398] 在本发明的第八方面至第十一方面的用途中,优选所述个体是哺乳动物,优选人。

[0399] 在本发明的第八方面至第十一方面的用途中,进一步优选所述生物样品是体液样品或组织样品。优选地,体液样品是血液样品。更优选地,血液样品是全血样品或血液组分样品。甚至更优选地,血液组分样品是血细胞/细胞组分样品、血清样品或血浆样品。最优选地,血液组分样品是血细胞/细胞组分样品。

[0400] 在一个实施方式中,血细胞/细胞组分包含红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板);血细胞/细胞组分基本上由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成;血细胞/细胞组分由红细胞、白细胞和/或血小板(例如红细胞、白细胞和血小板)组成。

[0401] 如果在本发明的第八方面至第十一方面的上下文中检测超过一种miRNA(例如两种以上miRNA),它在本文中是指包含至少两种miRNA的集。

[0402] 在第十二方面,本发明涉及一种用于诊断个体的帕金森综合征(PS)或用于确定具有帕金森综合征的个体的帕金森综合征(PS)病程的试剂盒(的用途),所述试剂盒包含:

[0403] (i) 用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23种miRNA)的水平工具,

[0404] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;和

[0405] (ii) 任选的至少一种参比。

[0406] 如果待确定超过一种miRNA(例如两种以上miRNA)的水平,它在本文中是指包含至少两种miRNA的集。所述集优选地包含至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:23以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及至少一种另外的miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:24至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0407] 关于优选的包含至少两种miRNA的miRNA集/标记,参考本发明的第一方面和/或第五方面(也参见图6)。

[0408] 特别地,所述试剂盒可用于实施根据本发明的第一方面和/或第五方面的方法。

[0409] 所述至少一种参比可以是使得能够诊断个体(疑似具有PS)是否患有PS和/或确定个体(具有PS)的PS病程的任何参比。在此方面,还参考本发明的第一方面和/或第五方面的上下文中提到的优选实施方式。

[0410] 特别地,(i)中的工具包括:

[0411] 至少一种多核苷酸(探针),特别是根据本发明的第八方面;

[0412] 至少一个引物对,特别是根据本发明的第八方面;和/或

[0413] 至少一种多核苷酸(探针),特别是根据本发明的第八方面;以及能够结合所述至少一种多核苷酸(探针)和所述至少一种miRNA的杂交体的至少一种抗体。

[0414] 所述工具使得能够确定分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的水平,从而诊断个体(疑似具有PS)是否患有PS和/或确定个体(具有PS)的PS病程。

[0415] 所述至少一种多核苷酸(探针)可以是微阵列/生物芯片的一部分或可以附着至基于珠的多重系统的珠。

[0416] 所述至少一种多核苷酸(引物、引物对)可以是RT-PCR系统、PCR系统或下一代测序系统的一部分。

[0417] 所述工具还可包括微阵列、RT-PCR系统、PCR系统、流式细胞仪、Luminex系统和/或下一代测序系统。

[0418] 在第十三方面,本发明涉及一种用于诊断个体的帕金森病(PD)或用于确定具有帕金森病(PD)的个体的PD病程的试剂盒(的用途),所述试剂盒包含:

[0419] (i) 用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33种miRNA)的水平工具,

[0420] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;和

[0421] (ii) 任选的至少一种参比。

[0422] 如果待确定超过一种miRNA(例如两种以上miRNA)的水平,它在本文中是指包含至少两种miRNA的集。所述集优选地包含至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:16至SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:47至SEQ ID NO:59以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;以及至少一种另外的miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36种miRNA),所述miRNA具有选自于由SEQ ID NO:24至SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30至SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:60至SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0423] 关于优选的包含至少两种miRNA的miRNA集/标记,参考本发明的第二方面和/或第六方面(也参见图6)。

[0424] 特别地,所述试剂盒可用于实施根据本发明的第二方面和/或第六方面的方法。

[0425] 所述至少一种参比可以是使得能够诊断个体(疑似具有PD)是否患有PD和/或确定个体(具有PD)的PD病程的任何参比。在此方面,还参考本发明的第二方面和/或第六方面的

上下文中提到的优选实施方式。

[0426] 特别地, (i) 中的工具包括:

[0427] 至少一种多核苷酸(探针), 特别是根据本发明的第九方面;

[0428] 至少一个引物对, 特别是根据本发明的第九方面; 和/或

[0429] 至少一种多核苷酸(探针), 特别是根据本发明的第九方面; 以及能够结合所述至少一种多核苷酸(探针) 和所述至少一种miRNA的杂交体的至少一种抗体。

[0430] 所述工具使得能够确定分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的水平, 从而诊断个体(疑似具有PD) 是否患有PD和/或确定个体(具有PD) 的PD病程。

[0431] 所述至少一种多核苷酸(探针) 可以是微阵列/生物芯片的一部分或可以附着至基于珠的多重系统的珠。

[0432] 所述至少一种多核苷酸(引物、引物对) 可以是RT-PCR系统、PCR系统或下一代测序系统的一部分。

[0433] 所述工具还可包括微阵列、RT-PCR系统、PCR系统、流式细胞仪、Luminex系统和/或下一代测序系统。

[0434] 在第十四方面, 本发明涉及一种用于诊断个体的帕金森症或用于确定具有帕金森症的个体的帕金森症病程的试剂盒(的用途), 所述试剂盒包含:

[0435] (i) 用于确定分离自所述个体的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55或56种miRNA) 的水平工具,

[0436] 其中, 所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:8至SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19至SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:41至SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74至SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:107以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%) 序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列; 和

[0437] (ii) 任选的至少一种参比。

[0438] 关于优选的包含至少两种miRNA的miRNA集/标记, 参考本发明的第三方面和/或第七方面(也参见图6)。

[0439] 特别地, 所述试剂盒可用于实施根据本发明的第三方面和/或第七方面的方法。

[0440] 所述至少一种参比可以是使得能够诊断个体(疑似具有帕金森症) 是否患有帕金森症和/或确定个体(具有帕金森症) 的帕金森症病程的任何参比。在此方面, 还参考本发明的第三方面和/或第七方面的上下文中提到的优选实施方式。

[0441] 特别地, (i) 中的工具包括:

[0442] 至少一种多核苷酸(探针), 特别是根据本发明的第十方面;

[0443] 至少一个引物对, 特别是根据本发明的第十方面; 和/或

[0444] 至少一种多核苷酸(探针), 特别是根据本发明的第十方面; 以及能够结合所述至少一种多核苷酸(探针) 和所述至少一种miRNA的杂交体的至少一种抗体。

[0445] 所述工具使得能够确定分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的水平,从而诊断个体(疑似具有帕金森症)是否患有帕金森症和/或确定个体(具有帕金森症)的帕金森症病程。

[0446] 所述至少一种多核苷酸(探针)可以是微阵列/生物芯片的一部分或可以附着至基于珠的多重系统的珠。

[0447] 所述至少一种多核苷酸(引物、引物对)可以是RT-PCR系统、PCR系统或下一代测序系统的一部分。

[0448] 所述工具还可包括微阵列、RT-PCR系统、PCR系统、流式细胞仪、Luminex系统和/或下一代测序系统。

[0449] 在第十五方面,本发明涉及一种用于区分帕金森病(PD)和帕金森症的试剂盒,所述试剂盒包含:

[0450] (i) 用于确定分离自个体的生物样品中至少一种miRNA(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25种miRNA)的水平工具,

[0451] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:97至SEQ ID NO:106以及与它们具有至少90%、优选至少95%、更优选至少99%(即至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列;和

[0452] (ii) 任选的至少一种参比。

[0453] 关于优选的包含至少两种miRNA的miRNA集/标记,参考本发明的第四方面(也参见图6)。

[0454] 特别地,所述试剂盒可用于实施根据本发明的第四方面的方法。

[0455] 所述至少一种参比可以是使得能够确定个体(具有帕金森综合征)患有PD还是帕金森症的任何参比。在此方面,还参考本发明的第四方面的上下文中提到的优选实施方式。

[0456] 特别地,(i)中的工具包括:

[0457] 至少一种多核苷酸(探针),特别是根据本发明的第十一方面;

[0458] 至少一个引物对,特别是根据本发明的第十一方面;和/或

[0459] 至少一种多核苷酸(探针),特别是根据本发明的第十一方面;以及能够结合所述至少一种多核苷酸(探针)和所述至少一种miRNA的杂交体的至少一种抗体。

[0460] 所述工具使得能够确定分离自个体的生物样品中至少一种miRNA的水平,从而区分PD和帕金森症。

[0461] 所述至少一种多核苷酸(探针)可以是微阵列/生物芯片的一部分或可以附着至基于珠的多重系统的珠。

[0462] 所述至少一种多核苷酸(引物、引物对)可以是RT-PCR系统、PCR系统或下一代测序系统的一部分。

[0463] 所述工具还可包括微阵列、RT-PCR系统、PCR系统、流式细胞仪、Luminex系统和/或下一代测序系统。

[0464] 上述试剂盒还可包含:

[0465] (iii) 容器;和/或

[0466] (iv) 数据载体。

[0467] 数据载体可以是非电子数据载体,例如图形数据载体,如信息手册、信息表、条形码或访问代码;或电子数据载体,例如软盘、光盘(CD)、数字多用盘(DVD)、微芯片或其它基于半导体的电子数据载体。访问代码可以允许访问数据库(例如Internet数据库、集中式或分散式数据库)。访问代码还可以允许访问使计算机执行计算机用户任务的应用软件或作为设计用于在智能手机和其它移动设备上运行的软件的移动应用程序。

[0468] 所述数据载体还可包含至少一种参比,例如本文确定的至少一种miRNA的水平的参比水平。在数据载体包含允许访问数据库的访问代码的情况下,所述至少一种参比(例如所述参比水平)可以存放在该数据库中。

[0469] 数据载体还可包含关于如何执行根据本发明的第一方面至第七方面的方法的信息或说明。

[0470] 所述试剂盒还可以包含从商业和用户的观点来看所期望的材料,包括用于确定上述水平的缓冲液、试剂和/或稀释剂。

[0471] 在另一方面,本发明涉及一种用于区分个体的至少两种病症的方法,其中,所述至少两种病症选自于由PD、进行性核上性麻痹、未特定的帕金森症、具有帕金森症特征的脑血管疾病、路易体痴呆症、皮质-基底综合征、多系统萎缩、药物诱发的帕金森症和健康组成的组,所述方法包括以下步骤:

