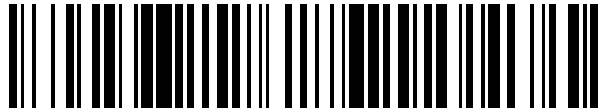


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 106**

51 Int. Cl.:

A61P 19/02	(2006.01)
A61P 19/04	(2006.01)
A61P 21/06	(2006.01)
A61K 38/27	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)
A61P 19/04	(2006.01)
A61P 21/06	(2006.01)
A61K 38/27	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2012 PCT/AU2012/001497**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13082667**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2012 E 12855593 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 2788014**

54 Título: **Uso de fragmentos de la hormona del crecimiento**

30 Prioridad:

09.12.2011 AU 2011905132
09.12.2011 AU 2011905133
10.04.2012 AU 2012901398
10.04.2012 AU 2012901400

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2020

73 Titular/es:

METABOLIC PHARMACEUTICALS PTY LTD
(100.0%)
Level 14, 114 William St
Melbourne VIC 3000, AU

72 Inventor/es:

KENLEY, DAVID

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 764 106 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de fragmentos de la hormona del crecimiento

Campo

5 La invención se refiere al uso de fragmentos peptídicos de la hormona del crecimiento para tratar afecciones que se pueden tratar con la hormona del crecimiento sin los efectos secundarios asociados con el uso de la hormona del crecimiento.

Antecedentes

10 Se proporcionan todas las referencias, que incluyen cualquier patente o solicitud de patente, citadas en esta especificación para permitir una completa comprensión de la invención. Sin embargo, tales referencias no se deben interpretar como una admisión de que ninguno de estos documentos forma parte del conocimiento común general de la técnica, en Australia o en cualquier otro país. La discusión de las referencias establece lo que afirman sus autores y los solicitantes se reservan el derecho de cuestionar la exactitud y relevancia de los documentos citados.

15 La somatotropina u hormona del crecimiento (GH) es una potente hormona anabólica producida por la glándula pituitaria en dosis diarias de 0,5 a 0,8 mg en niños y adultos jóvenes. Su producción disminuye rápidamente con la edad.

20 La hormona del crecimiento humana (hGH) tiene una serie de efectos metabólicos, el más destacado de los cuales es su efecto anabólico. La hGH aumenta la entrada de aminoácidos en la célula y disminuye el flujo de salida. La proliferación celular se acentúa al igual que la síntesis general de proteínas y el crecimiento de nuevos tejidos. La hGH también estimula la producción del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) por parte del hígado y el anabolismo observado con la hGH se debe a la acción del IGF-1. Además, se sabe que la hGH, debido a la actividad del IGF-1, acelera la traducción y la transcripción de ácidos nucleicos, aumenta la retención de nitrógeno, aumenta la síntesis de proteínas, disminuye la actividad del receptor de cortisol, aumenta la hidrólisis de las grasas a ácidos grasos, aumenta la oxidación de las grasas como combustible disminuyendo, por lo tanto, el almacenamiento de grasa, aumenta el índice metabólico, origina la retención inicial de líquidos, produce resistencia a la insulina que a menudo da lugar a hiperglucemia y aumenta los requerimientos de insulina.

La forma predominante de la hGH es una proteína globular con un peso molecular de 22 kilodaltons que consiste en 191 residuos de aminoácidos en una sola cadena, plegada por dos enlaces disulfuro con un pequeño bucle en el extremo carboxilo terminal entre los residuos 182 y 189.

30 Los estudios cristalográficos muestran que la hGH contiene cuatro α -hélices anti-paralelas que están dispuestas en un haz helicoidal fuertemente empaquetado y girado hacia la izquierda. En general se acepta el concepto de que existen dominios funcionales discretos dentro de la molécula de hGH responsables de las acciones metabólicas específicas de la hormona. Se ha identificado el extremo amino terminal como el dominio funcional responsable de la secreción de IGF-1 y, por lo tanto, de las acciones similares a la insulina de hGH (Ng (1990) New Antidiabetic Drugs págs. 197-205). El extremo carboxilo terminal se ha identificado como un dominio lipolítico de hGH (Ng F M y cols., (2000) J. Mol. Endocrin. 25, 287-298).

40 La hGH funciona como una hormona crítica en la regulación del crecimiento de células y órganos y en la función fisiológica en varias etapas del envejecimiento. Por ejemplo, la producción excesiva de hGH produce gigantismo en niños y acromegalia en adultos, mientras que la producción insuficiente da lugar a enanismo en niños e insuficiencia renal crónica. En adultos, la deficiencia de hGH puede afectar al procesamiento metabólico de proteínas, carbohidratos, lípidos, minerales y tejido conectivo y puede provocar atrofia muscular, ósea o cutánea. Otros trastornos por deficiencia de hGH caracterizados por el fracaso del crecimiento incluyen el síndrome de Prader-Willi, el retraso del crecimiento intrauterino y del estado catabólico, por ejemplo, durante el tratamiento de quimioterapia y en el tratamiento del SIDA.

45 Muchos estudios científicos confirman que el tratamiento con hormona del crecimiento en adultos mejora la composición corporal (aumenta la masa muscular y disminuye la grasa), la densidad ósea, la fuerza muscular, los parámetros cardiovasculares (es decir, la disminución del colesterol LDL) y la calidad de vida. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida avanzado (SIDA) se acompaña a menudo de desgaste muscular ("desgaste del SIDA") y se ha demostrado que la hGH mejora esta afección. Se ha administrado hGH para promover la curación de grandes quemaduras al reducir la cantidad de degradación de proteínas durante el período temprano posterior a la lesión. La hGH se ha usado como complemento de restricción calórica para la obesidad, ya que la hGH promueve la lipólisis y reduce la proteólisis. Varios estudios han demostrado mejoras en la capacidad de ejercicio y de la función cardíaca en pacientes con deficiencia de hGH que reciben la reposición de hGH. Tales pacientes muestran un aumento en la captura de oxígeno y la producción de energía durante la ergometría de bicicleta asociada con un aumento de la masa del músculo esquelético y una función cardíaca mejorada.

55 Se acepta ampliamente que los efectos anabólicos de la hGH están mediados a través de la secreción de IGF-1. El IGF-1 elevado puede dar lugar a una reducida sensibilidad a la insulina, episodios hiperglucémicos aumentados,

retención de líquidos, diabetes, acromegalia y algunos tipos de cáncer. Por consiguiente, actualmente están restringidas las aplicaciones clínicas de la hGH.

Es un objetivo de una realización de la presente invención proporcionar tratamientos para afecciones que se pueden tratar con hormona del crecimiento, sin elevación del IGF-1.

- 5 El documento WO 2006/133477 describe péptidos correspondientes a la hormona del crecimiento humana; el documento de US 2010/197590 describe derivados de 4-amino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6h)-ona; el documento WO 2005/105132 describe métodos para prevenir o tratar trastornos óseos; y el documento WO 99/12969 describe el tratamiento de la obesidad.

Resumen

- 10 La invención proporciona un péptido que comprende una secuencia carboxilo terminal de una hormona del crecimiento y no del dominio de la hormona del crecimiento responsable de la producción de IGF-1, para usar en el tratamiento de la osteoartritis; aumentar la producción o la calidad o la reparación de condrocitos, proteoglicanos o colágeno, o promover la formación o reparación del tejido de cartílago; promover o mejorar la masa, reparación, forma o función muscular, del ligamento o tendón; o tratar un trastorno de desgaste muscular; en donde el péptido comprende los
- 15 aminoácidos 182-189 de la hormona del crecimiento humana y en donde el péptido incluye un enlace disulfuro que confiere una configuración cíclica en el péptido.

Un primer aspecto de la descripción proporciona un método para:

- (a) tratar una afección en la que es beneficiosa la administración de la hormona del crecimiento,
- (b) tratar la osteoartritis,
- 20 (c) aumentar la producción o calidad o reparación de condrocitos, proteoglicanos o colágeno, o promover la formación o reparación del tejido de cartílago,
- (d) promover o mejorar la masa, reparación, forma o función muscular, del ligamento o del tendón, o
- (e) tratar enfermedades inflamatorias, traumáticas o genéticas de tejido muscular o conectivo,
- 25 que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un péptido que comprende una secuencia carboxilo terminal de una hormona del crecimiento y no el dominio de la hormona del crecimiento responsable de la producción de IGF-1.

- Una forma alternativa del primer aspecto proporciona una composición para el tratamiento de una afección en la que es beneficiosa la administración de la hormona del crecimiento, para tratar la osteoartritis, para aumentar la producción o calidad o reparación de condrocitos, proteoglicanos o colágeno, o promover la formación o reparación del tejido de
- 30 cartílago, para promover o mejorar la reparación, la formación o la función de la masa muscular, de ligamento o de tendón, o para tratar enfermedades inflamatorias, traumáticas o genéticas del músculo o del tejido conectivo, la composición que comprende un péptido que comprende una secuencia carboxilo terminal de una hormona del crecimiento y no el dominio de la hormona del crecimiento responsable de la producción de IGF-1.

- Una forma alternativa adicional del primer aspecto proporciona el uso de un péptido que comprende una secuencia carboxilo terminal de una hormona de crecimiento y no el dominio de la hormona del crecimiento responsable de la producción de IGF-1 en la fabricación de un medicamento para tratar una afección en la que es beneficiosa la administración de la hormona del crecimiento, para tratar la osteoartritis, para aumentar la producción o calidad o reparación de los condrocitos, proteoglicanos o colágeno o promover la formación o reparación del tejido de cartílago,
- 35 para promover o mejorar la reparación, la formación o la función de la masa muscular, de ligamento o de tendón, o para tratar enfermedades inflamatorias, traumáticas o genéticas del músculo o del tejido conectivo.
- 40

En una realización, la afección no es obesidad o un trastorno óseo.

En una realización el péptido es capaz de mejorar la diferenciación a mioblastos.

- Un segundo aspecto de la descripción proporciona un método para tratar una afección que implica insuficientes condrocitos funcionales o insuficiente tejido de cartílago funcional, el método que comprende administrar a un sujeto
- 45 que lo necesita un péptido que comprende una secuencia carboxilo terminal de una hormona del crecimiento y no el dominio de una hormona del crecimiento responsable de la producción de IGF-1.

- Una forma alternativa del segundo aspecto proporciona una composición para tratar una afección que implica insuficientes condrocitos funcionales o insuficiente tejido de cartílago funcional, la composición que comprende una cantidad eficaz de un péptido que comprende una secuencia carboxilo terminal de una hormona del crecimiento y no
- 50 el dominio de una hormona del crecimiento responsable de la producción de IGF-1.

Una forma alternativa adicional del segundo aspecto proporciona el uso de un péptido que comprende una secuencia

carboxilo terminal de una hormona del crecimiento y no el dominio de una hormona del crecimiento responsable de la producción de IGF-1 en la fabricación de un medicamento para tratar una afección que implica insuficientes condrocitos funcionales o insuficiente tejido de cartílago funcional.

En una realización, la afección es osteoartritis.

- 5 En un caso del primer y segundo aspectos, el péptido comprende una secuencia carboxilo terminal de la hormona del crecimiento humana o una secuencia carboxilo terminal de una hormona del crecimiento de un animal no humano.

En un caso del primer y segundo aspectos, el péptido es capaz de promover la regeneración o producción de condrocitos. En un caso del primer y segundo aspectos, el péptido es capaz de promover la producción o regeneración del cartílago. En un caso del primer y segundo aspectos, el péptido es capaz de mejorar la diferenciación de células mesenquimales a condrocitos o tejido de cartílago. Los métodos proporcionan una producción o reparación mejorada de condrocitos. También mejoran la producción o reparación del cartílago.

- 10

En una realización, el péptido es capaz de promover la producción de proteoglicanos. En una realización, el péptido es capaz de promover la producción de colágeno. En un caso del primer y segundo aspectos, los métodos promueven la producción de cartílago, condrocitos y o proteoglicanos en el cartílago dañado.

- 15 En un caso del primer y segundo aspectos, el péptido se administra sobre o en un agente, implante, dispositivo médico, prótesis o armazón celular.

En un caso del primer y segundo aspectos, la afección es aquella en la que es beneficioso un efecto anabólico proteico, que incluye la recuperación del traumatismo, para tratar quemaduras o para promover el crecimiento, la reparación, la fuerza, la forma o la función de los músculos, tendones y ligamentos.

- 20 En una realización, el péptido comprende AOD9604 (SEQ ID N°: 1).

En una realización, el péptido consiste esencialmente en AOD9604 (SEQ ID N°: 1).

En una realización, la administración del péptido o medicamento no eleva el IGF-1 en suero y, por lo tanto, el tratamiento proporciona un efecto terapéutico en ausencia de efectos secundarios asociados con IGF-1 elevado en suero.

