

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un método para diagnosticar a un sujeto que tiene un síntoma de la enfermedad de Alzheimer, el método comprende
 - (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida del sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies ptau y A β y cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT217/T217 y un valor de A β 42/40; y
 - (b) diagnosticar que el sujeto tiene demencia frontotemporal (FTD) o en un riesgo aumentado de FTD cuando un aumento en el valor de pT217/T217 y un valor de A β 42/40 normal se detecta en relación con un valor de pT217/T217 y un valor de A β 42/40 en una población de control sana.
2. El método de la reivindicación 1, que comprende además determinar un valor compuesto de pT217/T217 x A β 42/40, en donde un valor compuesto aumentado en relación con un control sano indica que el sujeto tiene una FTD o un riesgo aumentado de FTD.
3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde se diagnostica al sujeto como un portador de la mutación *MAPT* R406W.
4. Un método para diagnosticar a un sujeto que tiene un síntoma de la enfermedad de Alzheimer, el método comprende
 - (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida del sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y A β y cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT217/T217 y un valor de A β 42/40; y
 - (b) diagnosticar que el sujeto tiene demencia frontotemporal (FTD) o en un riesgo aumentado de FTD cuando una disminución del valor de

pT217/T217 y un aumento en el valor de A β 42/40 se detecta en relación con un valor de pT217/T217 y un valor de A β 42/40 en una población con enfermedad de Alzheimer.

5. El método de la reivindicación 4, que comprende además determinar un valor compuesto de pT217/T217 x A β 42/40, en donde un mayor valor compuesto en relación con una población con enfermedad de Alzheimer indica que el sujeto tiene FTD o en un riesgo aumentado de FTD.

6. El método de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde se diagnostica al sujeto como un portador de la mutación *MAPT* R406W.

7. Un método para diagnosticar a un sujeto que tiene un síntoma de la enfermedad de Alzheimer, el método comprende

(a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida del sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT181/T181; y

(b) diagnosticar que el sujeto tiene demencia frontotemporal (FTD) esporádica o en un riesgo aumentado de FTD esporádica cuando se detecta una disminución en el valor de pT181/T181 en relación con un valor de pT181/T181 en una población de control sana.

8. Un método para diagnosticar a un sujeto que tiene un síntoma de la enfermedad de Alzheimer, el método comprende

(a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida del sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT181/T181; y

(b) diagnosticar que el sujeto tiene demencia frontotemporal (FTD) esporádica o en un riesgo aumentado de FTD esporádica cuando se

detecta una disminución en el valor de pT181/T181 en relación con un valor de pT181/T181 en una población con enfermedad de Alzheimer.

9. Un método para discriminar una tauopatía *MAPT* R406W, el método comprende (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y A β ; y
(b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT217/T217 y un valor de A β 42/40, en donde un aumento en el valor de pT217/T217 y un valor de A β 42/40 normal discrimina una tauopatía *MAPT* R406W de un estado sano.
10. Un método para discriminar una tauopatía *MAPT* R406W, el método comprende (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y A β ; y
(b) cuantificar, en la muestra procesada, el valor de pT217/T217 y un valor de A β 42/40, en donde una disminución del valor de pT217/T217 y un aumento del valor de A β 42/40 discrimina una tauopatía *MAPT* R406W de la enfermedad de Alzheimer.
11. Un método para discriminar una tauopatía *MAPT* R406W, el método comprende (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y A β ; y
(b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor compuesto de pT217/T217 x A β 42/40, en donde el valor de pT217/T217 x A β 42/40 discrimina una tauopatía *MAPT* R406W de la enfermedad de Alzheimer, tauopatía 4R y un estado sano.

12. El método de la reivindicación 11, en donde un valor aumentado de $pT217/T217 \times A\beta 42/40$ cuantificado en la etapa (b) en relación con un valor de $pT217/T217 \times A\beta 42/40$ en una población de control sana discrimina una tauopatía *MAPT* R406W de un estado sano.