[0472] 确定分离自个体(具有帕金森综合征)的生物样品中至少一种miRNA的水平,

[0473] 其中,所述至少一种miRNA具有选自于由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:97至SEQ ID NO:106以及与它们具有至少90%序列同一性的序列组成的组中的核苷酸序列。

[0474] 更优选地,上述方法使得能够区分PD、健康、进行性核上性麻痹、未特定的帕金森症和具有帕金森症特征的脑血管疾病。

[0475] 最优选地,所述miRNA具有根据SEQ ID NO:3的核苷酸序列。

[0476] 在此方面,还参考图6和图7中所示的结果。

[0477] 在不脱离本发明范围的情况下,本发明的各种修改和变化对本领域技术人员而言将是显而易见的。尽管结合具体的优选实施方式描述了本发明,但是应当理解,所要求保护的发明不应不适当地限制于此类特定实施方式。实际上,本发明旨在覆盖对相关领域中的技术人员而言显而易见的用于实施本发明的所描述的方式的各种修改。

附图说明

[0478] 以下附图仅为对本发明的说明,而不应解释为以任何方式限制如所附权利要求所指示的本发明的范围。

[0479] 图1:带序列标识号(SEQ ID NO:)和核苷酸序列的本文所述的miRNA。

[0480] 图2:发现在患有帕金森病(PD)或某种形式的帕金森症(统称为帕金森综合征(PS))的个体和健康对照(HC)之间差异调控的miRNA的概述。类别:Seq ID:各种miRNA的序

列标识号;miRNA:miRNA的标识;中位数组 (median group) 1:从患有帕金森综合症的个体的微阵列分析中获得的中值强度;中位数组2:从健康对照的微阵列分析中获得的中值强度;stdev组1:患有帕金森综合症的个体的表达强度的标准差;stdev组2:健康对照的表达强度的标准差;倍数变化:中位数组2/中位数组1的比率;log (2) 倍数变化:以2为底的倍数变化的对数;WMW检验原始p值:使用Wilcoxon-Mann-Whitney检验时获得的p值;WMW检验adj p值:Wilcoxon-Mann-Whitney检验的调整p值;t-检验原始p值:使用t-检验时获得的p值;t-检验adj p值:t-检验的调整p值;AUC:反映分类性能的曲线下面积;调控方向:若miRNA在疾病组中显示出高于对照的强度则为上调,若miRNA在疾病组中显示出低于对照的强度则为下调。

[0481] 图3:发现在患有帕金森病 (PD) 的个体和健康对照之间差异调控的miRNA的概述。类别:Seq ID:各种miRNA的序列标识号;miRNA:miRNA的标识;中位数组1:从患有PD的个体的微阵列分析中获得的中值强度;中位数组2:从健康对照的微阵列分析中获得的中值强度;stdev组1:患有PD的个体的表达强度的标准差;stdev组2:健康对照的表达强度的标准差;倍数变化:中位数组2/中位数组1的比率;log (2) 倍数变化:以2为底的倍数变化的对数;WMW检验原始p值:使用Wilcoxon-Mann-Whitney检验时获得的p值;WMW检验adj p值:Wilcoxon-Mann-Whitney检验的调整p值;t-检验原始p值:使用t-检验时获得的p值;t-检验adj p值:t-检验的调整p值;AUC:反映分类性能的曲线下面积;调控方向:若miRNA在疾病组中显示出高于对照的强度则为上调,若miRNA在疾病组中显示出低于对照的强度则为下调。

[0482] 图4:发现在患有帕金森症的个体和健康对照之间差异调控的miRNA的概述。类别:Seq ID:各种miRNA的序列标识号;miRNA:miRNA的标识;中位数组1:从患有帕金森症的个体的微阵列分析中获得的中值强度;中位数组2:从健康对照的微阵列分析中获得的中值强度;stdev组1:患有帕金森症的个体的表达强度的标准差;stdev组2:健康对照的表达强度的标准差;倍数变化:中位数组2/中位数组1的比率;log (2) 倍数变化:以2为底的倍数变化的对数;WMW检验原始p值:使用Wilcoxon-Mann-Whitney检验时获得的p值;WMW检验adj p值:Wilcoxon-Mann-Whitney检验的调整p值;t-检验原始p值:使用t-检验时获得的p值;t-检验adj p值:t-检验的调整p值;AUC:反映分类性能的曲线下面积;调控方向:若miRNA在疾病组中显示出高于对照的强度则为上调,若miRNA在疾病组中显示出低于对照的强度则为下调。

[0483] 图5:发现在患有帕金森病 (PD) 的个体和患有帕金森症的个体之间差异调控的用于鉴别诊断目的的miRNA的概述。类别:Seq ID:各种miRNA的序列标识号;miRNA:miRNA的标识;中位数组1:从患有PD的个体的微阵列分析中获得的中值强度;中位数组2:从患有帕金森症的个体的微阵列分析中获得的中值强度;stdev组1:患有PD的个体的表达强度的标准差;stdev组2:患有帕金森症的个体的表达强度的标准差;倍数变化:中位数组2/中位数组1的比率;log (2) 倍数变化:以2为底的倍数变化的对数;WMW检验原始p值:使用Wilcoxon-Mann-Whitney检验时获得的p值;WMW检验adj p值:Wilcoxon-Mann-Whitney检验的调整p值;t-检验原始p值:使用t-检验时获得的p值;t-检验adj p值:t-检验的调整p值;AUC:反映分类性能的曲线下面积;调控方向:若miRNA在PD组中显示出高于帕金森症组的强度则为上调,若miRNA在PD组中显示出低于帕金森症组的强度则为下调。

[0484] 图6:关于帕金森综合征相对于健康对照、帕金森病相对于健康对照、帕金森症相

对于健康对照以及帕金森病相对于帕金森症的比较的优选miRNA集/标记,包括灵敏度、特异性、准确性和AUC值。PS=帕金森综合征,PD=帕金森病,对照=健康对照。

[0485] 图7:miR-151a-3p (SEQ ID NO:3) 和miR-18a-5p (SEQ ID NO:107) 在健康对照和各种形式的帕金森综合征之间的差异表达。显示了对照 (n=489)、帕金森病病例 (n=339)、帕金森病和痴呆症病例 (n=44)、未特定的帕金森症病例 (n=13)、进行性核上性麻痹病例 (n=22)、具有帕金森症特征的脑血管疾病病例 (n=10) 的归一化log (2) 表达值。统计信息:miR-151a-3p ANOVA原始p值= 8.3×10^{14} ;miRNA-18a-5p ANOVA原始p值= 4.3×10^8 。

[0486] 实施例

[0487] 下面给出的实施例仅用于说明目的,绝不以任何方式限制上述发明。

[0488] 1. 材料与方法

[0489] 1.1 患者样品

[0490] 评估了1,022个个体的miRNA谱。这些个体包括510例疾病病例和512例健康对照。这些病例包括394例确诊为帕金森病的患者。另有72例患者被诊断为某种形式的帕金森症,包括进行性核上性麻痹23例、未特定的帕金森症14例、脑血管疾病伴随帕金森症11例、路易体痴呆症8例、皮质-基底综合征7例、多系统萎缩7例以及药物诱发的帕金森症2例。对于其余44例,最终诊断的医学检查仍在进行中。在PAXgene管中收集来自所述患者/对照的血液样品(每名患者2.5mL)。对照是没有与帕金森病或帕金森症相关的症状的年龄和性别匹配的个体。

[0491] 1.2 样品制备

[0492] 在RNA提取之前,将PAXgene管在室温下解冻过夜。通过离心从全血中分离出所有血细胞(即红细胞、白细胞和血小板)。使用PAXgene Blood miRNA试剂盒根据制造商说明(Qiagen GmbH,Hilden,Germany)从所述血细胞中提取和纯化总RNA(包括miRNA)。使用NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific,Waltham,Massachusetts,USA)对纯化的RNA进行定量。使用Agilent生物分析仪和Nano RNA试剂盒根据制造商方案(Agilent Technologies,Santa Clara,California,USA)评估RNA的质量和完整性(RIN值)。

[0493] 1.3 样品测量

[0494] 对于miRNA表达,在带有最新miRBase v21内容的Agilent Sureprint G3 Human miRNA (8×60k) 微阵列载玻片上对分析样品 (profiling samples) 进行分析。每个阵列靶向2,549种microRNA,每个探针有20个重复。使用来自Agilent的miRNA完全标记和杂交试剂盒根据制造商方案(Agilent Technologies,Santa Clara,California,USA)对提取的miRNA进行标记和杂交。在于55℃下旋转杂交20小时后,将载玻片清洗两次,并在Agilent的SureScan微阵列扫描仪上扫描。使用特征提取软件(Agilent Technologies)将来自扫描仪的图像文件转换为文本原始数据,用于生物信息学分析。

[0495] 此外,在带有专有miRNA内容的第二微阵列上对相同样品进行分析。该微阵列被命名为“全人类miRNA血液微阵列”,由Agilent (Agilent Technologies,Santa Clara,California,USA) 制造,Hummingbird Diagnostics GmbH (Heidelberg,Germany) 经销。除了在血液中表达的miRBase miRNA外,该阵列还包含1,727种未包含于miRBase中的miRNA。使用与原始Agilent微阵列(见上文)相同的方法对该微阵列进行处理,该微阵列被认为是一种用于从血液样品和其它体液中发现病理的通用诊断阵列。

[0496] 1.4数据分析、统计

[0497] 对于数据处理,对经分析的样品(profiled samples)进行归一化。然后将Agilent miRBase v21阵列上可用的2,549种人类miRNA用于生物信息学分析。类似地,对1,7272种新miRNA进行归一化和评估。对于后续的数据分析,采用了不同的方法(例如无监督聚类或方差分析)。对于成对比较,采用t-检验进行对照组和其它类别之间的比较。此外,还使用方差分析(ANOVA)检验进行多重比较。由于研究的性质以及为了得出在两种微阵列(来自miRBase的已知内容和来自“全人类miRNA血液微阵列”的新内容)之间的p值,将p值报告为未调整p值。