25 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 muestra el contenido en ADN para un cultivo de condrocitos durante 3 semanas sobre filtro con tratamiento con AOD (SEQ ID N°: 1) que muestra que el tratamiento no tiene un efecto tóxico sobre las células.

La Figura 2 muestra el contenido de proteoglicanos para un cultivo de condrocitos durante 3 semanas sobre filtro con tratamiento con AOD (SEQ ID N°: 1).

- 30 La Figura 3 muestra el contenido de colágeno para un cultivo de condrocitos durante 3 semanas sobre filtro con tratamiento con AOD (SEQ ID N°: 1).

La Figura 4 muestra que el AOD (SEQ ID N°: 1) no tiene efecto sobre el contenido de ADN del cartílago nativo.

Las Figuras 5 y 7 muestran que el AOD (SEQ ID N°: 1) no afecta al contenido de proteoglicanos del cartílago nativo.

Las Figuras 6 y 8 muestran que el AOD (SEQ ID N°: 1) no afecta al contenido de proteoglicano del cartílago nativo.

- 35 La Figura 9 muestra que el AOD (SEQ ID N°: 1) induce la diferenciación de células C2C12 a mioblastos después de 24 h de tratamiento.

La Figura 10 muestra que el AOD (SEQ ID N°: 1) induce la diferenciación de células C2C12 a mioblastos después de 3 días de tratamiento.

- 40 Las Figuras 11 y 12 muestran que el tratamiento con AOD (SEQ ID N°: 1) no mejora la formación de miotubos o altera la proliferación celular.

La Figura 13 muestra el análisis histológico de los cóndilos laterales y mediales de la articulación de la rodilla derecha de un modelo de osteoartritis de conejo tratado con Grupo 1 (4 inyecciones semanales de vehículo).

La Figura 14 muestra el análisis histológico de los cóndilos laterales y mediales de la articulación de la rodilla derecha de un modelo de osteoartritis de conejo tratado con Grupo 2 (4 inyecciones semanales de 6 mg de HA-hyuran-plus).

- 45 La Figura 15 muestra el análisis histológico de los cóndilos laterales y mediales de la articulación de la rodilla derecha de un modelo de osteoartritis de conejo tratado con Grupo 3 (4 inyecciones semanales de 0,25 mg de AOD9604).

La Figura 16 muestra el análisis histológico de los cóndilos laterales y mediales de la articulación de la rodilla derecha

de un modelo de osteoartritis de conejo tratado con Grupo 4 (4 inyecciones semanales tanto de HA como de AOD9604).

Descripción

5 Ng, FM y cols., (1990) *supra* identifica el extremo amino terminal de la hormona del crecimiento humana como el dominio funcional responsable de la secreción de IGF-1 y, por lo tanto, de las acciones de tipo insulina de hGH.

10 En la patente australiana N°. 693478 por la Universidad de Monash, el solicitante describe el uso de un péptido derivado de la secuencia carboxilo terminal de la hormona del crecimiento humana o de una región correspondiente de la hormona del crecimiento de otras especies de mamíferos, para el control de la obesidad. Esta región de la hormona del crecimiento tiene la capacidad de modular el metabolismo lipídico. En particular, se descubrió que un péptido sintético correspondiente a los residuos de aminoácidos 177-191 de la secuencia de la hormona del crecimiento humana (de aquí en adelante denominada hGH 177-191) reduce el aumento de peso corporal y la masa de tejido adiposo en un sistema modelo para la obesidad, el ratón C57Bl/6J (Ob/Ob). Una solicitud posterior, PCT/AU98/00724 por Metabolic Pharmaceutical Ltd, describe análogos del péptido hGH177-191 que comparten esta actividad. El documento PCT/AU00/01362 (WO01/33977), también por Metabolic Pharmaceutical Ltd, describe la sorprendente actividad oral de dichos péptidos.

15 Los ensayos clínicos en un análogo particular hGH 177-191, designado AOD9604 y que tiene la secuencia proporcionada como SEQ ID N°: 1 a continuación, mostraron que la dosis eficaz del péptido administrado no elevó el nivel plasmático de IGF-1. Por lo tanto, se demostró que AOD9604 y otros fragmentos C-terminales de la hormona del crecimiento tenían su efecto sobre el metabolismo lipídico distinto de cualquier efecto sobre la secreción de IGF-1. Esto fue particularmente sorprendente ya que durante mucho tiempo se había sostenido en la técnica que los efectos de hGH están modulados por la secreción de IGF-1.

SEQ ID N°: 1 Tyr-Leu-Arg-Ile-Val-Gln-Cys-Arg-Ser-Val-Glu-Gly-Ser-Cys-Gly-Phe (AOD9604 o Tyr-hGH 177-191)

25 El trabajo adicional sobre AOD9604 y otros fragmentos C-terminales de la hormona del crecimiento indicaron un efecto sobre el metabolismo óseo, particularmente un aumento en la formación de osteoblastos o sin un aumento en la formación de osteoclastos. Esto fue particularmente inesperado ya que durante mucho tiempo se había sostenido en la técnica que el efecto de la hormona del crecimiento humana de longitud completa sobre el metabolismo óseo era a través del aumento de la secreción de IGF-1, que no ocurría con la administración de AOD9604. Esta invención se describe en PCT/AU05/00638 a Metabolic Pharmaceuticals Ltd.

30 Los inventores ahora han determinado que inesperadamente sus fragmentos C-terminales de la hormona del crecimiento, particularmente AOD9604 (SEQ ID N°: 1) tienen un efecto anabólico sobre los condrocitos y el músculo. Anteriormente, se consideraba que el efecto anabólico de la hGH sobre los condrocitos y el músculo estaba regulado por la secreción de IGF-1 por la hormona del crecimiento humana y que, ya que el dominio IGF no estaba presente en los fragmentos C-terminales de la hormona del crecimiento, los péptidos C terminales de la hormona del crecimiento no tendrían un efecto anabólico ya que carecen del dominio funcional de hGH. Los inventores han demostrado que este no es el caso, lo que permite de este modo que los tratamientos con un péptido C terminal de la hormona del crecimiento prosigan sin una mayor secreción de IGF-1 y los efectos secundarios asociados con ello.

35 Por ejemplo, los inventores ahora han determinado que los fragmentos C-terminales de la hormona del crecimiento, particularmente AOD9604 (SEQ ID N°: 1) son capaces de aumentar los condrocitos, proteoglicanos, colágeno y la producción o calidad, reparación o regeneración y, por consiguiente, pueden mejorar la producción o calidad del cartílago. Si bien anteriormente se sabía que la hormona del crecimiento humana estimula la producción de condrocitos, se consideró que estos tratamientos dan como resultado una secreción aumentada de IGF-1. Además, los inventores ahora han demostrado que los fragmentos C-terminales de la hormona del crecimiento pueden inducir la diferenciación a mioblastos, lo que sugiere, por lo tanto, el uso de los fragmentos en condiciones que requieren crecimiento muscular. Los inventores han demostrado previamente que sus fragmentos C-terminales de la hormona del crecimiento no elevan los niveles plasmáticos de IGF. Los nuevos hallazgos proporcionan terapias para proseguir sin una secreción elevada de IGF-1 y los efectos secundarios asociados con ellas.

Los efectos secundarios a evitar incluyen al menos uno de resistencia aumentada a la insulina, mayor demanda de insulina, retención de líquidos, hipercalcemia y acromegalia.

Tratamientos

50 La descripción en un aspecto se refiere al tratamiento de afecciones. Los términos "tratar" y "tratamiento", como se usan en esta memoria, se refieren a la reducción de la gravedad y/o frecuencia de los síntomas, la eliminación de los síntomas y/o la causa subyacente, la prevención de la aparición de síntomas (profilaxis) y/o de su causa subyacente y mejora o reparación de daños. Así, por ejemplo, un método para "tratar" una afección abarca la prevención de la afección en un individuo predispuesto, el tratamiento de la afección en un individuo clínicamente sintomático y el tratamiento de un individuo sano para un efecto beneficioso.

"Tratar" como se usa en esta memoria cubre cualquier tratamiento, reparación o prevención de una afección en un

vertebrado, un mamífero, particularmente un ser humano o animal doméstico, de sangre, de granja o de zoológico, e incluye inhibir la afección, es decir, detener su desarrollo; o aliviar o mejorar los efectos de la afección, es decir, causar una regresión de los efectos de la afección y producir un efecto beneficioso.

5 La terapia de “profilaxis” o “profiláctica” o “preventiva”, como se usa en esta memoria, incluye prevenir que ocurra la afección o mejorar la progresión posterior de la afección en un sujeto que puede estar predisuesto a la afección, pero que aún no se ha diagnosticado que la tiene.

Como se usa en esta memoria, “afección” se refiere a cualquier desviación de la salud normal e incluye una enfermedad, trastorno, defecto o lesión, como una lesión causada por un traumatismo, y deterioro debido a la edad, trastorno inflamatorio, infeccioso o genético o debido al entorno.

10 Las afecciones en las que es beneficiosa la administración del factor de crecimiento se describen en la técnica anterior, por ejemplo, en los documentos US2011/0112021 y WO2011/038205. De ellas, las afecciones que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención caen generalmente dentro de las categorías de aquellas en las que es deseable un aumento de la forma o función de los condrocitos, colágeno, proteoglicanos, cartílago o masa muscular. Las afecciones que se pueden tratar por la presente invención incluyen osteoartritis; aumentar la producción o la calidad de cartílago; promover o mejorar la masa, reparación, forma o función muscular, del ligamento o del tendón; o tratar un trastorno de desgaste muscular. Otras afecciones que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen osteoartritis; artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil; infección por VIH en niños que reciben tratamiento con HAART (niños con VIH/HALS); displasia esquelética; hipocondroplasia; acondroplasia; tratamiento de pacientes después de una cirugía de tendón o ligamento en la mano, rodilla u hombro; osteogénesis por distracción; trastornos como resultado del reemplazo de cadera o de disco, reparación de menisco, fusiones espinales o fijación de prótesis, como en la rodilla, cadera, hombro, codo, muñeca o mandíbula; trastornos derivados de la fijación de material de osteosíntesis, como clavos, tornillos y placas; no unión o mal unión de fracturas; trastornos derivados de la osteotomía, p. ej., a partir de la tibia o del 1^{er} dedo del pie; trastornos como resultado de la implantación del injerto; degeneración del cartílago articular en la rodilla causada por traumatismo o artritis; pacientes adultos en diálisis crónica (APCD); enfermedad cardiovascular asociada a desnutrición en APCD; reversión de la caquexia en APCD; enfermedad pulmonar obstructiva crónica en APCD; VIH en APCD; ancianos con APCD; enfermedad hepática crónica en APCD, síndrome de fatiga en APCD; función hepática deteriorada; hombres con infecciones por VIH; Síndrome de lipodistrofia asociado al VIH (HALS); infertilidad masculina; tratamiento de pacientes después de cirugía mayor de elección, desintoxicación de alcohol/drogas o traumatismo neurológico; envejecimiento; ancianos frágiles; cartílago dañado de forma traumática; fibromialgia; trastornos de memoria; daño cerebral traumático; hemorragia subaracnoidea; muy bajo peso al nacer; fibrosis miocárdica; cardiomiopatía idiopática dilatada; una enfermedad o trastorno neurológico; neurodegeneración; crecimiento retardado o deteriorado; una enfermedad o trastorno cardiovascular; un síndrome viral (como el SIDA); diabetes; complicaciones de la diabetes (p. ej., retinopatía); anorexia; bulimia; caquexia por cáncer; SIDA; desgaste del SIDA; caquexia; desgaste; una enfermedad o trastorno renal; una enfermedad o trastorno inflamatorio; inflamación; síndrome de Prader-Willi (PWS); insuficiencia renal crónica (IRC); envejecimiento; fallo renal de etapa terminal; enfermedad renal de etapa terminal (ESRD); Fibrosis quística; Disfunción eréctil; Lipodistrofia del VIH; displasia esquelética; Síndrome de Noonan; miopatía por glucocorticoides; infección; diabetes; hipertensión; esclerosis múltiple; fallo cardíaco; hematoma, colitis ulcerosa y quemaduras.