13. El método de la reivindicación 11, en donde un valor aumentado de $pT217/T217 \times A\beta 42/40$ cuantificado en la etapa (b) en relación con un valor de $pT217/T217 \times A\beta 42/40$ en una población con enfermedad de Alzheimer discrimina una tauopatía *MAPT* R406W de AD.

14. El método de la reivindicación 11, en donde un valor aumentado de $pT217/T217 \times A\beta 42/40$ cuantificado en la etapa (b) en relación con un valor de $pT217/T217 \times A\beta 42/40$ en una población de tauopatía 4R discrimina una tauopatía *MAPT* R406W de una tauopatía 4R.

15. Un método para discriminar una demencia frontotemporal (FTD) esporádica, el método comprende
(a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau; y (b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor de $pT181/T181$, en donde el valor de $pT181/T181$ discrimina una FTD esporádica de enfermedad de Alzheimer, tauopatías FTD no esporádicas y un estado sano.

16. El método de la reivindicación 15, en donde un valor de $pT181/T181$ disminuido cuantificado en la etapa (b) en relación con un valor de $pT181/T181$ en una población con enfermedad de Alzheimer discrimina una FTD esporádica de la enfermedad de Alzheimer.

17. El método de la reivindicación 15, en donde un valor de pT181/T181 disminuido cuantificado en la etapa (b) en relación con un valor de pT181/T181 en una población de control sana discrimina una FTD esporádica de un estado sano.
18. El método de la reivindicación 15, en donde un valor de pT181/T181 disminuido cuantificado en la etapa (b) en relación con un valor de pT181/T181 en una población de tauopatía de FTD no esporádica discrimina una FTD esporádica de una tauopatía FTD no esporádica.
19. Un método para medir la progresión de la enfermedad de tauopatía *MAPT* R406W en un sujeto, el método comprende
- (a) proporcionar una primera muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la primera muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y A β y cuantificar, en la primera muestra procesada, el valor de pT217/T217, y el valor de A β 42/40;
 - (b) proporcionar una segunda muestra de sangre o CSF procesada obtenida del sujeto después de la primera muestra, en donde la segunda muestra de sangre o CSF se enriquece para las mismas especies de ptau y A β como en la etapa (a) y cuantificar, en la segunda muestra procesada, un valor de pT217/T217 y un valor de A β 42/40; y
 - (c) calcular la diferencia entre el valor cuantificado de pT217/T217 y un valor de A β 42/40 cuantificado en la segunda muestra y la primera muestra, en donde una diferencia estadísticamente significativa en el valor de pT217/T217 cuantificado, y el valor de A β 42/40 en la segunda muestra indica la progresión de la enfermedad del sujeto.
20. Un método para medir la progresión de la enfermedad de tauopatía *MAPT* R406W en un sujeto, el método comprende
- (a) proporcionar una primera muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la primera muestra de sangre o CSF se

enriquece para una o más especies de ptau y A β y cuantificar, en la primera muestra procesada, un valor compuesto de pT217/T217 x de A β 42/40;

(b) proporcionar una segunda muestra de sangre o CSF procesada obtenida del sujeto después de la primera muestra, en donde la segunda muestra de sangre o CSF se enriquece para las mismas especies de ptau y A β como en la etapa (a) y cuantificar, en la segunda muestra procesada, un valor compuesto de pT217/T217 x A β 42/40; y

(c) calcular la diferencia entre el valor compuesto de pT217/T217 x A β 42/40 cuantificado en la segunda muestra y la primera muestra, en donde una diferencia estadísticamente significativa en el valor compuesto de pT217/T217 x A β 42/40 en la segunda muestra indica la progresión de la enfermedad del sujeto.