[0498] 2. 结果

[0499] 已发现具有SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:107的标志物在帕金森综合征(PS)和健康对照(HC)受试者;帕金森病(PD)和HC受试者;和/或帕金森症和HC受试者之间以显著方式差异调控。

[0500] 图1至图7中示出了该研究中所鉴定的用于诊断和监测帕金森综合征(PS)、帕金森病(PD)和帕金森症的miRNA生物标志物以及用于在PD和帕金森症之间进行鉴别诊断的miRNA生物标志物的经选择的示例。

序列表

<110> Hummingbird Diagnostics GmbH
<120> 作为帕金森综合征的生物标志物的miRNA
<130> 505-72 PCT
<150> EP18213529.3
<151> 2018-12-18
<160> 107
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 17
<212> RNA
<213> 智人
<400> 1
gugggggaga ggcuguc 17
<210> 2
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 2
ucucccaacc cuuguaccag ug 22
<210> 3
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 3
cuagacugaa gcuccuugag g 21
<210> 4
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 4
cccaguguuu agacuaucug uuc 23
<210> 5
<211> 17
<212> RNA
<213> 智人
<400> 5
gggagaaggg ucggggc 17

<210> 6
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 6
uaccacaggg uagaaccacg g 21
<210> 7
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 7
uguaguguuu ccuacuuuau gga 23
<210> 8
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 8
guccaguuuu cccaggauc ccu 23
<210> 9
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 9
uguaacagca acuccaugug ga 22
<210> 10
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 10
uucaccaccu ucuccacca gc 22
<210> 11
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 11
aagcugccag uugaagaacu gu 22
<210> 12
<211> 22
<212> RNA

<213> 智人
<400> 12
uagcaccauc ugaaaucggu ua 22
<210> 13
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 13
ugaccgauuu cuccuggugu uc 22
<210> 14
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 14
uuaucagaau cuccaggggu ac 22
<210> 15
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人
<400> 15
cauagcccgg ugcugguac auga 24
<210> 16
<211> 17
<212> RNA
<213> 智人
<400> 16
ggcgggugcg ggggugg 17
<210> 17
<211> 18
<212> RNA
<213> 智人
<400> 17
gggucccggg gagggggg 18
<210> 18
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 18
ugaaacauac acgggaaacc uc 22

<210> 19
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 19
cccaguguuc agacuaccug uuc 23
<210> 20
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人
<400> 20
aauccuugga accuaggugu gagu 24
<210> 21
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 21
cgucaacacu ugcugguuuc cu 22
<210> 22
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 22
agggggaaag uucuauaguc c 21
<210> 23
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 23
acuccagccc cacagccuca gc 22
<210> 24
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 24
ugagguagua gguuguauag uu 22
<210> 25
<211> 21
<212> RNA

<213> 智人
<400> 25
acaucgcccc accuucccca g 21
<210> 26
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 26
cacacacaca cacacacgua u 21
<210> 27
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人
<400> 27
ucccugagac ccuuuaaccu guga 24
<210> 28
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 28
ucccugagac ccuaacuugu ga 22
<210> 29
<211> 18
<212> RNA
<213> 智人
<400> 29
aucccaccuc ugccacca 18
<210> 30
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 30
ggauaucauc auauacugua ag 22
<210> 31
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 31
ugagaacuga auuccauggg uu 22

<210> 32
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 32
uagcagcaca ucaugguuuu ca 22
<210> 33
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人
<400> 33
uuuggcaaug guagaacuca cacu 24
<210> 34
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 34
uggcucaguu cagcaggaac ag 22
<210> 35
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 35
uagcaccauu ugaaaucggu ua 22
<210> 36
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人
<400> 36
acugccccag gugcugcugg 20
<210> 37
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 37
aggggugcua ucugugauug a 21
<210> 38
<211> 23
<212> RNA

<213> 智人
<400> 38
ucccccaggu gugauucuga uuu 23
<210> 39
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 39
ugucuuacuc ccucaggcac au 22
<210> 40
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 40
uuauugguuug ccugggacug ag 22
<210> 41
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 41
uauucauuua uccccagccu aca 23
<210> 42
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人
<400> 42
aaaagcuggg uugagagga 19
<210> 43
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 43
uaaugcccu aaaaauccuu au 22
<210> 44
<211> 17
<212> RNA
<213> 智人
<400> 44
acccacucc ugguacc 17

<210> 45
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 45
gggagccagg aaguauugau gu 22
<210> 46
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 46
uggaagacua gugauuuugu ugu 23
<210> 47
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 47
uaccuguag auccgaauu gug 23
<210> 48
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 48
caaagaauuc uccuuuuggg cu 22
<210> 49
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 49
ugggucuuug cgggcgagau ga 22
<210> 50
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 50
uggcaguguc uuagcugguu gu 22
<210> 51
<211> 23
<212> RNA

<213> 智人
<400> 51
ugggagggga gaggcagcaa gca 23
<210> 52
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 52
ugccaaccgu cagagcccag a 21
<210> 53
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 53
ucggggauca ucaugucacg aga 23
<210> 54
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 54
ucccucgccu ucucaccuc ag 22
<210> 55
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 55
ccgcucuucc ccugaccca g 21
<210> 56
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 56
ugagaccucu ggguucugag cu 22
<210> 57
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 57
cacgcucaug cacacacca ca 22

<210> 58
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 58
guggguacgg cccagugggg gg 22
<210> 59
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 59
uguaaacauc cuacacucuc agc 23
<210> 60
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 60
aaaccguuac cauucugag uu 22
<210> 61
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 61
uggagacgcg gcccuuguugg agu 23
<210> 62
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 62
aucacauugc cagggaauuc c 21
<210> 63
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 63
cucaaguagu cugaccaggg ga 22
<210> 64
<211> 20
<212> RNA

<213> 智人
<400> 64
gggaaaagga agggggagga 20
<210> 65
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 65
ugcggggcua gggcuaacag ca 22
<210> 66
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 66
aaccguaga uccgaucuug ug 22
<210> 67
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 67
uguaaacauc cuugacugga ag 22
<210> 68
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 68
uuaggagua gaagguggg gag 23
<210> 69
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 69
aaaagcuggg uugagaggc ga 22
<210> 70
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 70
aauugcacgg uauccaucug ua 22

<210> 71
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 71
acuggacuug gagucagaag gc 22
<210> 72
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 72
ugaggggcag agagcgagac uuu 23
<210> 73
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 73
ccucccacac ccaaggcuug ca 22
<210> 74
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 74
cuauacgacc ugcugccuuu cu 22
<210> 75
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 75
gugccagcug caguggggga g 21
<210> 76
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人
<400> 76
aauggauuuu uggagcagg 19
<210> 77
<211> 22
<212> RNA

<213> 智人
<400> 77
cugugcgugu gacagcggcu ga 22
<210> 78
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 78
uguaaacauc cucgacugga ag 22
<210> 79
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 79
uccagcauca gugauuuugu ug 22
<210> 80
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人
<400> 80
guggguuggg gcgggcucug 20
<210> 81
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 81
uuacacagcu ggacagagc a 21
<210> 82
<211> 18
<212> RNA
<213> 智人
<400> 82
uucacagga ggugucan 18
<210> 83
<211> 18
<212> RNA
<213> 智人
<400> 83
cuaagaagu gacugaag 18

<210> 84
<211> 18
<212> RNA
<213> 智人
<400> 84
gcuggugaca ugagaggc 18
<210> 85
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 85
aauggcgcca cuagggugu g 21
<210> 86
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 86
ugagguagua guuugugcug uu 22
<210> 87
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 87
uagcagcacg uaaauauugg cg 22
<210> 88
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 88
uguaaacauc cccgacugga ag 22
<210> 89
<211> 20
<212> RNA
<213> 智人
<400> 89
ccucugggcc cuuccuccag 20
<210> 90
<211> 22
<212> RNA

<213> 智人
<400> 90
cuccugacuc cagguccugu gu 22
<210> 91
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 91
uggguuuacg uugggagaac u 21
<210> 92
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 92
ucgggccugg gguuggggga gc 22
<210> 93
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 93
ggaugguugg gggcggucgg cgu 23
<210> 94
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 94
cugcccuggc ccgaggacc ga 22
<210> 95
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 95
caaagugcug uucgucagg uag 23
<210> 96
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 96
gccccugggc cuauccuaga a 21

<210> 97
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 97
caacaccagu cgaugggcug u 21
<210> 98
<211> 24
<212> RNA
<213> 智人
<400> 98
acaaaaaaaaa aagcccaacc cuuc 24
<210> 99
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 99
ccacuuggau cugaaggcug ccc 23
<210> 100
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人
<400> 100
agcggugcuc cugcgggccg a 21
<210> 101
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 101
gucauacacg gcucuccucu cu 22
<210> 102
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 102
caaaguccuu ccuauiuuuuc cc 22
<210> 103
<211> 22
<212> RNA

<213> 智人
<400> 103
uauugcacuc gucccgccu cc 22
<210> 104
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 104
ucuucucugu uuuggccaug ug 22
<210> 105
<211> 17
<212> RNA
<213> 智人
<400> 105
uggagagaaa ggcagua 17
<210> 106
<211> 22
<212> RNA
<213> 智人
<400> 106
caugccuuga guguaggacc gu 22
<210> 107
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人
<400> 107
uaaggugcau cuagugcaga uag 23