40 Como se usa en esta memoria, “enfermedad o trastorno neurológico” se refiere a cualquier enfermedad o trastorno del sistema nervioso y/o sistema visual excepto la depresión. La “enfermedad o trastorno neurológico” incluye enfermedades o trastornos que implican al sistema nervioso central (cerebro, tronco encefálico y cerebelo), el sistema nervioso periférico (que incluye los nervios craneales) y el sistema nervioso autónomo (partes de los cuales se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el periférico). Ejemplos de trastornos neurológicos incluyen, pero no se limitan a, dolor de cabeza, estupor y coma, demencia, convulsiones, trastornos del sueño, traumatismos, infecciones, neoplasmas, neuro-oftalmología, trastornos del movimiento, enfermedades desmielinizantes, trastornos de la médula espinal y trastornos de nervios periféricos, uniones musculares y neuromusculares. La siguiente es una lista de varios trastornos neurológicos, síntomas, signos y síndromes: afasia epileptiforme adquirida; encefalomiелitis aguda diseminada; adrenoleucodistrofia; degeneración macular relacionada con la edad; agenesia del cuerpo calloso; agnosia; Síndrome de Aicardi; enfermedad de Alexander; enfermedad de Alpers¹; hemiplejia alternante; demencia vascular; esclerosis lateral amiotrófica; anencefalia; síndrome de Angelman; angiomatosis; anoxia; afasia; apraxia; quistes aracnoideos; aracnoiditis; malformación de Anroni-Chiari; malformación arteriovenosa; síndrome de Asperger; ataxia telangiectasia; trastorno de hiperactividad por déficit de atención, autismo; disfunción autónoma; dolor de espalda; enfermedad de Batten; enfermedad de Behcet; parálisis de Bell; blefaroespasmo esencial benigno; focal benigno; amiotrofia; hipertensión intracraneal benigna; enfermedad de Binswanger; blefaroespasmo; síndrome de Bloch Sulzberger; lesión del plexo braquial; absceso cerebral; daño cerebral; tumores cerebrales (que incluyen el glioblastoma multiforme); tumor espinal; síndrome de Brown-Sequard; enfermedad de Canavan; síndrome del túnel carpiano; causalgia; síndrome de dolor central; mielolisis pontina central; trastorno cefálico; aneurisma cerebral; arterioesclerosis cerebral; atrofia cerebral; gigantismo cerebral; parálisis cerebral; enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; neuropatía inducida por quimioterapia y dolor neuropático; corea; polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; dolor crónico; síndrome de dolor regional crónico; síndrome de Coffin Lowry; coma, que incluye el estado vegetativo persistente; diplejia facial congénita; degeneración corticobasal; arteritis craneal; craneosinostosis;

enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; trastornos traumáticos acumulativos; síndrome de Cushing; enfermedad de cuerpos de inclusión citomegálica; infección por citomegalovirus; síndrome de los ojos y pies danzantes; síndrome de Dandy Walker; enfermedad de Dawson; síndrome de De Morsier; parálisis de Dejerine-Klumke; demencia; dermatomiositis; neuropatía diabética; esclerosis difusa; disautonomía; disgrafía; dislexia; distonías; encefalopatía epiléptica infantil temprana; síndrome de la silla turca vacía; encefalitis; encefaloceles; angiomas encefalotrigeminal; epilepsia; parálisis de Erb; temblor esencial; enfermedad de Fabry; síndrome de Fahr; desmayo; parálisis espástica familiar; convulsiones febriles; síndrome de Fisher; ataxia de Friedreich; demencia fronto-temporal y otras "taupatías"; enfermedad de Gaucher; síndrome de Gerstmann; arteritis de células gigantes; enfermedad de célula gigante de inclusión; leucodistrofia de células globoides; síndrome de Guillain-Barre; mielopatía asociada a HTLV-1; enfermedad de Hallervorden-Spatz; lesión craneal; dolor de cabeza; espasmo hemifacial; paraplejía espástica hereditaria; heredopatía atáctica a polyncuriuformis; herpes zoster oticus; herpes zoster; síndrome de Hirayama; demencia y neuropatía asociadas al VIH; holoprosencefalia; enfermedad de Huntington y otras enfermedades de repetición de poliglutamina; hidranencefalia; hidrocefalo; hipercortisolismo; hipoxia; encefalomiелitis inmuno-mediada; miositis por cuerpos de inclusión; incontinencia pigmenti; enfermedad infantil de almacenamiento de ácido fitánico; enfermedad de refsum infantil; espasmos infantiles; miopatía inflamatoria; quiste intracraneal; hipertensión intracraneal; síndrome de Joubert; síndrome de Keams-Sayre; síndrome de Kinsbourne de la enfermedad de Kennedy; síndrome de Klippel Feil; enfermedad de Krabbe; enfermedad de Kugelberg-Welander; kuru; enfermedad de Lafora; síndrome miasténico de Lambert-Eaton; síndrome de Landau-Kleffler; síndrome medular lateral (Wallenberg); dificultades de aprendizaje; enfermedad de Leigh; síndrome de Lennox-Gustaut; síndrome de Lesch-Nyhan; leucodistrofia; demencia con cuerpos de Lewy; síndrome de enclaustramiento; enfermedad de Lou Gehrig (es decir, enfermedad de la neurona motora o esclerosis lateral amiotrófica); enfermedad del disco lumbar; enfermedad de Lyme-secuelas neurológicas; enfermedad de Machado-Joseph; macreencefalia; megalencefalia; síndrome de Melkersson-Rosenthal; enfermedad de Menieres; meningitis; enfermedad de Menkes; leucodistrofia metacromática; microcefalia; migraña; síndrome de Miller Fisher; mini-accidentes cerebrovasculares; miopatías mitocondriales; síndrome de Mobius; amiotrofia monomérica; enfermedad de la neurona motora; enfermedad de Moyamoya; mucopolisacaridosis; demencia por multi-infartos; neuropatía motórica multifocal; esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes; atrofia sistémica múltiple con hipotensión postural; distrofia muscular; miastenia gravis; esclerosis difusa mielinoelástica; encefalopatía mioelástica infantil; mioclonos; miopatía; miotonía congénita; narcolepsia; neurofibromatosis; síndrome neuroléptico maligno; manifestaciones neurológicas del SIDA; secuelas neurológicas del lupus; neuromiotonía; lipofuscinosis ceroides neuronal; trastornos de migración neuronal; enfermedad de Niemann-Pick; síndrome de O'Sullivan-McLeod; neuralgia occipital; disrafismo espinal oculto en secuencia; síndrome de Ohtahara; atrofia olivopontocerebelosa; opsoclonos mioclonos; neuritis óptica; hipotensión ortostática; síndrome de sobreuso; parestesia; enfermedad o trastorno neurodegenerativo (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia, esclerosis múltiple y otras enfermedades y trastornos asociados con la muerte celular neuronal); paramiotonía congénita; enfermedades paraneoplásicas; ataques paroxísticos; síndrome de Parry Romberg; enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher; parálisis periódica; neuropatía periférica; neuropatía dolorosa y dolor neuropático; estado vegetativo persistente; trastornos profundos del desarrollo; reflejo de estornudo fótico; enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico; enfermedad de Pick; nervio pinzado; tumores pituitarios; polimiositis; porencefalia; síndrome post-polio; neuralgia post-herpética; encefalomiелitis post-infecciosa; hipotensión postural; síndrome de Prader-Willi; esclerosis lateral primaria; enfermedades por priones; atrofia hemifacial progresiva; multifocalleucoencefalopatía progresiva; polidistrofia esclerosante progresiva; parálisis supranuclear progresiva; pseudotumor cerebral; síndrome de Ramsay-Hunt (tipos I y II); encefalitis de Rasmussen; síndrome de distrofia simpática refleja; enfermedad de Refsum; trastornos del movimiento repetitivo; lesiones por estrés repetitivo; síndrome de piernas inquietas; mielopatía asociada a retrovirus; síndrome de Rett; síndrome de Reye; baile de San Vito; enfermedad de Sandhoff; enfermedad de Schilder; esquizencefalia; displasia del septo óptico; síndrome del niño sacudido; herpes; síndrome de Shy-Drager; síndrome de Sjogren; apnea del sueño; síndrome de Soto; espasticidad; espina bífida; lesión de la médula espinal; tumores de la médula espinal; atrofia muscular espinal; síndrome de la persona rígida; accidente cerebrovascular; síndrome de Sturge-Weber; panencefalitis esclerosante subaguda; encefalopatía arterioesclerótica subcortical; corea de Sydenham; síncope; siringomielia; disquinesia tardía; enfermedad de Tay-Sachs; arteritis temporal; síndrome de la médula espinal anclada; enfermedad de Thomsen; síndrome de la salida torácica; neuralgia del trigémino (Tic Douloureux); parálisis de Todd; síndrome de Tourette; ataque isquémico transitorio; encefalopatías espongiiformes transmisibles; mielitis transversa; lesión cerebral traumática; temblor; neuralgia trigeminal; paraparesia espástica tropical; esclerosis tuberosa; demencia vascular (demencia por infarto múltiple); vasculitis que incluye arteritis temporal; enfermedad de Von Hippel-Lindau; síndrome de Wallenberg; enfermedad de Werdnig-Hoffman; síndrome de West; latigazo cervical; síndrome de Williams; enfermedad de Wildon y síndrome de Zellweger.

Como se define en la misma memoria, una "inflamación" se refiere a afecciones inflamatorias sistémicas y afecciones asociadas localmente con la migración y atracción de monocitos, leucocitos y/o neutrófilos. Ejemplos de inflamación incluyen, pero no se limitan a, inflamación que resulta de una infección con organismos patógenos (que incluyen bacterias Gram-positivas, bacterias Gram-negativas, virus, hongos y parásitos como protozoos y helmintos), rechazo de trasplantes (que incluyen el rechazo de órganos sólidos como el riñón, el hígado, el corazón, los pulmones o la córnea, así como el rechazo de trasplantes de médula ósea, que incluye la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD)) o enfermedad autoinmune crónica o aguda localizada o reacciones alérgicas.

Las enfermedades autoinmunes incluyen glomerulonefritis aguda; artritis reumatoide o reactiva; glomerulonefritis

crónica; enfermedades inflamatorias intestinales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enterocolitis necrotizante; hepatitis; sepsis; enfermedad hepática alcohólica; esteatosis no alcohólica; síndromes asociados a transfusiones de granulocitos; dermatosis inflamatorias como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis; lupus eritematoso sistémico (LES), tiroiditis autoinmune, esclerosis múltiple y algunas formas de diabetes o cualquier otro estado autoinmune donde el ataque del propio sistema inmune del sujeto da como resultado la destrucción patológica del tejido.

Las reacciones alérgicas incluyen asma alérgico, bronquitis crónica, hipersensibilidad aguda y retardada.

Los estados de enfermedad inflamatoria sistémica incluyen inflamación asociada con traumatismos, quemaduras, reperfusión seguido de eventos isquémicos (p. ej., eventos trombóticos en el corazón, cerebro, intestinos o la vasculatura periférica, que incluye infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), sepsis, ARDS o síndrome de disfunción orgánica múltiple. También se da el reclutamiento de células inflamatorias en placas ateroscleróticas.

La inflamación incluye, pero no se limita a, linfoma no Hodgkin, granulomatosis de Wegener, tiroiditis de Hashimoto, carcinoma hepatocelular, atrofia de timo, pancreatitis crónica, artritis reumatoide, hiperplasia linfoide reactiva, osteoartritis, colitis ulcerosa, carcinoma papilar, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colecistitis aguda, colecistitis crónica, cirrosis, sialoadenitis crónica, peritonitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, gastritis crónica, adenomiosis, endometriosis, cervicitis aguda, cervicitis crónica, hiperplasia linfoide, esclerosis múltiple, hipertrofia secundaria a púrpura idiopática trombocitopénica, nefropatía primaria de IgA, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfisema pulmonar, pielonefritis crónica y cistitis crónica. Una enfermedad o trastorno cardiovascular incluye aquellos trastornos que pueden causar isquemia o que son causados por la reperfusión del corazón. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, miocarditis granulomatosa, miocarditis crónica (no granulomatosa), cardiomiopatía hipertrófica primaria, enfermedad arterial periférica (EAP), enfermedad vascular periférica, tromboembolismo venoso, embolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, angina de pecho, infarto de miocardio, daño del tejido cardiovascular causado por un paro cardíaco, daño del tejido vascular causado por bypass cardíaco, shock cardiogénico y afecciones relacionadas que serían conocidas por los expertos en la técnica o que implican disfunción o daño tisular del corazón o de la vasculatura, especialmente, pero no se limita a, daño tisular relacionado con la activación de GH.

Las enfermedades cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, miocarditis granulomatosa, infarto de miocardio, fibrosis de miocardio secundaria a enfermedad cardíaca valvular, fibrosis de miocardio sin infarto, cardiomiopatía hipertrófica primaria y miocarditis crónica (no granulomatosa).

Otros tratamientos propuestos para la hormona del crecimiento y, por lo tanto, incluye la presente descripción, la reparación del nervio, el alivio del dolor, la reparación del nervio y el crecimiento del nervio. La técnica anterior también propone que la hormona del crecimiento induce el crecimiento de queratina y, por lo tanto, la presente descripción se puede usar para mejorar el crecimiento de uñas y cabello y así ser un tratamiento para la calvicie y la alopecia.