21. Un método para medir la progresión de la enfermedad de demencia frontotemporal esporádica (FTD) en un sujeto, en donde el método comprende

(a) proporcionar una primera muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la primera muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y A β y cuantificar, en la primera muestra procesada, un valor de pT181/T181;

(b) proporcionar una segunda muestra de sangre o CSF procesada obtenida del sujeto después de la primera muestra, en donde la segunda muestra de sangre o CSF se enriquece para la misma especie de ptau y A β como en la etapa (a) y cuantificar, en la segunda muestra procesada, un valor de pT181/T181; y

(c) calcular la diferencia entre el un valor cuantificado de pT181/T181 en la segunda muestra y la primera muestra, en donde una diferencia estadísticamente significativa en el valor cuantificado de pT181/T181 en la segunda muestra indica progresión de la enfermedad del sujeto.

22. Un método para tratar a un sujeto que lo necesita, el método comprende

- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y A β y cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT217/T217 y un valor de A β 42/40; y
- (b) administrar una composición farmacéutica al sujeto cuando un aumento del valor de pT217/T217 y un valor de A β 42/40 normal se detecta en relación con un valor de pT217/T217 y un valor de A β 42/40 en una población de control sana.

23. El método de la reivindicación 22, en donde la composición farmacéutica comprende una terapia para FTD.

24. Un método para tratar a un sujeto que lo necesita, el método comprende
- (a) προπορχιοναρ una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y A β y cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT217/T217 y un valor de A β 42/40; y
 - (b) administrar una composición farmacéutica al sujeto cuando una disminución del valor de pT217/T217 y un aumento del valor de A β 42/40 se detecta en relación con el valor pT217/T217 y un valor de A β 42/40 en una población con enfermedad de Alzheimer.

25. El método de la reivindicación 24, en donde la composición farmacéutica comprende una terapia para FTD.

26. Un método para tratar a un sujeto que lo necesita, el método comprende
- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en δονδε la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y A β y cuantificar, en la muestra procesada, un valor compuesto de pT217/T217 x A β 42/40; y

(b) administrar una composición farmacéutica al sujeto cuando un aumento en el valor compuesto de $pT217/T217 \times A\beta 42/40$ es el valor compuesto relativo detectado de $pT217/T217 \times A\beta 42/40$ en una población de control sana, en una población con enfermedad de Alzheimer o en una población de tauopatía 4R.

27. El método de la reivindicación 26, en donde la composición farmacéutica comprende una terapia para FTD.

28. Un método para tratar a un sujeto que lo necesita, el método comprende (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y $A\beta$ y cuantificar, en la muestra procesada, un valor de $pT181/T181$; y

(b) administrar una composición farmacéutica al sujeto cuando se detecta una disminución en el valor de $pT181/T181$ en relación con un valor de $pT181/T181$ en una población de control sano, en una población con enfermedad de Alzheimer o en una población con tauopatía FTD no esporádica.

29. El método de la reivindicación 28, en donde la composición farmacéutica comprende una terapia para FTD esporádica.

30. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 29, en donde el tratamiento no incluye un agente terapéutico para reducir o prevenir la deposición de $A\beta$.

31. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 30, en donde el tratamiento altera o estabiliza la cantidad de las especies de ptau cuantificadas.

32. Un método para seleccionar un sujeto en un ensayo clínico, el método comprende

- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y A β ;
- (b) cuantificar, en la muestra procesada, el valor de pT217/T217 y valor de A β 42/40; y
- (c) seleccionar al sujeto en un ensayo clínico para FTD cuando el valor de pT217/T217 aumenta y el valor A β 42/40 es aproximadamente el mismo que en una población de control sana.

33. Un método para seleccionar un sujeto en un ensayo clínico, el método comprende

- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y A β ;
- (b) cuantificar, en la muestra procesada, el valor de pT217/T217 y valor de A β 42/40; y
- (c) excluir al sujeto en un ensayo clínico para AD o terapia de A β cuando el valor de pT217/T217 aumenta y el valor de A β 42/40 es aproximadamente el mismo que una población de control sana.

34. Un método para seleccionar un sujeto en un ensayo clínico, el método comprende

- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y A β ;
- (b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor compuesto de pT217/T217 x A β 42/40; y

(c) seleccionar al sujeto en un ensayo clínico para FTD cuando el valor compuesto de pT217/T217 x A β 42/40 aumenta en relación con una población de control sana.