Seq ID No	miRNA	序列
Seq ID No 1	hsa-miR-1275	GUGGGGGAGAGGCUGUC
Seq ID No 2	hsa-miR-150-5p	UCUCCCAACCCUUGUACCAGUG
Seq ID No 3	hsa-miR-151a-3p	CUAGACUGAAGCUCCUUGAGG
Seq ID No 4	hsa-miR-199b-5p	CCCAGUGUUUAGACUAUCUGUUC
Seq ID No 5	hsa-miR-4516	GGGAGAAGGGUUCGGGGC
Seq ID No 6	hsa-miR-140-3p	UACCACAGGGUAGAACCACGG
Seq ID No 7	hsa-miR-142-3p	UGUAGUGUUUCCUACUUUAUGGA
Seq ID No 8	hsa-miR-145-5p	GUCCAGUUUCCCAGGAAUCCCU
Seq ID No 9	hsa-miR-194-5p	UGUAACAGCAACUCCAUGUGGA
Seq ID No 10	hsa-miR-197-3p	UUCACCACCUUCUCCACCCAGC
Seq ID No 11	hsa-miR-22-3p	AAGCUGCCAGUUGAAGAACUGU
Seq ID No 12	hsa-miR-29a-3p	UAGCACCAUCUGAAUUCGGUUA
Seq ID No 13	hsa-miR-29c-5p	UGACCGAUUUCUCCUGGUGUUC
Seq ID No 14	hsa-miR-361-5p	UUAUCAGAAUCUCCAGGGGUAC
Seq ID No 15	hsa-miR-3651	CAUAGCCCGGUCGCUUGUACAUGA
Seq ID No 16	hsa-miR-3656	GGCGGGUGCGGGGGUGG
Seq ID No 17	hsa-miR-4281	GGGUCCCAGGGAGGGGGG
Seq ID No 18	hsa-miR-494-3p	UGAAACAUACACGGGAAACCUC
Seq ID No 19	hsa-miR-199a-5p	CCCAGUGUUCAGACUACCUGUUC
Seq ID No 20	hsa-miR-362-5p	AAUCCUUGGAACCUAGGUGUGAGU
Seq ID No 21	hsa-miR-505-3p	CGUCAACACUUGCUGGUUUCU
Seq ID No 22	hsa-miR-625-5p	AGGGGGAAAGUUCUAUAGUCC
Seq ID No 23	hsa-miR-766-3p	ACUCCAGCCCCACAGCCUCAGC
Seq ID No 24	hsa-let-7a-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUU
Seq ID No 25	hsa-miR-6785-3p	ACAUCGCCCCACCUUCCCCAG
Seq ID No 26	hsa-miR-8485	CACACACACACACACGUAU
Seq ID No 27	hsa-miR-125a-5p	UCCCUGAGACCCUUUAACCUGUGA
Seq ID No 28	hsa-miR-125b-5p	UCCCUGAGACCCUAACUUGUGA
Seq ID No 29	hsa-miR-1260a	AUCCACCUCUGCCACCA
Seq ID No 30	hsa-miR-144-5p	GGUAUCAUCAUAUACUGUAAG
Seq ID No 31	hsa-miR-146a-5p	UGAGAACUGAAUCCAUGGGUU
Seq ID No 32	hsa-miR-15b-5p	UAGCAGCACAUCAUGGUUUACA
Seq ID No 33	hsa-miR-182-5p	UUUGGCAAUGGUAGAACUCACACU
Seq ID No 34	hsa-miR-24-3p	UGGCUCAGUUCAGCAGGAACAG
Seq ID No 35	hsa-miR-29c-3p	UAGCACCAUUUGAAUUCGGUUA
Seq ID No 36	hsa-miR-324-3p	ACUGCCCCAGGUGCUGCUGG
Seq ID No 37	hsa-miR-342-5p	AGGGGUGCUAUCUGUGAUUGA
Seq ID No 38	hsa-miR-361-3p	UCCCCAGGUGUGAUUCUGAUUU
Seq ID No 39	hsa-miR-550a-3p	UGUCUUACUCCUCAGGCACAU
Seq ID No 40	hsa-miR-584-5p	UUAUGGUUUGCCUGGGACUGAG
Seq ID No 41	hsa-miR-664a-3p	UAUUCAUUUAUCCCCAGCCUACA

图1

Seq ID No 42	hsa-miR-320d	AAAAGCUGGGUUGAGAGGA
Seq ID No 43	hsa-miR-365a-3p	UAAUGCCCCUAAAAUCCUUAU
Seq ID No 44	hsa-miR-4286	ACCCACUCCUGGUACC
Seq ID No 45	hsa-miR-505-5p	GGGAGCCAGGAAGUAUUGAUGU
Seq ID No 46	hsa-miR-7-5p	UGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGU
Seq ID No 47	hsa-miR-10a-5p	UACCCUGUAGAUCGAAUUUGUG
Seq ID No 48	hsa-miR-186-5p	CAAAGAAUUCUCCUUUUGGGCU
Seq ID No 49	hsa-miR-193a-5p	UGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGA
Seq ID No 50	hsa-miR-34a-5p	UGGCAGUGUCUAGCUGGUUGU
Seq ID No 51	hsa-miR-4728-5p	UGGGAGGGGAGAGGCAGCAAGCA
Seq ID No 52	hsa-miR-5189-3p	UGCCAACCGUCAGAGCCCAGA
Seq ID No 53	hsa-miR-542-5p	UCGGGGAUCAUCAUGUCACGAGA
Seq ID No 54	hsa-miR-6803-3p	UCCCUCGCCUUCUCACCCUCAG
Seq ID No 55	hsa-miR-6812-3p	CCGCUCUCCCCUGACCCCAG
Seq ID No 56	hsa-miR-769-5p	UGAGACCUCUGGGUUCUGAGCU
Seq ID No 57	hsa-miR-574-3p	CACGCUCAUGCACACACCCACA
Seq ID No 58	hsa-miR-1225-5p	GUGGGUACGGCCAGUGGGGGG
Seq ID No 59	hsa-miR-30c-5p	UGUAAACAUCUACACUCUCAGC
Seq ID No 60	hsa-miR-451a	AAACCGUACCAUUACUGAGUU
Seq ID No 61	hsa-miR-139-3p	UGGAGACGCGGCCUGUUGGAGU
Seq ID No 62	hsa-miR-23a-3p	AUCACAUUGCCAGGGAUUUCC
Seq ID No 63	hsa-miR-4465	CUCAAGUAGUCUGACCAGGGGA
Seq ID No 64	hsa-miR-6124	GGGAAAAGGAAGGGGGAGGA
Seq ID No 65	hsa-miR-744-5p	UGC GG GGC UAGGGCUAACAGCA
Seq ID No 66	hsa-miR-99a-5p	AACCCGUAGAUCGUAUCUUGUG
Seq ID No 67	hsa-miR-30e-5p	UGUAAACAUCUUGACUGGAAG
Seq ID No 68	hsa-miR-3162-5p	UUAGGGAGUAGAAGGGUGGGGAG
Seq ID No 69	hsa-miR-320a	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGCGA
Seq ID No 70	hsa-miR-363-3p	AAUUGCACGGUAUCCAUCUGUA
Seq ID No 71	hsa-miR-378a-3p	ACUGGACUUGGAGUCAGAAGGC
Seq ID No 72	hsa-miR-423-5p	UGAGGGGCAGAGAGCGAGACUUU
Seq ID No 73	hsa-miR-532-3p	CCUCCCACACCCAAGGCUUGCA
Seq ID No 74	hsa-let-7d-3p	CUAUACGACCUGCUGCCUUUCU
Seq ID No 75	hsa-miR-1202	GUGCCAGCUGCAGUGGGGGAG
Seq ID No 76	hsa-miR-1246	AAUGGAUUUUUGGAGCAGG
Seq ID No 77	hsa-miR-210-3p	CUGUGCGUGUGACAGCGGCUGA
Seq ID No 78	hsa-miR-30a-5p	UGUAAACAUCUUGACUGGAAG
Seq ID No 79	hsa-miR-338-3p	UCCAGCAUCAGUGAUUUUGUUG
Seq ID No 80	hsa-miR-3940-5p	GUGGGUUGGGGCGGGCUCUG
Seq ID No 81	hsa-miR-4672	UUACACAGCUGGACAGAGGCA
Seq ID No 82	hsa-miR-513a-5p	UUCACAGGGAGGUGUCAU
Seq ID No 83	hsa-miR-3653-3p	CUAAGAAGUUGACUGAAG
Seq ID No 84	hsa-miR-4299	GCUGGUGACAUGAGAGGC
Seq ID No 85	hsa-miR-652-3p	AAUGGCGCCACUAGGGUUGUG

图1

Seq ID No 86	hsa-let-7i-5p	UGAGGUAGUAGUUUGUGCUGUU
Seq ID No 87	hsa-miR-16-5p	UAGCAGCACGUAAAUAUUGGCG
Seq ID No 88	hsa-miR-30d-5p	UGUAAACAUCCCCGACUGGAAG
Seq ID No 89	hsa-miR-326	CCUCUGGGCCCUUCCUCCAG
Seq ID No 90	hsa-miR-378a-5p	CUCCUGACUCCAGGUCCUGUGU
Seq ID No 91	hsa-miR-629-5p	UGGGUUUACGUUGGGAGAACU
Seq ID No 92	hsa-miR-6749-5p	UCGGGCCUGGGGUUGGGGGAGC
Seq ID No 93	hsa-miR-8069	GGAUGGUUGGGGGCGGUCGGCGU
Seq ID No 94	hsa-miR-874-3p	CUGCCCUGGCCCGAGGGACCGA
Seq ID No 95	hsa-miR-93-5p	CAAAGUGCUGUUCGUGCAGGUAG
Seq ID No 96	hsa-miR-331-3p	GCCCCUGGGCCUAUCCUAGAA
Seq ID No 97	hsa-miR-21-3p	CAACACCAGUCGAUGGGCUGU
Seq ID No 98	hsa-miR-3613-3p	ACAAAAAAAAAAGCCCAACCCUUC
Seq ID No 99	hsa-miR-3614-5p	CCACUUGGAUCUGAAGGCUGCCC
Seq ID No 100	hsa-miR-4746-3p	AGCGGUGCUCUCCUGCGGGCCGA
Seq ID No 101	hsa-miR-485-3p	GUCAUACACGGCUCUCCUCUCU
Seq ID No 102	hsa-miR-6507-3p	CAAAGUCCUCCUAUUUUUCCC
Seq ID No 103	hsa-miR-92b-3p	UAUUGCACUCGUCCCGGCCUCC
Seq ID No 104	hsa-miR-942-5p	UCUUCUCUGUUUUGGCCAUGUG
Seq ID No 105	hsa-miR-4306	UGGAGAGAAAGGCAGUA
Seq ID No 106	hsa-miR-532-5p	CAUGCCUUGAGUGUAGGACCGU
Seq ID No 107	hsa-miR-18a-5p	UAAGGUGCAUCUAGUGCAGAUAG