Los expertos en la materia apreciarán que las personas afectadas con una o más de las afecciones descritas anteriormente se podrían haber tratado con hGH de acuerdo con las enseñanzas de la técnica anterior, pero que dicho tratamiento tendría efectos secundarios indeseables causados por un IGF-1 elevado. Por consiguiente, los inventores proponen que tales afecciones se podrían tratar con un fragmento C-terminal de la hormona del crecimiento como se define en esta memoria sin IGF-1 elevado y los efectos secundarios que este causa.

Además, los inventores han mostrado usos particulares para un fragmento C-terminal de la hormona del crecimiento que mayormente no se ha propuesto para la hormona del crecimiento de longitud completa.

Los condrocitos son las únicas células que se encuentran en el cartílago. Producen y mantienen la matriz cartilaginosa, que consiste principalmente en colágeno tipo II, proteoglicanos y elastina.

El cartílago es un tejido conectivo flexible encontrado en muchas áreas del cuerpo de seres humanos y animales, que incluyen las articulaciones entre huesos, caja torácica, oreja, nariz, codo, rodilla, tobillo, bronquios y discos intervertebrales. A diferencia de otros tejidos conectivos, el cartílago no contiene vasos sanguíneos y, por lo tanto, tiene capacidades de reparación limitadas. Debido a que los condrocitos están unidos en las lagunas, no pueden migrar a las áreas dañadas. Por lo tanto, si el cartílago está dañado, es difícil y lento de curar.

Para el propósito de la presente descripción, las afecciones que se pueden tratar incluyen afecciones relacionadas con condrocitos que se beneficiarán de la reparación o el nuevo crecimiento del tejido del cartílago o de los condrocitos. Esto, sin embargo, no es exclusivo y se usa de manera descriptiva para enfatizar el beneficio de los métodos descritos actualmente.

Las afecciones relacionadas con los condrocitos incluyen trastornos de las articulaciones que implican el daño del cartílago e incluyen daño del cartílago causado por la descompresión de la meseta tibial.

La causa de la osteoartritis es multifactorial e incluye el hábito corporal, genética y estado hormonal.

En la osteoartritis, el cartílago que recubre los huesos (cartílago articular – un subconjunto del cartílago hialino) se

adelgaza y, finalmente, se desgasta por completo, lo que da como resultado una articulación “hueso contra hueso”, movimiento reducido y dolor. Las modalidades terapéuticas actuales están destinadas a reducir el dolor y aumentar la función articular. Las intervenciones no invasivas como el ejercicio y la pérdida de peso son las primeras líneas de tratamiento, seguidas de los medicamentos antiinflamatorios. Estos últimos tratamientos alivian los síntomas pero no inhiben los procesos que dan como resultado los cambios característicos de esta enfermedad y, de hecho, pueden acelerar la destrucción de la articulación. El fracaso de estos tratamientos culmina generalmente en una intervención quirúrgica (artroplastia). El reemplazo articular es extremadamente exitoso con respecto a restaurar la movilidad del paciente y disminuir el dolor. Sin embargo, el fallo como resultado de la osteolisis y la relajación aséptica debido a los efectos de los restos celulares por el desgaste o la pérdida ósea relacionada biomecánicamente limitan la vida útil de estos implantes que requieren una cirugía de revisión de alto riesgo ante el aumento de la morbilidad del paciente y la tasa de fallos. La presente invención proporciona un tratamiento para la osteoartritis.

En la ruptura o desprendimiento traumático, el cartílago de la rodilla se daña con frecuencia y se puede reparar parcialmente mediante la terapia de reemplazo de cartílago de la rodilla.

En la acondroplasia, la proliferación reducida de condrocitos en la placa epifisaria de huesos largos durante la infancia y la niñez da como resultado el enanismo.

La costocondritis es una inflamación del cartílago de las costillas que causa dolor en el pecho.

En la hernia de disco espinal, una compresión asimétrica de un disco intervertebral rompe el disco en forma de saco lo que origina una hernia de su tejido blando. La hernia comprime a menudo los nervios adyacentes y causa dolor de espalda.

En la policondritis recidivante, una destrucción, probablemente autoinmune, del cartílago, especialmente de la nariz y las orejas, origina la desfiguración. La muerte ocurre por asfixia a medida que la laringe pierde rigidez y colapsa.

Pueden ocurrir tumores formados por tejido de cartílago, ya sean benignos o malignos.

La presente descripción proporciona un tratamiento para cada una de las afecciones anteriores. Cualquiera de estas afecciones se puede tratar reparando o cultivando nuevo cartílago o condrocitos de acuerdo con los métodos descritos en esta memoria que utilizan un péptido que comprende un extremo C-terminal de una GH o composición de esta.

Otras afecciones que se pueden tratar de acuerdo con la descripción incluyen: condromalacia rotuliana; condromalacia; condrosarcoma- cabeza y cuello; condrosarcoma; costocondritis; encondroma; hallux rigidus; desgarró el labrum de la cadera; osteocondritis disecante (TOC); osteocondrodisplasias; pericondritis; policondritis o menisco desgarrado.

La invención proporciona medios para mejorar la función de los condrocitos y cartílago existentes en el mantenimiento de una matriz cartilaginosa. También proporciona medios para promover el crecimiento de condrocitos y del cartílago y proporciona una matriz cartilaginosa, con o sin implante o prótesis. En una realización, la descripción proporciona medios para promover la formación o reparación del cartílago en un entramado celular o en técnicas de ingeniería de tejidos, por ejemplo, para la generación o reparación de cartílago para hacer crecer tejido de cartílago nuevo en tejidos que incluyen la nariz, el tabique, la oreja, el codo, la rodilla, el tobillo y los discos intervertebrales.

En un aspecto, el péptido se administra con un implante o similar para generar o reparar condrocitos o tejido de cartílago que pueden interactuar con el implante para tratar una afección como se describe en esta memoria. Como se usa en esta memoria, “interactuar” se refiere al efecto en conjunción de componentes para conseguir un resultado biológico deseado.

Sin querer estar sujetos a la teoría, cuando un implante “interactúa” con los condrocitos, el efecto del implante en el tratamiento de la afección es mayor que el efecto del implante solo y puede ser sinérgico.

En un aspecto, el péptido se administra en combinación con terapias con células madre mesenquimales para mejorar la reparación. El efecto del tratamiento con el péptido y las células madre puede ser mayor que el efecto aditivo de los tratamientos separados y puede ser sinérgico.

En esta realización, el “resultado biológico deseado” proporcionado por la invención es preferiblemente la reparación del cartílago y el crecimiento del cartílago, más preferiblemente la eliminación de los síntomas de la osteoartritis y lo más preferiblemente el tratamiento y prevención de la osteoartritis.

En otro ejemplo, los inventores muestran que se puede usar un fragmento C-terminal de hormona del crecimiento, particularmente AOD9604 (SEQ ID N°: 1) para promover el crecimiento muscular, para mejorar la recuperación muscular de una lesión, traumatismo o uso, para mejorar la fuerza muscular, para mejorar la tolerancia al ejercicio, para aumentar la proporción de músculo, para aumentar la masa muscular, disminuir el desgaste muscular, mejorar la reparación muscular, o puede ser útil para tratar trastornos del músculo, que incluyen trastornos de desgaste, como la caquexia y la deficiencia hormonal, la anorexia, el síndrome de desgaste del SIDA, la sarcopenia, las distrofias musculares, las enfermedades neuromusculares, las enfermedades de la neurona motora, las enfermedades de la

unión neuromuscular y las miopatías inflamatorias en un sujeto que lo necesita.

La descripción se extiende al tratamiento de trastornos musculares y de enfermedades asociadas con características de degeneración muscular. Ejemplos no limitantes de tales trastornos son diversas enfermedades neuromusculares, insuficiencia cardíaca, debilidad de músculos individuales, como p. ej., el músculo constrictor de la vejiga, hipo- o hipertensión originada por problemas con la función constrictora de las células del músculo liso vascular, impotencia/disfunción eréctil, incontinencia, debilidad muscular relacionada con el SIDA y amiotrofia general y relacionada con la edad.

Los trastornos de los músculos a los que se hace referencia en la esta memoria incluyen afecciones o trastornos de desgaste muscular en los que el desgaste muscular es uno de los síntomas principales.

El “desgaste muscular” se refiere a la pérdida progresiva de masa muscular y/o al debilitamiento progresivo y la degeneración de los músculos, que incluyen los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el movimiento, los músculos cardíacos que controlan el corazón y los músculos lisos. En una realización, la afección o trastorno de desgaste muscular es una afección o trastorno de desgaste muscular crónico. El término “desgaste muscular crónico” se define en esta memoria como la pérdida progresiva crónica (es decir, que persiste durante un periodo de tiempo prolongado) de masa muscular y/o el debilitamiento y el debilitamiento progresivo crónico del músculo. El desgaste muscular crónico puede ocurrir como parte del proceso de envejecimiento.

La pérdida de masa muscular que ocurre durante el desgaste muscular se puede caracterizar por una ruptura o degradación de las proteínas musculares por catabolismo de proteínas musculares. El catabolismo de proteínas se produce debido a una tasa inusualmente alta de degradación de proteínas, una tasa inusualmente baja de síntesis de proteínas o una combinación de ambas. El catabolismo o el agotamiento de las proteínas, ya sea originado por un alto grado de degradación de proteínas o por un bajo grado de síntesis de proteínas, da lugar a una disminución de la masa muscular y al desgaste muscular. El término “catabolismo” tiene su significado comúnmente conocido en la técnica, específicamente, una forma de metabolismo que quema energía.

El desgaste muscular puede ocurrir como resultado de la edad, una patología, enfermedad, afección o trastorno. En una realización, la patología, padecimiento, enfermedad o afección es crónica. En otra realización, la patología, padecimiento, enfermedad o afección es genética. En otra realización, la patología, padecimiento, enfermedad o afección es neurológica. En otra realización, la patología, padecimiento, enfermedad o afección es infecciosa. Como se describe en esta memoria, las patologías, enfermedades, afecciones o trastornos producen directa o indirectamente una desgaste (es decir, pérdida) de masa muscular, que es un trastorno de desgaste muscular.

También se contempla el tratamiento de enfermedades neuromusculares que se ajustan con deformidades articulares o esqueléticas. En una realización, el desgaste muscular en un sujeto es un resultado del sujeto que tiene una distrofia muscular; atrofia muscular; o atrofia muscular bulbo-espinal ligada al X (SBMA).

Las distrofias musculares son enfermedades genéticas caracterizadas por debilidad progresiva y degeneración de los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el movimiento. Los músculos del corazón y algunos otros músculos involuntarios también se ven afectados en algunas formas de distrofia muscular. Las principales formas de distrofia muscular (DM) son: distrofia muscular de Duchenne, distrofia miotónica, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de la cintura escapular, distrofia muscular fascio-escápulo-humeral, distrofia muscular congénita, distrofia muscular oculofaríngea, distrofia muscular distal y distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

La distrofia muscular puede afectar a personas de todas las edades. Aunque algunas formas se vuelven aparentes primero en la infancia o en la niñez, otras pueden no aparecer hasta la mediana edad o más tarde. La MD de Duchenne es la forma más común, que generalmente afecta a los niños. La distrofia miotónica es la más común de estas enfermedades en adultos.

La atrofia muscular (AM) se caracteriza por desgaste o disminución del músculo y una disminución de la masa muscular. Por ejemplo, la AM Post-Polio es un desgaste muscular que ocurre como parte del síndrome post-polio (SPP). La atrofia incluye debilidad, fatiga muscular y dolor.

Otro tipo de AM es la atrofia muscular bulbo-espinal ligada al X (SBMA – también conocida como enfermedad de Kennedy). Esta enfermedad surge de un defecto en el gen del receptor de andrógenos en el cromosoma X, afecta solo a los hombres y su aparición es en la edad adulta.

La sarcopenia es una enfermedad debilitante que afecta a los pacientes ancianos y enfermos crónicos y se caracteriza por la pérdida de masa y función muscular. Además, el aumento de la masa corporal magra se asocia con una disminución de la morbilidad y la mortalidad para ciertos trastornos de desgaste muscular. Además, están relacionadas otras circunstancias y afecciones y pueden causar trastornos de desgaste muscular. Por ejemplo, los estudios han demostrado que en casos severos de dolor crónico en la parte baja de la espalda hay desgaste muscular paraespinal.

El desgaste muscular y el desgaste de otros tejidos también se asocian con la edad avanzada. Se cree que la debilidad general en la vejez se debe al desgaste muscular. A medida que el cuerpo envejece, se reemplaza una proporción creciente de músculo esquelético por tejido fibroso. El resultado es una reducción significativa en la potencia, el

rendimiento y la resistencia musculares.

5 La hospitalización a largo plazo debida a una enfermedad o lesión, o la falta de acondicionamiento por desuso que ocurre, por ejemplo, cuando una extremidad está inmovilizada, también puede dar lugar a desgaste muscular o desgaste de otro tejido. Los estudios han demostrado que en pacientes que sufren lesiones, enfermedades crónicas, quemaduras, traumatismos o cáncer, que estén hospitalizados por largos periodos de tiempo, existe una pérdida muscular unilateral de larga duración y una disminución de la masa corporal.