35. Un método para un método para seleccionar a un sujeto en un ensayo clínico, el método comprende

- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau y A β ;
- (b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor compuesto de pT217/T217 x A β 42/40; y
- (c) excluir al sujeto en un ensayo clínico para AD cuando el valor compuesto de pT217/T217 x A β 42/40 aumenta en relación con una población AD.

36. Un método para seleccionar un sujeto en un ensayo clínico, el método comprende

- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau;
- (b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT181/T181; y
- (c) seleccionar al sujeto en un ensayo clínico para una terapia para FTD esporádica cuando el valor de pT181/T181 se reduce en relación con una población de control sana.

37. Un método para un método para seleccionar a un sujeto en un ensayo clínico, el método comprende

- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau;
- (b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT181/T181; y

(c) excluir al sujeto en un ensayo clínico para AD cuando el valor de pT181/T181 se reduce en relación con una población AD.

38. Un método para discriminar una enfermedad de Alzheimer, el método comprende

- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau; y
- (b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT153/T153, en donde el valor de pT153/T153 discrimina la enfermedad de Alzheimer de una tauopatía no AD y un estado sano.

39. El método de la reivindicación 38, en donde un valor de pT153/T153 aumentado en relación con una población de control sana y una población de tauopatía de la enfermedad que no es Alzheimer discrimina la enfermedad de Alzheimer de una tauopatía no AD y un estado sano.

40. Un método para seleccionar un sujeto en un ensayo clínico, el método comprende

- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau;
- (b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT153/T153 y
- (c) seleccionar al sujeto en un ensayo clínico para una terapia para AD cuando el valor de pT153/T153 aumenta en relación con una población de control sana o una población con tauopatía no AD.

41. Un método para seleccionar un sujeto en un ensayo clínico, el método comprende

- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau;
- (b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT151/T151; y
- (c) excluir al sujeto en un ensayo clínico para una terapia para tauopatía no AD cuando el valor de pT153/T153 aumenta en relación con una población de tauopatía no AD.

42. Un método para discriminar una enfermedad de Alzheimer, el método comprende

- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau; y
- (b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT111/T111, en donde el valor de pT111/T111 discrimina la enfermedad de Alzheimer de una tauopatía no AD y un estado sano.

43. El método de la reivindicación 38, en donde el valor de pT111/T111 aumentado en relación con una población de control sana y una población de tauopatía de la enfermedad que no es Alzheimer discrimina la enfermedad de Alzheimer de una tauopatía no AD y un estado sano.

44. Un método para seleccionar un sujeto en un ensayo clínico, el método comprende

- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau;
- (b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT111/T111 y
- (c) seleccionar al sujeto en un ensayo clínico para una terapia para AD cuando el valor de pT111/T111 aumenta en relación con una población de control sana o una población con tauopatía no AD.

45. Un método para seleccionar un sujeto en un ensayo clínico, el método comprende
- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau;
 - (b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT111/T111 y
 - (c) excluir al sujeto en un ensayo clínico para una terapia con tauopatía no AD cuando el valor de pT111/T111 aumenta en relación con una población de tauopatía no AD.
46. Un método para discriminar una tauopatía, el método comprende
- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau; y
 - (b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT205/T205, en donde el valor de pT205/T205 discrimina una tauopatía y un estado sano.
47. El método de la reivindicación 46, en donde un valor de pT205/T205 aumentado discrimina una tauopatía y un estado sano.
48. Un método para discriminar una tauopatía, el método comprende
- (a) proporcionar una muestra de sangre o CSF procesada obtenida de un sujeto, en donde la muestra de sangre o CSF se enriquece para una o más especies de ptau; y
 - (b) cuantificar, en la muestra procesada, un valor de pT208/T208, en donde el valor de pT208/T208 discrimina una tauopatía y un estado sano.
49. El método de la reivindicación 48, en donde un valor de pT208/T208 aumentado discrimina una tauopatía y un estado sano.