图1

Seq ID	miRNA	中位数组1	中位数组2	stdv 组1	stdv 组2	倍数变化	log(2)倍数变化	WMMW检验原始p值	WMMW检验调整p值	t-检验原始p值	t-检验调整p值	AUC	调控方向
Seq ID No 1	hsa-miR-1275	15.87	16.55	5.44	6.84	0.95	-0.08	0.00	0.00	0.01	0.01	0.05	0.56 下调
Seq ID No 2	hsa-miR-150-5p	5990.60	5990.60	2898.61	3437.48	1.00	0.00	0.00	0.85	0.92	0.50	0.74	0.50 -
Seq ID No 3	hsa-miR-151a-3p	311.08	157.56	169.35	127.78	1.21	0.27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36 上调
Seq ID No 4	hsa-miR-199b-5p	18.71	15.31	12.74	9.22	1.22	0.29	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.43 上调
Seq ID No 5	hsa-miR-4516	381.41	329.49	192.31	161.87	1.16	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.37 上调
Seq ID No 6	hsa-miR-140-3p	8168.51	7640.45	1962.13	2015.41	1.07	0.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.41 上调
Seq ID No 7	hsa-miR-142-3p	4472.02	3975.09	2718.86	2279.84	1.12	0.17	0.06	0.01	0.06	0.00	0.03	0.45 上调
Seq ID No 8	hsa-miR-145-5p	101.48	85.73	41.16	38.35	1.18	0.24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.37 上调
Seq ID No 9	hsa-miR-194-5p	810.26	687.20	390.96	292.66	1.18	0.24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.41 上调
Seq ID No 10	hsa-miR-197-3p	172.98	153.16	92.17	87.09	1.13	0.18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.40 上调
Seq ID No 11	hsa-miR-22-3p	6729.51	5990.60	1889.42	1689.67	1.12	0.17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.39 上调
Seq ID No 12	hsa-miR-29a-3p	630.28	603.38	304.87	248.94	1.04	0.06	0.00	0.01	0.07	0.01	0.06	0.46 上调
Seq ID No 13	hsa-miR-29c-5p	292.33	230.80	146.83	106.43	1.27	0.34	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.37 上调
Seq ID No 14	hsa-miR-361-5p	177.10	164.71	62.20	54.61	1.08	0.10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.41 上调
Seq ID No 15	hsa-miR-3651	60.60	54.23	30.75	26.72	1.12	0.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.43 上调
Seq ID No 16	hsa-miR-3656	60.60	64.77	37.34	32.41	0.84	-0.10	0.00	0.00	0.21	0.51	0.75	0.53 下调
Seq ID No 17	hsa-miR-4261	92.29	85.73	32.76	30.92	1.08	0.11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.41 上调
Seq ID No 18	hsa-miR-494-3p	168.77	156.77	582.80	373.93	1.08	0.11	0.00	0.02	0.09	0.10	0.30	0.46 上调
Seq ID No 19	hsa-miR-199a-5p	164.71	164.71	110.17	94.52	1.00	0.00	0.00	0.83	0.91	0.28	0.55	0.50 -
Seq ID No 20	hsa-miR-362-5p	260.86	254.26	89.40	62.05	1.03	0.00	0.00	0.03	0.11	0.00	0.01	0.46 上调
Seq ID No 21	hsa-miR-505-3p	64.77	57.31	28.98	21.61	1.13	0.18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.38 上调
Seq ID No 22	hsa-miR-625-5p	190.19	194.68	79.08	82.94	0.98	-0.03	0.00	0.84	0.80	0.37	0.63	0.51 下调
Seq ID No 23	hsa-miR-766-3p	61.56	58.86	27.00	23.30	1.08	0.11	0.00	0.00	0.03	0.00	0.03	0.45 上调
Seq ID No 24	hsa-let7a-5p	13343.29	15966.71	5106.02	6334.20	0.83	-0.26	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.59 下调
Seq ID No 25	hsa-miR-675-3p	7.76	7.52	1.62	1.25	1.03	0.05	0.00	0.01	0.07	0.01	0.05	0.46 上调
Seq ID No 26	hsa-miR-8465	9.58	8.93	4.16	6.49	1.07	0.10	0.00	0.00	0.01	0.63	0.93	0.44 上调
Seq ID No 27	hsa-miR-125a-5p	79.69	69.31	41.77	44.74	1.15	0.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.40 上调
Seq ID No 28	hsa-miR-125b-5p	217.18	236.52	261.43	236.91	0.92	-0.12	0.00	0.59	0.77	0.96	0.96	0.51 下调
Seq ID No 29	hsa-miR-1260a	172.98	172.98	145.59	151.12	1.00	0.00	0.00	0.33	0.56	0.32	0.56	0.48 -
Seq ID No 30	hsa-miR-144-5p	716.98	1047.47	1042.34	1315.52	0.68	-0.55	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58 下调
Seq ID No 31	hsa-miR-146a-5p	74.29	75.60	23.37	21.64	0.98	-0.03	0.00	0.01	0.06	0.02	0.10	0.55 下调
Seq ID No 32	hsa-miR-15b-5p	44665.11	53233.66	9337.92	10097.57	0.84	-0.25	0.00	0.00	0.02	0.00	0.03	0.55 下调
Seq ID No 33	hsa-miR-182-5p	142.48	138.94	81.74	77.65	1.03	0.04	0.00	0.97	0.99	0.74	0.88	0.50 上调
Seq ID No 34	hsa-miR-24-3p	810.26	810.26	211.73	170.82	1.00	0.00	0.00	0.34	0.36	0.21	0.46	0.48 -
Seq ID No 35	hsa-miR-29c-3p	842.99	778.07	396.54	358.19	1.08	0.12	0.00	0.01	0.07	0.02	0.10	0.46 上调
Seq ID No 36	hsa-miR-324-3p	1726.80	1539.35	753.41	643.40	1.12	0.17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.42 上调
Seq ID No 37	hsa-miR-342-5p	135.81	135.81	54.27	46.02	1.00	0.00	0.00	0.22	0.43	0.70	0.86	0.52 -
Seq ID No 38	hsa-miR-361-3p	469.61	471.69	220.56	190.43	1.04	0.05	0.00	0.02	0.08	0.00	0.03	0.46 上调
Seq ID No 39	hsa-miR-550a-3p	603.38	531.09	295.61	269.53	1.14	0.18	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.44 上调
Seq ID No 40	hsa-miR-584-5p	98.54	105.62	39.93	41.32	0.94	-0.09	0.00	0.18	0.38	0.28	0.54	0.52 下调
Seq ID No 41	hsa-miR-664a-3p	95.90	92.29	33.73	27.20	1.04	0.06	0.00	0.00	0.03	0.00	0.01	0.45 上调
Seq ID No 42	hsa-miR-320d	1397.95	1272.30	827.27	810.99	1.10	0.14	0.00	0.06	0.22	0.19	0.43	0.47 上调
Seq ID No 43	hsa-miR-365a-3p	129.88	121.92	55.57	46.72	1.07	0.09	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.43 上调
Seq ID No 44	hsa-miR-4266	219.76	185.80	123.64	92.11	1.18	0.24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.39 上调
Seq ID No 45	hsa-miR-505-5p	138.94	142.48	52.27	51.03	0.98	-0.04	0.00	0.10	0.26	0.20	0.44	0.53 下调
Seq ID No 46	hsa-miR-7-5p	131.38	140.71	71.01	60.30	0.93	-0.10	0.00	0.03	0.11	0.24	0.48	0.54 下调

图2

Seq ID	miRNA	中位 数组1	中位 数组2	stdv 组1	stdv 组2	倍数 变化	log(2) 倍数 变化	WWW 检验 原始p值	WWW 检验 调整p值	t-检验 原始p值	t-检验 调整p值	AUC	调控 方向
Seq ID No 1	hsa-miR-1275	15.56	16.55	5.43	6.94	0.940	-0.090	0.000	0.003	0.005	0.029	0.572	下调
Seq ID No 2	hsa-miR-150-5p	5646.28	5990.6	2206.4	3437.48	0.940	-0.090	0.191	0.374	0.012	0.061	0.525	下调
Seq ID No 16	hsa-miR-3656	59.61	64.77	29.25	32.41	0.920	-0.120	0.013	0.061	0.016	0.074	0.548	下调
Seq ID No 22	hsa-miR-625-5p	185.6	194.68	68.57	82.94	0.950	-0.070	0.072	0.200	0.021	0.089	0.535	下调
Seq ID No 47	hsa-miR-10a-5p	21.51	21.72	9.39	9.9	0.990	-0.010	0.630	0.778	0.419	0.630	0.509	下调
Seq ID No 51	hsa-miR-4728-5p	9.58	10.06	4.34	8.14	0.950	-0.070	0.054	0.165	0.041	0.143	0.537	下调
Seq ID No 52	hsa-miR-5189-3p	20.07	21.4	12.76	12.05	0.940	-0.090	0.341	0.537	0.720	0.846	0.518	下调
Seq ID No 57	hsa-miR-574-3p	76.9	78.29	23.37	30.71	0.980	-0.030	0.760	0.866	0.214	0.428	0.505	下调
Seq ID No 24	hsa-let-7a-5p	13343.29	15986.71	5000.8	6334.2	0.830	-0.260	0.036	0.000	0.000	0.031	0.589	下调
Seq ID No 28	hsa-miR-125b-5p	214.6	236.52	257.4	236.91	0.910	-0.140	0.476	0.652	0.766	0.874	0.514	下调
Seq ID No 30	hsa-miR-144-5p	778.07	1047.47	1081	1315.52	0.740	-0.430	0.003	0.022	0.000	0.003	0.557	下调
Seq ID No 32	hsa-miR-15b-5p	44665.11	53233.66	9048.2	10097.6	0.840	-0.250	0.029	0.108	0.048	0.160	0.540	下调
Seq ID No 37	hsa-miR-342-5p	132.87	135.81	40.37	46.02	0.980	-0.030	0.065	0.187	0.018	0.081	0.536	下调
Seq ID No 40	hsa-miR-584-5p	98.61	105.62	36.71	41.32	0.930	-0.100	0.096	0.239	0.078	0.225	0.532	下调
Seq ID No 45	hsa-miR-505-5p	135.81	142.48	38.64	51.03	0.950	-0.070	0.009	0.045	0.000	0.003	0.551	下调
Seq ID No 46	hsa-miR-7-5p	135.81	140.71	67.98	60.3	0.970	-0.050	0.587	0.740	0.626	0.784	0.511	下调
Seq ID No 61	hsa-miR-139-3p	7.21	7.52	1.36	1.79	0.960	-0.060	0.001	0.013	0.671	0.001	0.562	下调
Seq ID No 63	hsa-miR-4465	13.86	15.56	5.15	9.07	0.890	-0.170	0.001	0.074	0.000	0.031	0.603	下调
Seq ID No 66	hsa-miR-99a-5p	39.22	40.21	21.75	19.21	0.980	-0.040	0.426	0.609	0.986	0.993	0.515	下调
Seq ID No 67	hsa-miR-30e-5p	471.89	489.61	145.31	147.79	0.980	-0.050	0.217	0.407	0.589	0.759	0.524	下调
Seq ID No 68	hsa-miR-3162-5p	36.82	38.24	11.18	12.61	0.980	-0.050	0.011	0.053	0.005	0.032	0.549	下调
Seq ID No 69	hsa-miR-320a	616.83	630.28	296.19	366.13	0.980	-0.030	0.353	0.550	0.068	0.207	0.518	下调