10 Las lesiones o daños en el sistema nervioso central (SNC) también están asociados con el desgaste muscular y otros trastornos de desgaste. Las lesiones o daños en el SNC pueden ser, por ejemplo, causados por enfermedades, traumatismos o productos químicos. Los ejemplos son daño o lesión del nervio central, daño o lesión del nervio periférico y daño o lesión de la médula espinal. En una realización, el daño o lesión del SNC comprende enfermedades de Alzheimer (EA); accidente cerebrovascular, ira (estado de ánimo); anorexia, anorexia nerviosa, anorexia asociada con el envejecimiento y/o asertividad (estado de ánimo).

El desgaste muscular u otro desgaste tisular (p. ej., tendones o ligamentos) puede ser como resultado del alcoholismo.

15 En un caso, la enfermedad, trastorno o afección degenerativa que se está tratando está asociada con una enfermedad crónica.

20 Esta instancia está dirigida a tratar, en algunas realizaciones, cualquier trastorno de desgaste, que se puede reflejar en desgaste muscular, pérdida de peso, desnutrición, inanición o cualquier desgaste o pérdida de funcionamiento debido a una pérdida de masa tisular. La caquexia, que incluye la caquexia causada por la desnutrición, la tuberculosis, la lepra, la diabetes, la enfermedad renal, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el cáncer, la insuficiencia renal en la etapa terminal, el enfisema, la osteomalacia o la cardiomiopatía, se pueden tratar de acuerdo con la invención.

En algunos casos, el desgaste se debe a la infección por enterovirus, virus de Epstein-Barr, herpes zoster, VIH, tripanosomas, influenza, coxsackie, rickettsia, trichinella, esquistosoma o micobacterias.

25 La caquexia es una debilidad y una pérdida de peso causada por una enfermedad o como un efecto secundario de la enfermedad. La caquexia cardíaca, es decir, la pérdida de proteínas musculares del músculo cardíaco y esquelético, es una característica de la insuficiencia cardíaca congestiva. La caquexia por cáncer es un síndrome que ocurre en pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas y se manifiesta por pérdida de peso con agotamiento masivo tanto del tejido adiposo como de la masa muscular magra.

30 La caquexia también se observa en la EPOC, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), miopatía asociada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o la debilidad/desgaste muscular es una manifestación clínica relativamente común del SIDA. Las personas con miopatía asociada al VIH o con debilidad o desgaste muscular experimentan generalmente una pérdida de peso significativa, debilidad muscular generalizada o proximal, sensibilidad y atrofia muscular.

35 Los trastornos de desgaste muscular sin tratar pueden tener graves consecuencias para la salud. Los cambios que ocurren durante el desgaste pulmonar pueden dar lugar a un estado físico debilitado que da como resultado un bajo rendimiento del trabajo corporal y efectos perjudiciales para la salud.

40 Por lo tanto, la atrofia muscular puede limitar seriamente la rehabilitación de los pacientes después de las inmovilizaciones. El desgaste muscular debido a enfermedades crónicas puede dar lugar a una pérdida prematura de movilidad y aumentar el riesgo de morbilidad relacionada con la enfermedad. El desgaste muscular debido al desuso es un problema especialmente grave en los ancianos, que pueden sufrir deficiencias relacionadas con la edad en la función y la masa muscular lo que conlleva a una discapacidad permanente y muerte prematura, así como a un aumento del índice de fracturas óseas. A pesar de la importancia clínica de la afección, existen pocos tratamientos para prevenirlo o revertirlo. Los inventores proponen que se puede usar el péptido para prevenir, reparar y tratar el desgaste muscular o la atrofia asociada con cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente.

45 En un caso de la descripción, se usa el péptido para tratar las quemaduras y la sepsis. Se ha demostrado que la GH humana tiene efectos anabólicos beneficiosos en el tratamiento de pacientes después de una cirugía mayor, traumatismo, sepsis y quemaduras.

50 Ramirez (1998) Ann Surg; 228, N°. 4: 439-448 informa de un estudio de la seguridad y eficacia de la hGH en el tratamiento de niños con quemaduras graves. El efecto de la hGH se manifestó a través del IGF-1 elevado y esto originó una disminución de la absorción de glucosa, inhibición de la oxidación de la glucosa y una deficiencia en el transporte de glucosa, lo que conllevó a una glucosa elevada en suero. Aunque esto se puede tratar con insulina, esta no es una consecuencia deseable. Los inventores proponen que los métodos de la presente descripción permiten el tratamiento de quemaduras sin los efectos secundarios asociados del IGF-1 elevado ya que el fragmento C-terminal de la hormona del crecimiento tiene los efectos anabólicos musculares de la GH humana sin contener un dominio de IGF-1 y, por lo tanto, sin que tenga un efecto medible sobre IGF-1.

55

5 La descripción en otros aspectos también contempla el tratamiento de individuos sanos para producir un aumento en la masa, la fuerza, la función musculares o el físico en general. Se ha propuesto la hormona del crecimiento de longitud completa para promover la recuperación muscular de una lesión o traumatismo o daño o uso excesivo a través del entrenamiento y, por lo tanto, para aumentar la tolerancia al ejercicio. Los inventores proponen que los fragmentos C-terminales de la hormona del crecimiento pueden tener el mismo efecto pero sin los efectos secundarios del IGF-1 elevado.

El término “aumento de la masa muscular” se refiere a la presencia de una mayor cantidad de músculo después del tratamiento en relación con la cantidad de masa muscular presente antes del tratamiento.

10 El término “aumento de la fuerza muscular” se refiere a la presencia de un músculo con mayor capacidad de generación de fuerza después del tratamiento en relación con el presente antes del tratamiento.

El término “aumento de la función muscular” se refiere a la presencia de músculo con mayor variedad de funciones después del tratamiento en relación con las presentes antes del tratamiento.

El término “aumento de la tolerancia al ejercicio” se refiere a la capacidad de hacer ejercicio con menos descanso entre el ejercicio después del tratamiento en relación con el necesario antes del tratamiento.

15 Un músculo es un tejido del cuerpo que funciona principalmente como una fuente de energía. Hay tres tipos de músculos en el cuerpo: a) músculo esquelético-músculo estriado responsable de generar fuerza que se transfiere al esqueleto para permitir el movimiento, el mantenimiento de la postura y la respiración; b) músculo cardíaco - el músculo del corazón; y c) músculo liso – el músculo que se encuentra en las paredes de las arterias y los intestinos. La invención es particularmente aplicable al músculo esquelético, pero puede tener algún efecto sobre el músculo cardíaco o liso.
20 La referencia al músculo esquelético como se usa en esta memoria también incluye interacciones entre hueso, músculo y tendones e incluye músculo, fibras y articulaciones.

Péptidos

25 La invención utiliza un péptido que comprende una secuencia carboxilo terminal de una hormona del crecimiento en donde el péptido comprende los aminoácidos 182-189 de la hormona del crecimiento humana y en donde el péptido incluye un enlace disulfuro que confiere una configuración cíclica en el péptido.

Los términos carboxi-terminal y C-terminal se pueden usar indistintamente.

En una realización, la descripción utiliza un péptido que comprende un fragmento carboxilo terminal de la hormona del crecimiento humana. En una realización, la descripción utiliza un péptido que comprende un fragmento carboxilo terminal de una hormona del crecimiento no humana.

30 Las secuencias correspondientes publicadas de la región C-terminal de la hormona del crecimiento de mamíferos seleccionados se tabulan a continuación, usando la notación estándar de una letra. Será evidente para los expertos en la materia que las secuencias de aminoácidos de otras hormonas del crecimiento animales están disponibles y también se pueden usar para diseñar un péptido para su uso de acuerdo con la descripción.

Especies de GH	Secuencia	SEQ ID
humana	FRKDMDKVETFLRIVQCR SVEGSCGF	2
variante humana	FRKDMDKVETFLRIVQCR SVEGSCGF	3
CS humana	FRKDMDKVETFLRMVQCR SVEGSCGF	4
mono, rhesus	FRKDMDKIETFLRIVQCR SVEGSCGF	5
rata	FKKDLHKAETYLVRVMKRRFAESSCAF	6
ratón	FKKDLHKAETYLVRVMKRRFAESSCAF	7
hamster	FKKDLHKAETYLVRVMKRRFAESSCAF	8
ballena, aleta	FKKDLHKAETYLVRVMKRRFVESSCAF	9
ballena, sei	FKKDLHKAETYLVRVMKRRFVESSCAF	10
zorro, perro, gato	FKKDLHKAETYLVRVMKRRFVESSCAF	11
visón	FKKDLHKAETYLVRVMKRRFVESSCAF	12
vaca	FRKDLHKTETYLVRVMKRRFGEASCAF	13

ES 2 764 106 T3

oveja	FRKDLHKTETYLKRMKRRFGEASCAF	14
cabra	FRKDLHKTETYLKRMKRRFGEASCAF	15
cerdo	FKKDLHKAETYLKRMKRRFVESSCAF	16
alpaca	FKKDLHKAETYLKRMKRRFVESSCAF	17
caballo	FKKDLHKAETYLKRMKRRFVESSCAF	18
elefante	FKKDLHKAETYLKRMKRRFVESSCAF	19
mamífero ancestral	FKKDLHKAETYLKRMKRRFVESSCAF	20

La presente descripción también se extiende al uso de péptidos que son homólogos o variantes funcionales de las secuencias carboxilo terminal nativas de la hormona del crecimiento humana o la hormona del crecimiento de otras especies animales.

- 5 Estos homólogos o variantes funcionales se pueden derivar por inserción, supresión o sustitución de aminoácidos, o modificación química de la secuencia carboxilo terminal nativa. Las variantes de inserción de aminoácidos incluyen fusiones amino y/o carboxílicas terminales, así como inserciones intrasecuencia de aminoácidos simples o múltiples. Las variantes de secuencia de aminoácidos de inserción son aquellas en las que se introducen uno o más residuos de aminoácidos en un sitio predeterminado en la proteína, aunque también es posible la inserción aleatoria con un
- 10 cribado adecuado del producto resultante. Las variantes de supresión se caracterizan por la eliminación de uno o más aminoácidos de la secuencia. Las variantes de sustitución de aminoácidos son aquellas en las que se ha reemplazado al menos un residuo de aminoácido en la secuencia por otro de los veinte aminoácidos proteicos primarios, o por un aminoácido no proteico. En una realización, las sustituciones son con aminoácidos conservativos. Las modificaciones químicas de la secuencia carboxilo terminal nativa incluyen la acetilación del amino terminal y/o la amidación del
- 15 carboxilo terminal y/o la ciclación de la cadena lateral de la secuencia carboxilo terminal nativa.

Las variantes pueden comprender una, dos, tres, cuatro o cinco inserciones, supresiones o sustituciones en comparación con la secuencia C-terminal de la hormona del crecimiento natural siempre que se conserve la función de la secuencia C-terminal nativa.

- 20 Las variantes pueden incluir un enlace disulfuro que confiere una configuración cíclica en el péptido. En particular, el uso de todos los péptidos activos descritos en AU 693478 y PCT/AU98/00724 se debe entender que está dentro del alcance de esta descripción, por ejemplo:

Nº Ref.	ESTRUCTURA	
9502	Leu Arg Ile Val Gln Pen Arg Ser Val Glu Gly Ser Pen Gly Phe	SEQ ID NO:21
9405	CH3CO- Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:22
9410	H - Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:23
9404	Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe – CONH ₂	SEQ ID NO:24
9407	Leu Arg Ile Val Gln Cys Lys Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:25
9408	Leu Arg Ile Val Gln Cys <u>Lys Ser Val Glu</u> Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:26
	(enlace amida)	
9604	Tyr Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:1
9605	Lys Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:27
9618	Lys Lys Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:28
9607	Ala Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:29
9606	Leu Lys Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:30
9608	Leu Arg Ala Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:31
9403	Leu Arg Lys Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:32
9609	Leu Arg Ile Ala Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:33
9610	Leu Arg Ile Val Ala Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:34
9612	Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ala Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:35
9613	Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Ala Glu Gly Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:36
9615	Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Ala Ser Cys Gly Phe	SEQ ID NO:37
9616	Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ala Cys Gly Phe	SEQ ID NO:38
9602	Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Ala Phe	SEQ ID NO:39
9501	Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu D-Ala Ser Cys D-Ala Phe	SEQ ID NO:40
9601	Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Ala	SEQ ID NO:41

5 en donde las abreviaturas de los residuos de aminoácidos usadas están de acuerdo con la nomenclatura de péptidos estándar:

Gly = Glicina; Ile = Isoleucina; Glu = Ácido Glutámico; Phe = Fenilalanina; Cys = Cisteína; Arg = Arginina; Gln = Glutamina; Leu = Leucina; Ser = Serina; Val = Valina; Lys = Lisina; Ala = Alanina; Asp = Ácido Aspártico; His = Histidina; Orn = Ornitina; Tyr = Tirosina; Pen = Penicilamina (p, p'-Dimetil-Cisteína).