图3

Seq ID	miRNA	中位 数组1	中位 数组2	stdv 组1	stdv 组2	倍数 变化	log ₂ (2) 倍变化	WAW检验 原始p值	WAW检验 调整p值	t-检验 原始p值	t-检验 调整p值	AUC	调控 方向
Seq ID No 1	hsa-miR-1275	14.91	15.55	5.06	6.84	0.900	-0.150	0.004	0.004	0.004	0.004	0.068	下调
Seq ID No 2	hsa-miR-150-5p	5646.28	5690.8	2689.84	3437.48	0.940	-0.060	0.316	0.316	0.896	0.123	0.478	下调
Seq ID No 3	hsa-miR-151a-3p	354.11	257.56	128.25	127.78	1.370	0.460	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	上调
Seq ID No 4	hsa-miR-199b-5p	20.08	15.31	14.85	9.22	1.310	0.390	0.000	0.000	0.021	0.001	0.021	上调
Seq ID No 5	hsa-miR-4519	381.41	329.48	187.3	131.57	1.180	0.210	0.000	0.000	0.000	0.000	0.009	上调
Seq ID No 6	hsa-miR-145-5p	101.48	88.73	39.78	38.39	1.180	0.240	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005	上调
Seq ID No 9	hsa-miR-164-5p	878.14	677.2	379.82	282.65	1.280	0.350	0.000	0.000	0.003	0.000	0.010	上调
Seq ID No 10	hsa-miR-197-3p	181.25	153.16	93.38	87.69	1.180	0.240	0.000	0.000	0.006	0.005	0.082	上调
Seq ID No 11	hsa-miR-22-3p	6726.51	5990.8	2017.69	1889.57	1.120	0.170	0.000	0.000	0.003	0.000	0.005	上调
Seq ID No 13	hsa-miR-29c-5p	319.94	230.8	126.8	106.43	1.390	0.470	0.000	0.000	0.000	0.000	0.008	上调
Seq ID No 15	hsa-miR-3651	57.77	54.23	21.66	26.72	1.070	0.090	0.068	0.068	0.561	0.839	0.438	上调
Seq ID No 17	hsa-miR-4281	96.79	85.73	35.47	30.52	1.130	0.180	0.001	0.001	0.017	0.004	0.071	上调
Seq ID No 19	hsa-miR-169a-5p	182.68	164.71	112.43	94.52	0.980	-0.020	0.424	0.424	0.752	0.284	0.684	下调
Seq ID No 20	hsa-miR-362-5p	287.22	254.26	96.4	82.05	1.050	0.070	0.000	0.000	0.377	0.076	0.369	上调
Seq ID No 21	hsa-miR-505-3p	71.17	57.31	22.58	21.61	1.240	0.310	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	上调
Seq ID No 23	hsa-miR-768-3p	94.23	56.86	23.58	23.3	1.130	0.180	0.048	0.048	0.286	0.130	0.487	上调
Seq ID No 24	hsa-let-7a-5p	11942.3	15965.71	5237.39	6334.2	0.750	-0.420	0.000	0.000	0.012	0.000	0.005	下调
Seq ID No 27	hsa-miR-125a-5p	80.57	69.31	45.26	44.74	1.310	0.390	0.001	0.001	0.017	0.013	0.130	上调
Seq ID No 28	hsa-miR-125b-5p	197.08	235.52	245.37	236.61	0.830	-0.260	0.418	0.418	0.748	0.694	0.892	下调
Seq ID No 32	hsa-miR-15b-5p	44595.11	53233.86	8605.46	10097.57	0.840	-0.250	0.138	0.138	0.485	0.224	0.632	下调
Seq ID No 41	hsa-miR-364a-3p	97.68	92.29	30.32	27.2	1.090	0.080	0.103	0.103	0.404	0.097	0.411	上调
Seq ID No 42	hsa-miR-320d	1486.3	1272.3	820.81	810.88	1.150	0.200	0.190	0.190	0.538	0.309	0.701	上调
Seq ID No 43	hsa-miR-365a-3p	132.87	121.92	44.88	46.72	1.090	0.120	0.020	0.020	0.184	0.053	0.308	上调
Seq ID No 44	hsa-miR-4285	248.35	185.6	102.9	92.11	1.340	0.420	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003	上调
Seq ID No 45	hsa-miR-505-5p	126.88	142.48	40	51.03	0.910	-0.130	0.057	0.057	0.295	0.030	0.225	下调
Seq ID No 48	hsa-miR-7-5p	127.05	140.71	72.62	60.3	0.900	-0.150	0.404	0.404	0.501	0.501	0.815	下调
Seq ID No 49	hsa-miR-186-5p	578.24	430.03	239.13	203.14	1.340	0.430	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	上调
Seq ID No 55	hsa-miR-769-5p	16.8	14.4	4.59	3.6	1.170	0.220	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	上调
Seq ID No 61	hsa-miR-139-3p	6.93	7.52	1.17	1.79	0.920	-0.120	0.000	0.000	0.003	0.000	0.000	下调
Seq ID No 63	hsa-miR-4485	13	15.56	6.45	9.07	0.840	-0.260	0.001	0.001	0.032	0.003	0.055	下调
Seq ID No 68	hsa-miR-3152-5p	38.97	38.24	9.59	12.61	1.020	0.030	0.862	0.862	0.952	0.242	0.648	上调
Seq ID No 72	hsa-miR-423-5p	554.25	531.08	235.75	298.78	1.040	0.060	0.563	0.563	0.857	0.889	0.952	上调
Seq ID No 74	hsa-let-7c-3p	11.28	9.27	4.44	3.6	1.220	0.280	0.000	0.000	0.003	0.001	0.027	上调
Seq ID No 75	hsa-miR-1202	24.5	22.41	8.67	6.13	1.090	0.130	0.000	0.000	0.003	0.007	0.059	上调
Seq ID No 78	hsa-miR-1248	14.58	11.43	49.79	53.44	1.280	0.350	0.000	0.000	0.002	0.225	0.632	上调
Seq ID No 77	hsa-miR-210-3p	348.84	359.38	128.12	125.39	0.970	-0.040	0.812	0.812	0.945	0.904	0.849	下调
Seq ID No 78	hsa-miR-308a-5p	56.38	47.06	33.44	32.1	1.200	0.260	0.001	0.001	0.022	0.004	0.071	上调
Seq ID No 79	hsa-miR-338-3p	51.49	41.81	30.24	18.34	1.230	0.300	0.000	0.000	0.001	0.000	0.004	上调
Seq ID No 80	hsa-miR-3640-5p	6.47	9.72	1.71	2.73	0.970	-0.040	0.042	0.042	0.248	0.001	0.024	上调
Seq ID No 81	hsa-miR-4672	18.15	19.98	4.35	5.12	0.920	-0.120	0.000	0.000	0.007	0.000	0.005	下调
Seq ID No 82	hsa-miR-513a-5p	7.31	7.56	3.17	9.63	0.970	-0.050	0.324	0.324	0.570	0.303	0.693	下调
Seq ID No 83	hsa-miR-2653-3p	58.65	55.07	38.42	48.45	1.090	0.090	0.717	0.717	0.915	0.845	0.873	上调
Seq ID No 84	hsa-miR-4289	170.88	185.8	60.36	93.95	0.920	-0.120	0.039	0.039	0.232	0.001	0.021	下调
Seq ID No 85	hsa-miR-852-3p	1027.54	1057.4	205.81	248.81	0.990	-0.050	0.020	0.020	0.185	0.006	0.088	下调
Seq ID No 88	hsa-let-7f-5p	5646.28	5690.8	2038.26	2227.43	0.940	-0.060	0.019	0.019	0.182	0.019	0.170	下调
Seq ID No 87	hsa-miR-16-5p	26273.69	32357.83	8755.95	10013.45	0.810	-0.300	0.000	0.000	0.001	0.000	0.001	上调
Seq ID No 88	hsa-miR-306-5p	1796.63	1272.3	1289.62	933.71	1.390	0.470	0.000	0.000	0.004	0.001	0.023	上调
Seq ID No 89	hsa-miR-325	46.14	39.97	23.07	21.6	1.180	0.240	0.000	0.000	0.010	0.002	0.049	上调
Seq ID No 90	hsa-miR-378a-5p	74.94	52.58	30.71	28.78	1.430	0.510	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002	上调
Seq ID No 91	hsa-miR-929-5p	70.55	78.25	19.08	22.79	0.930	-0.110	0.021	0.021	0.187	0.003	0.063	下调
Seq ID No 92	hsa-miR-3749-5p	46.42	42.34	31.38	23.76	1.170	0.220	0.000	0.000	0.003	0.004	0.085	上调
Seq ID No 93	hsa-miR-4089	373.7	3469.86	1475.6	2193.05	1.070	0.090	0.710	0.710	0.912	0.837	0.867	上调
Seq ID No 94	hsa-miR-874-3p	15.59	16.13	2.83	3.65	0.980	-0.050	0.050	0.050	0.271	0.037	0.252	上调
Seq ID No 95	hsa-miR-93-5p	1726.8	2148.58	657.97	903.69	0.890	-0.320	0.000	0.000	0.002	0.000	0.009	下调
Seq ID No 95	hsa-miR-331-3p	5960.8	4737.26	2119.06	1978.78	1.280	0.340	0.000	0.000	0.003	0.000	0.009	上调

图4

Seq ID	miRNA	中位 数组1	中位 数组2	stdv 组1	stdv 组2	倍数 变化	log ₁₀ 倍 数变化	WWF检验 原始p值	WWF检验 调整p值	t-检验 原始p值	t-检验 调整p值	AUC	调控 方向
Seq ID No 2	hsa-miR-150-5p	5646.28	5646.28	2206.41	2686.84	1.000	0.000	0.771	0.980	0.830	0.994	0.994	0.489
Seq ID No 3	hsa-miR-151a-3p	311.08	354.11	175.18	128.25	0.880	-0.190	0.138	0.930	0.593	0.994	0.994	0.555 下调
Seq ID No 8	hsa-miR-145-5p	99.54	101.48	39.91	39.78	0.880	-0.030	0.117	0.930	0.190	0.994	0.994	0.558 下调
Seq ID No 11	hsa-miR-22-3p	6729.51	6729.51	1870.34	2017.89	1.000	0.000	0.556	0.962	0.488	0.994	0.994	0.522
Seq ID No 17	hsa-miR-4281	88.82	96.79	26.32	35.47	0.920	-0.120	0.034	0.930	0.036	0.994	0.994	0.579 下调
Seq ID No 37	hsa-miR-342-5p	132.87	129.88	40.37	52.55	1.020	0.030	0.296	0.944	0.633	0.994	0.994	0.461 上调
Seq ID No 42	hsa-miR-320d	1364.81	1466.3	734.15	820.91	0.930	-0.100	0.279	0.944	0.235	0.994	0.994	0.540 下调
Seq ID No 45	hsa-miR-505-5p	135.81	129.88	38.64	40	1.050	0.060	0.705	0.969	0.913	0.994	0.994	0.486 上调
Seq ID No 60	hsa-miR-451a	100826.63	100826.63	1659.13	0	1.000	0.000	0.673	0.969	0.318	0.994	0.994	0.501
Seq ID No 70	hsa-miR-363-3p	4209	3976.09	1328.28	1442.7	1.060	0.080	0.489	0.959	0.804	0.994	0.994	0.474 上调
Seq ID No 76	hsa-miR-1246	12.25	14.58	77.53	49.79	0.840	-0.250	0.006	0.930	0.692	0.994	0.994	0.602 下调
Seq ID No 77	hsa-miR-210-3p	370.33	348.84	149.18	128.12	1.060	0.090	0.984	0.999	0.943	0.994	0.994	0.500 上调
Seq ID No 84	hsa-miR-4299	177.1	170.88	81.68	60.38	1.040	0.050	0.321	0.945	0.096	0.994	0.994	0.463 上调
Seq ID No 88	hsa-miR-30d-5p	1766.63	1766.63	1240.17	1289.62	1.000	0.000	0.356	0.945	0.460	0.994	0.994	0.534
Seq ID No 93	hsa-miR-8069	3737.7	3737.7	1525.14	1473.6	1.000	0.000	0.773	0.980	0.887	0.994	0.994	0.511
Seq ID No 97	hsa-miR-21-3p	13.86	15.73	5.94	6.28	0.880	-0.180	0.059	0.930	0.077	0.994	0.994	0.570 下调
Seq ID No 98	hsa-miR-3613-3p	7.63	7.32	1.35	2.93	1.040	0.060	0.015	0.930	0.949	0.994	0.994	0.410 上调
Seq ID No 99	hsa-miR-3614-5p	8.87	8.99	1.61	2.34	0.890	-0.020	0.469	0.959	0.215	0.994	0.994	0.527 下调
Seq ID No 100	hsa-miR-4746-3p	8.52	8.44	1.51	1.79	1.010	0.010	0.820	0.980	0.866	0.994	0.994	0.508 上调
Seq ID No 101	hsa-miR-485-3p	11.64	13.56	11.53	9.98	0.860	-0.220	0.107	0.930	0.434	0.994	0.994	0.560 下调
Seq ID No 102	hsa-miR-6507-3p	7.86	7.88	1.6	2.72	1.020	0.030	0.323	0.945	0.858	0.994	0.994	0.463 上调
Seq ID No 103	hsa-miR-92b-3p	9.08	9.25	1.83	1.66	0.980	-0.030	0.814	0.980	0.891	0.994	0.994	0.509 下调
Seq ID No 104	hsa-miR-942-5p	69.31	68.1	32.47	22.44	1.020	0.030	0.938	0.994	0.275	0.994	0.994	0.497 上调
Seq ID No 105	hsa-miR-4306	13343.29	13343.29	3316.11	2936.11	1.000	0.000	0.223	0.930	0.342	0.994	0.994	0.544
Seq ID No 106	hsa-miR-532-5p	194.68	181.25	42.94	46.71	1.070	0.100	0.063	0.930	0.101	0.994	0.994	0.431 上调

图5

集 比较	准确性	灵敏度	特异性	AUC	miRNA名称	Seq ID No.
1 帕金森症 vs对照	0.66	0.80	0.64	0.80	hsa-let-7d-3p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-1202,hsa-miR-1246,hsa-miR-1275,hsa-miR-139-3p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-151a-3p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-16-5p,hsa-miR-186-5p,hsa-miR-197-3p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-210-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-29c-5p,hsa-miR-30a-5p,hsa-miR-30d-5p,hsa-miR-326,hsa-miR-338-3p,hsa-miR-378a-5p,hsa-miR-3940-5p,hsa-miR-4281,hsa-miR-4286,hsa-miR-4465,hsa-miR-4516,hsa-miR-4672,hsa-miR-513a-5p,hsa-miR-629-5p,hsa-miR-6749-5p,hsa-miR-769-5p,hsa-miR-8069,hsa-miR-874-3p	Seq ID No 74, Seq ID No 86, Seq ID No 75, Seq ID No 76, Seq ID No 1, Seq ID No 61, Seq ID No 8, Seq ID No 2, Seq ID No 3, Seq ID No 32, Seq ID No 87, Seq ID No 48, Seq ID No 10, Seq ID No 4, Seq ID No 77, Seq ID No 11, Seq ID No 13, Seq ID No 78, Seq ID No 88, Seq ID No 89, Seq ID No 79, Seq ID No 90, Seq ID No 80, Seq ID No 17, Seq ID No 44, Seq ID No 63, Seq ID No 5, Seq ID No 81, Seq ID No 82, Seq ID No 91, Seq ID No 92, Seq ID No 56, Seq ID No 93, Seq ID No 94
2 帕金森症 vs对照	0.77	0.62	0.79	0.80	hsa-let-7a-5p,hsa-let-7f-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-151a-3p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-197-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-29c-5p,hsa-miR-30d-5p,hsa-miR-3162-5p,hsa-miR-3651,hsa-miR-3653-3p,hsa-miR-423-5p,hsa-miR-4281,hsa-miR-4286,hsa-miR-4299,hsa-miR-505-3p,hsa-miR-652-3p,hsa-miR-7-5p,hsa-miR-93-5p	Seq ID No 24, Seq ID No 86, Seq ID No 27, Seq ID No 8, Seq ID No 2, Seq ID No 3, Seq ID No 32, Seq ID No 10, Seq ID No 11, Seq ID No 13, Seq ID No 88, Seq ID No 68, Seq ID No 15, Seq ID No 83, Seq ID No 72, Seq ID No 17, Seq ID No 44, Seq ID No 84, Seq ID No 21, Seq ID No 85, Seq ID No 46, Seq ID No 95
3 帕金森症 vs对照	0.70	0.61	0.71	0.75	hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-197-3p,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-29c-5p,hsa-miR-320d,hsa-miR-331-3p,hsa-miR-362-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-4286,hsa-miR-505-3p,hsa-miR-505-5p,hsa-miR-664a-3p,hsa-miR-7-5p,hsa-miR-766-3p	Seq ID No 28, Seq ID No 8, Seq ID No 9, Seq ID No 10, Seq ID No 19, Seq ID No 13, Seq ID No 42, Seq ID No 96, Seq ID No 20, Seq ID No 43, Seq ID No 44, Seq ID No 21, Seq ID No 45, Seq ID No 41, Seq ID No 46, Seq ID No 23