10 En una realización, los aminoácidos, excepto la glicina, tienen la configuración L-absoluta. Se pueden usar también aminoácidos de configuración D. El péptido puede tener un enlace disulfuro cíclico entre la Cys (182) y la Cys (189) o la Pen (182) y la Pen (189), según corresponda.

15 Los expertos en la materia apreciarán que el péptido usado se puede modificar para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento, la bioactividad, la vida media circulante o para cualquier otro propósito usando métodos disponibles en la técnica, como la glicosilación, mediante conjugación con un polímero para aumentar la vida media circulante, mediante pegilación u otra modificación química.

Por ejemplo, puede ser deseable introducir modificación para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento o para mejorar la biodisponibilidad.

El péptido comprende los aminoácidos 182-189 (hGH 182-189), aminoácidos 181-189, 180-189, 179-189, 178-189, 177-189, 176-189, 175-189, 175-190, 176-190, 177-190, 178-190, 179-190, 180-190, 181-190, 182-190, 182-191, 181-191, 180-191, 179-191, 178-191, 177-191, 176-191 o 175-191 de la hormona del crecimiento humana, por ejemplo dentro de las SEQ ID N°: 2-5.

- 5 El péptido comprende una variante de un fragmento C-terminal de la hGH que comprende los aminoácidos 182-189 o particularmente 177-191. En una realización preferida, el péptido es AOD9604 (Tyr- hGH 177-191) SEQ ID N°: 1.

El "péptido", como se usa en esta memoria, significa cualquier cadena de aminoácidos de 8 a 50 residuos de aminoácidos de longitud, preferiblemente de 8 a 40, de 8 a 30, de 8 a 25 o de 8 a 20, o más preferiblemente de aproximadamente 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19 residuos de aminoácidos de longitud.

- 10 Cualquier péptido para usar de acuerdo con la presente invención no puede tener la secuencia de longitud completa de una hormona del crecimiento. La hormona del crecimiento de longitud completa es eficaz para los tratamientos propuestos, pero también aumenta la secreción de IGF-1. Por consiguiente, la hormona del crecimiento de longitud completa no cae dentro del alcance de los péptidos para su uso de acuerdo con la presente invención.

- 15 Cualquier péptido para usar de acuerdo con la presente invención no puede tener la secuencia de longitud completa de una hormona del crecimiento ya que el péptido para usar en la presente invención no puede contener el dominio de la hormona del crecimiento responsable de la producción de IGF-1. Como se usa en esta memoria, el dominio de la hormona del crecimiento responsable de la producción de IGF-1 son los residuos de aminoácidos 6-14 de la hormona del crecimiento humana.

- 20 Un péptido para usar de acuerdo con la presente invención se puede derivar de fuentes naturales, producirse mediante tecnología de ADN recombinante o sintetizarse usando métodos sintéticos convencionales de péptidos.

El péptido se puede conjugar con una pareja de fusión para permitir una biosíntesis más fácil y/o distribución. Se puede incorporar en una composición farmacéutica convencional o puede estar presente en un alimento genéticamente modificado, como se describe en el documento WO 01/33997.

Administración

- 25 El péptido se puede administrar en una composición farmacéutica junto con un transportador farmacéuticamente aceptable para la administración.

- 30 El péptido se puede administrar mediante cualquier ruta adecuada y la persona experta en la técnica podrá determinar fácilmente la ruta y la dosis más adecuadas para la afección a tratar y el sujeto. El péptido se puede administrar por vía oral, sublingual, bucal, intranasal, por inhalación, transdérmica, tópica, intraarticular o parenteral en formulaciones de unidades de dosificación que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. El término parenteral como se usa en esta memoria incluye técnicas subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal, intracraneal, inyección o infusión.

- 35 En una realización, el péptido se puede administrar con o en un implante, dispositivo médico o prótesis. El implante puede ser un implante biodegradable o un depósito de liberación lenta u otros implantes conocidos por los expertos en la técnica. Tal realización es particularmente apropiada para mejorar el crecimiento y la fuerza musculares después de un traumatismo o daño muscular.

Cuando se usa para tratar quemaduras, el péptido se puede administrar por vía oral, tópica o parenteral.

- 40 Las composiciones que comprenden el péptido se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en esta memoria, una "cantidad eficaz" es una dosificación que es suficiente para reducir, para lograr un resultado biológico deseado. El resultado biológico deseado puede ser cualquier beneficio terapéutico que incluye un aumento en la masa muscular, un aumento en la fuerza muscular, el crecimiento muscular o el tratamiento de quemaduras o heridas. Dichas mejoras se pueden medir mediante una variedad de métodos, que incluyen los que miden la masa corporal magra y grasa (como el análisis mediante escáner de rayos dual), la fuerza muscular o la formación de células musculares.

- 45 Una dosis diaria típica puede variar de aproximadamente de 1 µg/kg hasta 100 µg/kg o más, dependiendo del modo de distribución.

- 50 Los niveles de dosificación del fragmento de la hormona del crecimiento podrían ser del orden de aproximadamente 0,1 mg por día a aproximadamente 50 mg por día, o generalmente estarán entre aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 1 mg por día. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales transportadores para producir una dosis única variará dependiendo del huésped a tratar y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 mg a 1 g de un componente activo con una cantidad apropiada y conveniente de material transportador, que puede variar de aproximadamente del 5 al 95 por ciento de la composición total. Las formas de unidad de dosificación generalmente contendrán entre aproximadamente 0,1 mg y 50 mg de ingrediente activo.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier sujeto en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración, la tasa de excreción, la combinación de medicamentos y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

5 Los horarios de dosificación se pueden ajustar según la vida media del péptido o de la gravedad de la afección del sujeto.

Generalmente, las composiciones se administran como una dosis en bolo, para maximizar los niveles circulantes de péptido durante el mayor tiempo después de la dosis. Se puede usar también la infusión continua después de la dosis en bolo.

10 Sujeto

Los tratamientos de la presente invención son adecuados para los sujetos que lo necesitan. "Sujeto", como se usa en esta memoria, se refiere a animales humanos y no humanos.

15 El término "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos, como primates no humanos (particularmente primates superiores), ovejas, caballos, perros, roedores, (p. ej., ratón o rata), conejillos de indias, cabras, cerdos, gatos, conejos, vacas y no mamíferos, como pollos, anfibios, reptiles, etc. En una realización, el sujeto es un animal experimental, un animal adecuado como un modelo de enfermedad, o en la cría de animales (animales como fuente de alimento), donde los métodos para aumentar la masa muscular magra beneficiarán enormemente la industria. Además, el método del primer aspecto es particularmente importante en los caballos de carreras.

20 En una realización, el tratamiento es para seres humanos, particularmente seres humanos adultos, niños de 11 a 16 años de edad, de 4 a 10 años de edad, niños de 18 meses a 4 años, bebés de hasta 18 meses. El tratamiento también se puede usar para personas mayores o enfermos.

25 En una realización, el sujeto padece una enfermedad, por ejemplo, osteoartritis, diabetes, VIH o está inmunocomprometido. El sujeto puede poseer marcadores pre-diabéticos o tener una enfermedad en la que la diabetes tiene una complicación. En otra realización, el sujeto desea una mejora en su salud o apariencia, por ejemplo, para retrasar el envejecimiento o mejorar el físico. Por lo tanto, los sujetos incluyen deportistas, tanto de élite como aficionados, culturistas, aquellos deseosos de un físico mejorado, combatientes y obreros.

En una realización, los tratamientos de la presente invención se usan para complementar tratamientos alternativos para la misma afección. Por ejemplo, el fragmento C-terminal de la hormona del crecimiento se puede usar para complementar las terapias con células madre para la reparación de articulaciones y músculos.

30 En una realización, el sujeto está contraindicado para la terapia con la hormona del crecimiento.

A lo largo de esta especificación y reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprende", o variaciones como "comprende" o "que comprende", implican la inclusión de un número entero o grupo de números enteros establecido, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros.

35 También se debe notar que, como se usa en la especificación del sujeto, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los aspectos plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Será evidente para la persona experta en la técnica que, aunque la invención se ha descrito con cierto detalle con fines de claridad y comprensión, se pueden realizar diversas modificaciones y alteraciones a las realizaciones y métodos descritos en esta memoria sin apartarse del alcance del concepto inventivo descrito en esta especificación.

40 La invención se describirá ahora solo a modo de referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos:

Ejemplo 1: Determinar el efecto del AOD sobre la reparación del cartílago evaluando la formación de tejido:

Métodos

Cultivo celular y Tratamiento

45 Se aislaron condrocitos del cartílago articular obtenido asépticamente de las articulaciones metacarpiano-carpiano de ternera y se sembraron en insertos de membrana recubiertos con colágeno tipo II (Millipore™) ($1,5 \times 10^6$ células/membrana de diámetro de 12 mm). Los condrocitos se cultivaron en Ham's F-12 suplementado con suero bovino fetal al 5% (FBS) en condiciones estándar de cultivo. Después de 5 días, el suero se aumentó al 20%. A continuación, se cultivaron los condrocitos en presencia y ausencia de AOD9604 (SEQ ID N°: 1) (10 o 100 $\mu\text{g/ml}$)
50 durante 2 semanas (tiempo total de cultivo 3 semanas). Se agregó AOD fresco con cada cambio de medios.

Valoración del tejido

5 Se recogió el tejido y se digirió con papaína (Sigma, 40 µg/ml) durante 48 h a 65°C. Se determinó el contenido de ADN usando el ensayo de unión de colorante Hoechst 33258 (Polysciences) y fluorometría (excitación a 365 nm, emisión a 458 nm). Se determinó el contenido de proteoglicanos midiendo la cantidad de glicosaminoglicanos sulfatados usando el ensayo de unión a colorante azul de dimetilmetileno y espectrofotometría (525 nm). El contenido de colágeno se determinó midiendo el contenido de hidroxiprolina de una alícuota de la digestión con papaína hidrolizada en HCl 6N durante 18 h a 110°C. El contenido en hidroxiprolina se determinó usando el ensayo con cloramina-T/reactivo de Ehrlich y espectrofotometría (560 nm). Se cuantificó la celularidad midiendo el contenido de ADN usando el ensayo de unión de colorante Hoechst 33258 (Polysciences) y fluorometría (excitación a 365 nm, emisión a 458 nm).

10 Análisis estadístico

Todos los experimentos se hicieron tres veces y cada condición se hizo por triplicado. Los datos se expresaron como media ± DE. Los datos se expresaron como media ± DE. La significancia se determinó usando ANOVA de dos vías seguido de la prueba post hoc de Turkey cuando se evaluaban múltiples grupos. La prueba T se utilizó si se comparaban 2 grupos. La significancia se asignó a valores de $p < 0,05$.

15 Resultados

El tratamiento con AOD9604 no fue tóxico para las células según se determinó cuantificando el contenido de ADN después de 2 semanas de tratamiento (Figura 1).

El AOD9604 (100 µg/ml) mejoró la reparación del cartílago al aumentar el contenido de proteoglicanos y de colágeno del tejido según se determinó a las 3 semanas de cultivo (Figura 2 y Figura 3).

20 En las figuras, el AOD9604 se conoce como AOD.

Ejemplo 2: Efecto del AOD sobre el cartílago nativo

Métodos

25 Los explantes de cartílago se tomaron de las articulaciones metacarpiano-carpiano de ternera y se colocaron en cultivo en Ham's F-12 suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 20% en presencia y ausencia de AOD9604 (SEQ ID N°: 1) (10 o 100 µg/ml) durante 1 semana o (100 o 500 µg/ml) durante 2 semanas.

Valoración del tejido

30 Se recogió el tejido y se midió el contenido de agua y el peso seco. El tejido se digirió después con papaína (Sigma, 40 µg/ml) durante 48 h a 65°C. El contenido de ADN se determinó usando el ensayo de unión de colorante de Hoechst 33258 (Polysciences) y fluorometría (excitación a 365 nm, emisión a 458 nm). Se determinó el contenido de proteoglicanos midiendo la cantidad de glicosaminoglicanos sulfatados usando el ensayo de unión a colorante azul de dimetilmetileno y espectrofotometría (525 nm). El contenido de colágeno se determinó midiendo el contenido de hidroxiprolina de una alícuota de la digestión con papaína hidrolizada en HCl 6N durante 18 h a 110°C. El contenido en hidroxiprolina se determinó usando el ensayo con cloramina-T/ reactivo de Ehrlich y espectrofotometría (560 nm). La celularidad se cuantificó midiendo el contenido de ADN usando el ensayo de unión de colorante Hoechst 33258 (Polysciences) y fluorometría (excitación a 365 nm, emisión a 458 nm).

Análisis estadístico

40 Todos los experimentos se hicieron tres veces y cada condición se hizo por triplicado. Los datos se expresaron como media ± DE. Los datos se expresaron como media ± DE. La significancia se determinó usando ANOVA de dos vías seguido de la prueba post hoc de Turkey cuando se evaluaban múltiples grupos. La prueba T se utilizó si se comparaban 2 grupos. La significancia se asignó a valores de $p < 0,05$.

Resultados

El AOD no fue tóxico para las células a concentraciones de hasta 500 µg/ml durante 2 semanas de tratamiento ya que no hubo cambios significativos en el contenido de ADN en ese periodo de tiempo (Figura 4).

El AOD9604 no tuvo efecto sobre el cartílago nativo a concentraciones de AOD de 500 µg/ml (Figuras 5-8).

45 En las figuras, AOD9604 se conoce como AOD.

Conclusiones

1) El AOD9604 tuvo un resultado positivo (anabólico) en la formación de tejido de cartílago, lo que sugiere que sería apropiado usar AOD para estimular la reparación del cartílago.

2) El AOD9604 no tiene efecto sobre el cartílago intacto.

Ejemplo 3: Efecto del péptido AOD9604 sobre la diferenciación de mioblastos en células musculares *in vitro*

Métodos

Cultivo celular y tratamiento

5 Se cultivaron las C2C12 en un cultivo en monocapa en DMEM (glucosa alta) suplementado con suero bovino fetal al 10% en condiciones estándar de cultivo. Las células se pasaron al 60-70% de confluencia. El efecto del AOD9604 (SEQ ID N°: 1) sobre la proliferación celular se determinó haciendo crecer las células (3.000 células/cm²) en ausencia o presencia de AOD9604 (10 y 100 µg/ml) durante 3 días. Después se cuantificó el contenido de ADN. Las células se digirieron con papaína y se determinó el contenido de ADN usando el ensayo de unión de colorante Hoechst 33258 (Polysciences) y fluorometría (excitación a 365 nm, emisión a 458 nm).

Evaluación de la diferenciación celular

15 Se cultivaron las C2C12 (2x10³ células/cm²) en DMEM y FBS al 10%. Se indujo la diferenciación reemplazando los medios de crecimiento con medios de diferenciación que consisten en DMEM suplementado con suero de caballo al 2%. Las células se cultivaron en ausencia o en presencia de AOD9604 (10 y 100 µg/ml). Las células se fijaron en paraformaldehído al 4% y se tiñeron conjuntamente para miogenina (un marcador muscular específico de músculo (factor de transcripción) al 1/250 en tampón Tris-Tritón X) y para Biodipy (tinción citoplásmica, Invitrogen, al 1/1.000 en PBS). Se contó el número de células teñidas para miogenina en 4 campos aleatorios (hasta 100 células/campo) (n =4). Se calculó el porcentaje de células que se tiñeron positivamente para miogenina.

20 Para la cuantificación de miotubos, las células se tiñeron con Biodipy (Invitrogen, 1/1.000 en PBS) de acuerdo con las directrices del fabricante. Se determinó el número de miotubos que se desarrollaron durante 72 horas y se expresó como un porcentaje del total de células en cultivo (n = 3, 100 células/cultivo).

Análisis estadístico

25 Los datos se expresaron como media ± DE. Los datos se expresaron como media ± DE. La significancia se determinó usando ANOVA de dos vías seguido de la prueba post hoc de Turkey cuando se evaluaban múltiples grupos. La prueba T se utilizó si se comparaban 2 grupos. La significancia se asignó a valores de p <0,05.

Resultados

El AOD9604 mejora la diferenciación de C2C12 en mioblastos en 72 horas a dosis tan bajas como 10 µg/ml (Figuras 9 y 10). El AOD9604 no tuvo ningún efecto en la formación de miotubos (Figura 11). El AOD9604 no afectó a la proliferación celular (Figura 12). En las figuras, el AOD9604 se conoce como AOD.

30 Conclusión

El AOD9604 mejora la diferenciación en mioblastos y puede ser apropiado para usar para mejorar la formación del músculo.

Ejemplo 4: Efecto de la administración intra-articular de AOD9604 en un modelo de osteoartritis de colagenasa de conejo administrado solo o en combinación con HA

35 Diseño del estudio

El estudio siguió los protocolos descritos en Kim y cols., (2010) J Korean Med Sci 25: 776-780, que demostraron el efecto terapéutico de la administración intra-articular de ácido hialurónico (HA) con y sin AOD9604 (SEQ ID N°: 1). El AOD9604 (SEQ ID N°: 1) fue proporcionado por Metabolic Pharmaceutical Pty Ltd.

Especies: Conejo Blanco de Nueva Zelanda

40 Sexo: Machos

Edad: 12 semanas

Número de conejos: 32

45 Grupos de tratamiento: 32 conejos recibieron cada uno una inyección de colagenasa de 2 mg en la articulación de la rodilla derecha, seguida de una segunda inyección 3 días después para inducir la osteoartritis. Después de 4 semanas, los conejos se dividieron en 4 grupos de 8 para tratamientos posteriores.

El grupo 1 recibió 4 inyecciones semanales de vehículo (grupo control de la enfermedad).

El grupo 2 recibió 4 inyecciones semanales de 6 mg de HA-hyuran-plus (grupo control positivo para HA).

El grupo 3 recibió 4 inyecciones semanales de 0,25 mg de AOD9604 (grupo de AOD solo).

El grupo 4 recibió 4 inyecciones semanales tanto de HA como de AOD9604 (grupo de combinación).

Las observaciones clínicas se realizaron por observación directa diaria para evaluar la cojera (como se describe en Kim y cols., (2010) supra). Los animales se sacrificaron a las 9 semanas después de la inyección inicial de colagenasa.

- 5 La observación general de las articulaciones de la rodilla derecha e izquierda se realizó después de la disección y se puntuó para el daño (como se describe en Kim y cols., (2010) supra). Se realizó y puntuó el análisis histológico de los cóndilos lateral y medial de cada articulación.

10 Se realizó un análisis estadístico de los datos y los resultados se muestran en las Figuras 13 (Grupo 1), 14 (Grupo 2), 15 (Grupo 3) y 16 (Grupo 4). Los resultados indican que el AOD9604 (SEQ ID N°: 1) tiene poder regenerativo en comparación con el control y que HA y AOD9694 (SEQ ID N°: 1) proporcionan una cantidad similar de mejora en este punto del tiempo.

Ejemplo 5: Supuesto práctico-Infeción

15 El sujeto era un hombre de 46 años. Perforación de uña en el pie izquierdo. El sujeto describió un pie muy hinchado con un alto grado de enrojecimiento para una circunferencia de dos centímetros alrededor del sitio perforado. También había un alto grado de sensibilidad. Se identificó la inflamación en todo el lado derecho del pie izquierdo y a través de la cuarta y quinta falanges. Se notó algo de hinchazón en la articulación del tobillo. Síntomas consistentes con la infección por Clostridium tetani.

Dosificación:

20 Tres dosis de 360 mcg de AOD9604 (SEQ ID N°: 1) por vía subcutánea alrededor del área infectada por día. Cada dosis individual representaba una toma de 0,3 ml a 1.200 mcg por ml por dosis. 4 días.

Observaciones principales:

25 En el quinto día, el sujeto estaba muy satisfecho tanto con el dolor como con la funcionalidad en la región. Fue capaz de vestir completamente el pie con un zapato y pudo reanudar la actividad general de carga de peso. El sujeto reanudó la actividad de levantamiento moderado de pesas y de carrera completa el día ocho. El sujeto señaló también que el dolor se redujo considerablemente alrededor de tres de las inyecciones. La mayoría de esta reducción del dolor se asoció con la inflamación de la infección. El malestar tisular debido a la alteración se resolvió alrededor del día cinco. El sujeto sintió que todos los síntomas y cualquier otra molestia menor asociada se habían resuelto completamente alrededor del día ocho. No se usó ninguna otra intervención quimioterapéutica o antimicrobióticos en el tratamiento.

Ejemplo 6: Supuesto práctico-Músculo de la pantorrilla

30 El sujeto era un futbolista profesional masculino de 24 años. El deportista sufrió un desgarro de 1,5 cm en su sóleo cerca de la aponeurosis adyacente al gastrocnemio. La resonancia magnética (RMN) mostraba algo de sangrado y contusión asociados. Un desgarro de 1,5 cm se considera un desgarro moderadamente grande para la región. La RMN indicó que se había colocado una masa de sangre y edema cerca de la inserción de la aponeurosis anterior en el tabique mediano. Los desgarros de fibra fueron direccionales con la orientación de las fibras. La longitud del desgarro era de 1,5 cm.

Dosificación:

El sujeto se sometió a una intervención de AOD9604 (SEQ ID N°: 1) a 600 mcg por dosis. Se le aplicó un ml dos veces a la semana. La aplicación transdérmica fue de 600 mcg por ml. La aplicación total fue de 20 ml.

Observaciones principales:

40 La lesión del deportista se resolvió en dos semanas. Esto era considerablemente una reducción en el marco de tiempo dada la naturaleza original de la lesión. La RMN confirmó que había vuelto esa integridad completa a la lesión. No se identificó sangrado o edema en la RMN de seguimiento. También en este punto, el deportista había vuelto a las actividades de carga completa. El deportista indicó que no había dolor residual o molestias asociadas con la lesión original. No hubo conciencia de la zona con la vuelta al ejercicio. No hubo dolor o molestias inmediatas una vez que se reanudó por completo la capacidad de carga. El deportista notó también que el dolor asociado con la lesión había comenzado a disminuir rápidamente después de la aplicación del transdérmico a la lesión. Indicó que no había reanudación de ninguna patología y en relación con el dolor o la inflamación al regreso. Se sentía cómodo con la práctica de la carrera y comentó que no se notó ninguna molestia. El deportista consideró que la lesión había vuelto a la función por completo.

50 **Ejemplo 7:** Supuesto práctico-Músculo isquiotibial

El sujeto era un futbolista profesional masculino de 22 años. El deportista sufrió un desgarro de 2,0 cm en la cabeza

larga de su bíceps femoral. La RMN indicó que estaba prominente una masa de sangre y edema cerca del tercio superior del vientre del músculo. Se observó cierta interrupción de la fibra debajo de la unión del tendón que viene de la inserción. La longitud del desgarro era de 1,5 cm. La región del vientre fusiforme alrededor de la lesión estaba muy inflamada.

5 Dosificación:

El sujeto se sometió a una intervención de AOD9604 (SEQ ID N°: 1) a 600 mcg por dosis. Se le aplicó un ml dos veces a la semana. La aplicación transdérmica fue de 600 mcg por ml. La aplicación total fue de 40 ml.

Observaciones principales:

10 La lesión del deportista se resolvió en tres semanas. Se consideró que era una reducción significativa en el marco de tiempo esperado dada la patología original de la lesión. La RMN confirmó que había vuelto a la cabeza larga del bíceps femoral esa integridad completa. No se identificó sangrado residual o edema en la RMN de seguimiento. El deportista había vuelto completamente a las actividades de resistencia a la finalización de la aplicación de tres semanas del transdérmico. Se pensó que esto iba antes de lo previsto. El deportista notó que no había dolor residual o incomodidad asociados con la lesión original una vez que reanudó sus funciones de actividades de resistencia. No hubo conciencia de la zona con la vuelta al ejercicio. No hubo dolor o molestias inmediatas identificadas con la capacidad de completa resistencia. El deportista sintió que el dolor asociado con la lesión había comenzado a disminuir rápidamente después de la aplicación del transdérmico. Indicó que no había agravamiento de la patología, ni dolor, ni inflamación. Tenía total comodidad con la práctica de la carrera y no se notó ninguna molestia durante o después del ejercicio. Dentro de la primera semana de regreso a las actividades de carga completa, el deportista no experimentó limitaciones en la capacidad de carga y se consideró que tuvo un retorno completo a la función.

Ejemplo 8: Supuesto práctico-Tendón del hombro

25 El sujeto era un futbolista profesional masculino de 23 años. El deportista sufrió alguna rotura de fibra en la unión de la inserción del tendón supraespinoso. La RMN indicó un área de 1,0 cm dentro de la patología de rotura. La RMN indicó que la rotura alcanzó la faceta más superior del tubérculo mayor del húmero. La mayor parte del área afectada era la porción muscular de la unión. La RMN indicó un área de 1,0 cm dentro de la patología de rotura. El deportista indicó que el dolor asociado con el área fue notable durante aproximadamente 5 semanas, lo que indicaba cierta cronicidad de la lesión. El deportista había estado restringido tanto en el rango de movimiento que podía emplear para el sitio lesionado, así como la cantidad de actividad de carga que podía realizar para el área. Le había resultado difícil abducir el brazo hacia la articulación del hombro. Encontró difícil resistir las fuerzas gravitacionales inferiores colocadas a través de la articulación del hombro y encontró agravamiento con cualquier tirón hacia abajo con el peso de la extremidad superior.