图6

集 比较	准确性	灵敏度	特异性	AUC	miRNA名称	Seq ID No.
4 PDvs对照	0.69	0.65	0.73	0.73	hsa-del-7a-5p,hsa-miR-10a-5p,hsa-miR-1275,hsa-miR-139-3p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-151a-3p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-186-5p,hsa-miR-193a-5p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-23a-3p,hsa-miR-29c-3p,hsa-miR-29c-5p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-4465,hsa-miR-4516,hsa-miR-4728-5p,hsa-miR-5189-3p,hsa-miR-542-5p,hsa-miR-6124,hsa-miR-6785-3p,hsa-miR-6803-3p,hsa-miR-6812-3p,hsa-miR-744-5p,hsa-miR-769-5p,hsa-miR-8485,hsa-miR-99a-5p	Seq ID No 24, Seq ID No 47, Seq ID No 1, Seq ID No 61, Seq ID No 2, Seq ID No 3, Seq ID No 32, Seq ID No 48, Seq ID No 49, Seq ID No 4, Seq ID No 11, Seq ID No 62, Seq ID No 35, Seq ID No 13, Seq ID No 50, Seq ID No 63, Seq ID No 5, Seq ID No 51, Seq ID No 52, Seq ID No 53, Seq ID No 64, Seq ID No 25, Seq ID No 54, Seq ID No 55, Seq ID No 65, Seq ID No 56, Seq ID No 26, Seq ID No 66
5 PDvs对照	0.67	0.70	0.65	0.73	hsa-miR-1225-5p,hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-144-5p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-151a-3p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-182-5p,hsa-miR-197-3p,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-29a-3p,hsa-miR-29c-3p,hsa-miR-29c-5p,hsa-miR-30c-5p,hsa-miR-30e-5p,hsa-miR-3162-5p,hsa-miR-320a,hsa-miR-342-5p,hsa-miR-361-3p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-3656,hsa-miR-378a-3p,hsa-miR-423-5p,hsa-miR-4281,hsa-miR-4286,hsa-miR-451a,hsa-miR-494-3p,hsa-miR-505-3p,hsa-miR-532-3p,hsa-miR-550a-3p,hsa-miR-584-5p,hsa-miR-625-5p,hsa-miR-7-5p,hsa-miR-766-3p	Seq ID No 58, Seq ID No 27, Seq ID No 28, Seq ID No 7, Seq ID No 30, Seq ID No 8, Seq ID No 31, Seq ID No 2, Seq ID No 3, Seq ID No 32, Seq ID No 33, Seq ID No 10, Seq ID No 19, Seq ID No 11, Seq ID No 34, Seq ID No 12, Seq ID No 35, Seq ID No 13, Seq ID No 59, Seq ID No 67, Seq ID No 68, Seq ID No 69, Seq ID No 37, Seq ID No 38, Seq ID No 70, Seq ID No 16, Seq ID No 71, Seq ID No 72, Seq ID No 17, Seq ID No 44, Seq ID No 60, Seq ID No 18, Seq ID No 21, Seq ID No 73, Seq ID No 39, Seq ID No 40, Seq ID No 22, Seq ID No 46, Seq ID No 23
6 PDvs对照	0.64	0.68	0.61	0.69	hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-197-3p,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-29c-5p,hsa-miR-320c,hsa-miR-362-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-4286,hsa-miR-505-3p,hsa-miR-505-5p,hsa-miR-574-3p,hsa-miR-625-5p,hsa-miR-664a-3p,hsa-miR-7-5p,hsa-miR-766-3p	Seq ID No 28, Seq ID No 8, Seq ID No 9, Seq ID No 10, Seq ID No 19, Seq ID No 13, Seq ID No 42, Seq ID No 20, Seq ID No 43, Seq ID No 44, Seq ID No 21, Seq ID No 45, Seq ID No 57, Seq ID No 22, Seq ID No 41, Seq ID No 46, Seq ID No 23

图6

集	比较	准确性	灵敏度	特异性	AUC	miRNA名称	Seq ID No.
7	PDvs 帕金森症	0.61	0.60	0.61	0.62	hsa-miR-145-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-151a-3p,hsa-miR-210-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-342-5p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-4281,hsa-miR-4299,hsa-miR-4306,hsa-miR-451a	Seq ID No 8, Seq ID No 2, Seq ID No 3, Seq ID No 77, Seq ID No 11, Seq ID No 37, Seq ID No 70, Seq ID No 17, Seq ID No 84, Seq ID No 105, Seq ID No 60
8	PDvs 帕金森症	0.58	0.59	0.53	0.61	hsa-miR-1246,hsa-miR-21-3p,hsa-miR-30d-5p,hsa-miR-3613-3p,hsa-miR-3614-5p,hsa-miR-363-3p,hsa-miR-4299,hsa-miR-4746-3p,hsa-miR-485-3p,hsa-miR-532-5p,hsa-miR-6507-3p,hsa-miR-8069,hsa-miR-92b-3p,hsa-miR-942-5p	Seq ID No 76, Seq ID No 97, Seq ID No 88, Seq ID No 98, Seq ID No 99, Seq ID No 70, Seq ID No 84, Seq ID No 100, Seq ID No 101, Seq ID No 106, Seq ID No 102, Seq ID No 93, Seq ID No 103, Seq ID No 104
9	PDvs 帕金森症	0.57	0.57	0.55	0.58	hsa-miR-320d,hsa-miR-505-5p	Seq ID No 42, Seq ID No 45
10	PSvs对照	0.69	0.71	0.66	0.74	hsa-let-7a-5p,hsa-miR-1275,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-151a-3p,hsa-miR-199b-5p,hsa-miR-4516,hsa-miR-6785-3p,hsa-miR-8485	Seq ID No 24, Seq ID No 1, Seq ID No 2, Seq ID No 3, Seq ID No 4, Seq ID No 5, Seq ID No 25, Seq ID No 26
11	PSvs对照	0.66	0.71	0.61	0.72	hsa-miR-125a-5p,hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-1260a,hsa-miR-140-3p,hsa-miR-142-3p,hsa-miR-144-5p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-146a-5p,hsa-miR-150-5p,hsa-miR-151a-3p,hsa-miR-15b-5p,hsa-miR-182-5p,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-197-3p,hsa-miR-22-3p,hsa-miR-24-3p,hsa-miR-29a-3p,hsa-miR-29c-3p,hsa-miR-29c-5p,hsa-miR-324-3p,hsa-miR-342-5p,hsa-miR-361-3p,hsa-miR-361-5p,hsa-miR-3651,hsa-miR-3656,hsa-miR-4281,hsa-miR-494-3p,hsa-miR-550a-3p,hsa-miR-584-5p,hsa-miR-664a-3p	Seq ID No 27, Seq ID No 28, Seq ID No 29, Seq ID No 6, Seq ID No 7, Seq ID No 30, Seq ID No 8, Seq ID No 31, Seq ID No 2, Seq ID No 3, Seq ID No 32, Seq ID No 33, Seq ID No 9, Seq ID No 10, Seq ID No 11, Seq ID No 34, Seq ID No 12, Seq ID No 35, Seq ID No 13, Seq ID No 36, Seq ID No 37, Seq ID No 38, Seq ID No 14, Seq ID No 15, Seq ID No 16, Seq ID No 17, Seq ID No 18, Seq ID No 39, Seq ID No 40, Seq ID No 41
12	PSvs对照	0.63	0.61	0.65	0.69	hsa-miR-125b-5p,hsa-miR-145-5p,hsa-miR-194-5p,hsa-miR-197-3p,hsa-miR-199a-5p,hsa-miR-29c-5p,hsa-miR-320d,hsa-miR-362-5p,hsa-miR-365a-3p,hsa-miR-4286,hsa-miR-505-3p,hsa-miR-505-5p,hsa-miR-625-5p,hsa-miR-664a-3p,hsa-miR-7-5p,hsa-miR-766-3p	Seq ID No 28, Seq ID No 8, Seq ID No 9, Seq ID No 10, Seq ID No 19, Seq ID No 13, Seq ID No 42, Seq ID No 20, Seq ID No 43, Seq ID No 44, Seq ID No 21, Seq ID No 45, Seq ID No 22, Seq ID No 41, Seq ID No 46, Seq ID No 23

图6

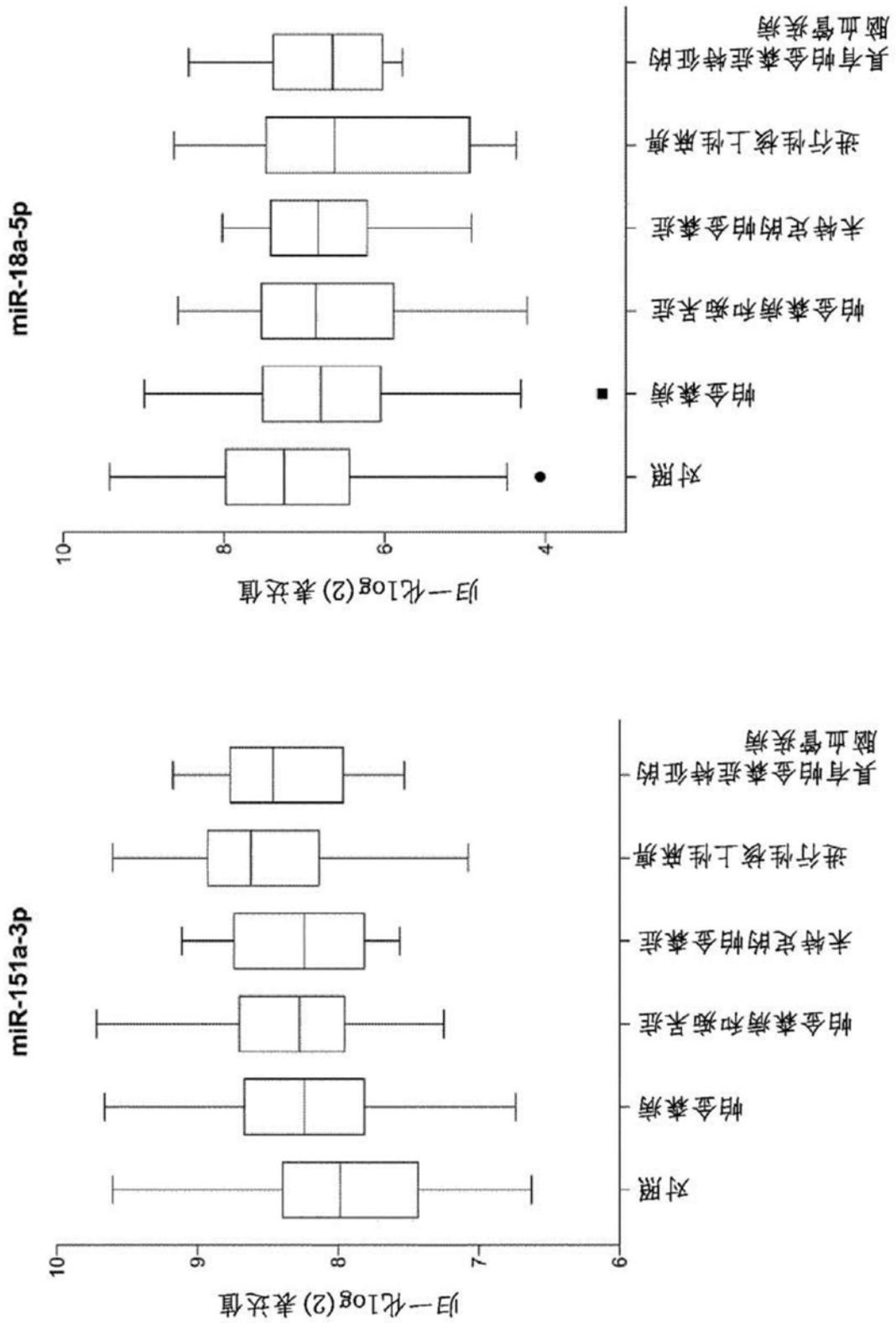


图7