Dosificación:

30 El sujeto se sometió a una intervención de AOD9604 (SEQ ID N°: 1) a 600 mcg por dosis. Se le aplicó un ml dos veces a la semana. La aplicación transdérmica fue de 600 mcg por ml. La aplicación total fue de 30 ml.

35 Observaciones principales:

40 La lesión del deportista se resolvió en tres semanas. La RMN posterior confirmó que había vuelto esa integridad completa al área de unión. El deportista también había vuelto a las actividades de carga completa y de actividad de rotación con el área. El deportista sintió que no había dolor residual o molestias asociadas con el movimiento o con el trabajo de resistencia con la región. No hubo conciencia del área con la vuelta al ejercicio ni en los componentes de rotación ni en los de carga. El deportista confirmó que no hubo dolor o molestias inmediatas una vez que se reanudó por completo la capacidad de carga y que no se pudo identificar el dolor, la inflamación o la conciencia de la lesión después del entrenamiento. Hubo un re-agravamiento de la lesión en cualquier etapa. El deportista también notó que el dolor asociado con la lesión había comenzado a disminuir al final de la primera semana de la aplicación del transdérmico.

45 **Ejemplo 9:** Supuesto práctico- Cuádriceps acorchado- Hematoma

50 El sujeto era un futbolista profesional masculino de 24 años. El deportista incurrió en una contusión en el recto femoral adyacente al tendón central. La RMN indicó un área de 2,0 cm para la contusión. La RMN indicó que hubo una rotura de fibra en el medio del recto femoral justo al lado de la región del tendón central. La RMN indicó que el área de ruptura era de 2,0 cm. Hubo un grado menor de edema asociado con la patología. La RMN confirmó que hubo una rotura de fibra, pero no un desgarro verdadero. El tendón central permaneció intacto. La lesión fue una lesión aguda. El deportista identificó molestias en el movimiento de carga y se palpaba fácilmente la masa. Cualquier movimiento de flexión de la cadera podría provocar molestias y conciencia de la lesión. Aunque el músculo no se considera un músculo dominante en el movimiento de extensión de la rodilla, el área afectada estaba dolorida e indujo molestias con dicho trabajo.

55

Dosificación:

El sujeto se sometió a una intervención de AOD9604 (SEQ ID N°: 1) a 600 mcg por dosis. Se le aplicó un ml dos veces a la semana. La aplicación transdérmica fue de 600 mcg por ml. La aplicación total fue de 20 ml.

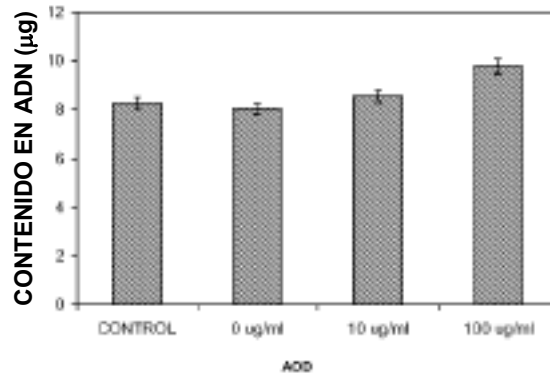
Observaciones principales:

- 5 La lesión del deportista se resolvió en dos semanas. Se observó que el área de contusión estaba libre de sangrado o edema en la RMN posterior. La RMN confirmó la vuelta a la integridad anatómica completa del área lesionada. El deportista volvió a la actividad de carga completa sin experimentar problemas con la carga mecánica o la práctica de la carrera. No hubo problemas con la reanudación del contacto. El deportista confirmó que no había dolor o molestias inmediatos una vez que se reanudó completamente la capacidad de carga. El deportista sintió que no se pudo
- 10 identificar el dolor, la inflamación o la conciencia de la lesión después del entrenamiento. No hubo re-agravamiento de la lesión en ninguna etapa, ya sea por correr, carga o contacto. El deportista notó que el dolor asociado con la lesión había comenzado a disminuir al final de la primera semana de la aplicación del transdérmico, aunque todavía se podía palpar algo de masa en el área lesionada.

REIVINDICACIONES

1. Un péptido que comprende una secuencia carboxilo-terminal de una hormona del crecimiento y no el dominio de la hormona del crecimiento responsable de la producción de IGF-1, para usar en
tratar la osteoartritis;
- 5 aumentar la producción o calidad o reparación de condrocitos, proteoglicanos o colágeno o promover la formación o reparación de tejido de cartílago;
promover o mejorar la masa, reparación, formación o función muscular, del ligamento o del tendón; o
tratar un trastorno de desgaste muscular;
- 10 en donde el péptido comprende los aminoácidos 182-189 de la hormona del crecimiento humana, y en donde el péptido incluye un enlace disulfuro que confiere una configuración cíclica en el péptido en la región representada por dichos aminoácidos.
2. El péptido para usar de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el trastorno de desgaste muscular es sarcopenia, caquexia, anorexia o síndrome de desgaste del SIDA.
3. El péptido para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el uso es el tratamiento de la osteoartritis.
- 15 4. El péptido para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en las que el péptido comprende los aminoácidos 182-190 o 182-191 de la hormona del crecimiento humana.
5. El péptido para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en las que el péptido comprende los aminoácidos 177-191 de la hormona del crecimiento humana.
- 20 6. El péptido para usar de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en las que el péptido comprende o consiste esencialmente en una secuencia seleccionada de las SEQ ID Nos: 1 a 5, 22, 23, 24, 27-34, 39 y 41.

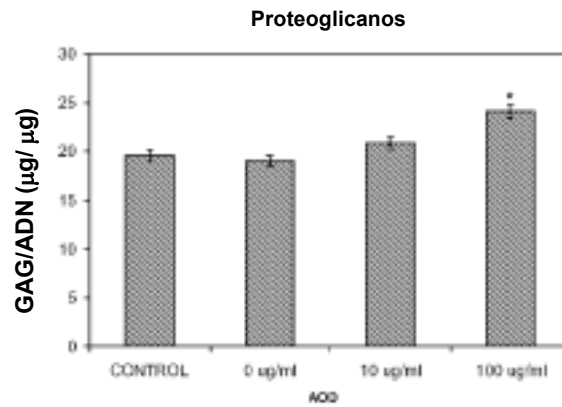
EL TRATAMIENTO CON AOD NO TIENE UN EFECTO TÓXICO SOBRE LAS CÉLULAS*



*3 sem., cartílago formado in vitro

Figura 1

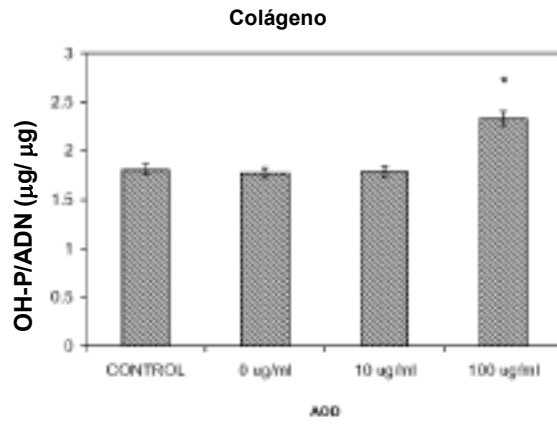
EFFECTO DEL AOD SOBRE LA FORMACIÓN DEL TEJIDO DE CARTÍLAGO



*3 sem., cartílago formado in vitro, media \pm DE, $p < 0,05$

Figura 2

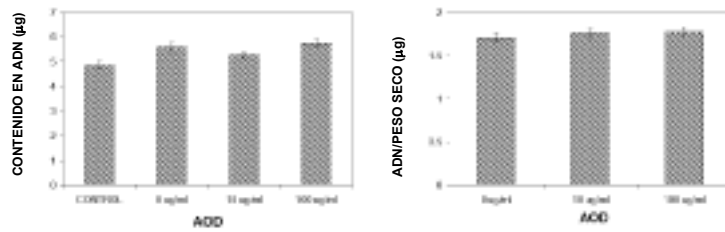
EL TRATAMIENTO CON AOD MEJORA LA FORMACIÓN DE TEJIDO DE CARTÍLAGO IN VITRO



*3 sem., cartílago formado in vitro, media \pm DE, $p < 0,05$

Figura 3

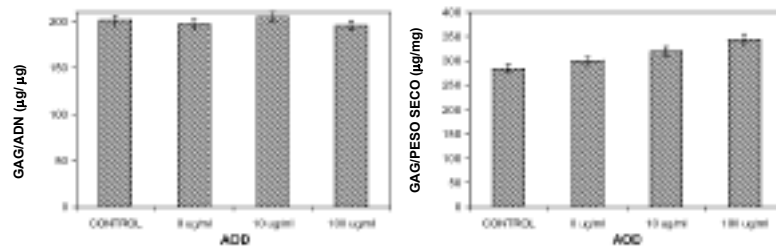
EL AOD NO TIENE EFECTO SOBRE LA CELULARIDAD DEL CARTÍLAGO NATIVO*



*1 sem., explante

Figura 4

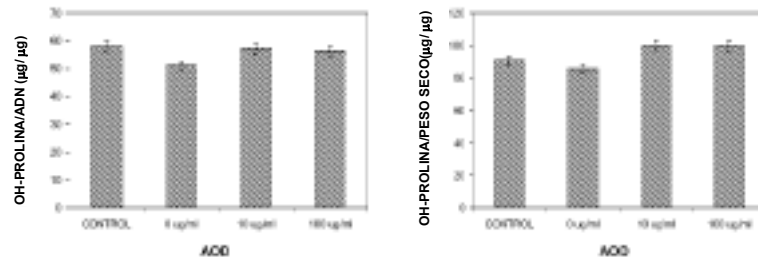
**EL AOD NO AFECTA AL CONTENIDO DE PROTEOGLICANOS DEL
CARTÍLAGO NATIVO***



*1 sem., explante

Figura 5

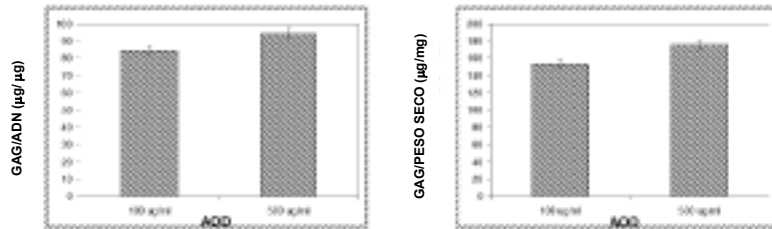
**EL AOD NO AFECTA AL CONTENIDO DE COLÁGENO DEL
CARTÍLAGO NATIVO***



*1 sem., explante

Figura 6

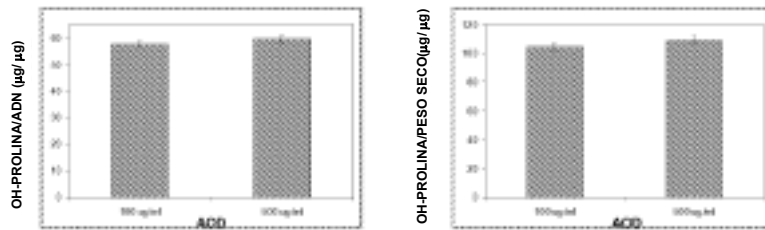
EL AOD NO AFECTA AL CONTENIDO DE PROTEOGLUCANOS DEL CARTÍLAGO NATIVO*



*2 sem., explante

Figura 7

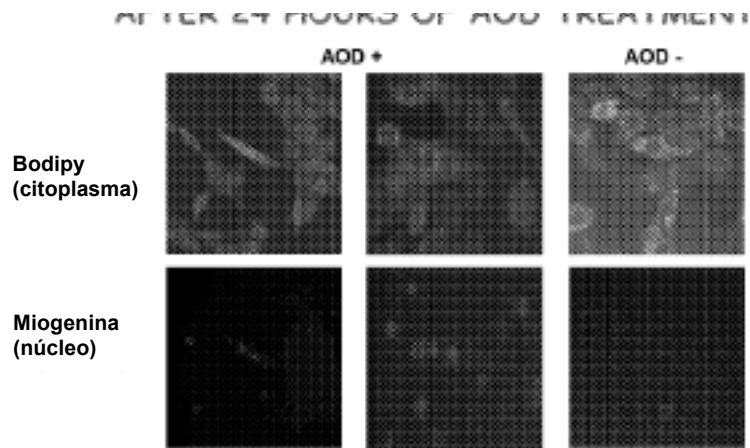
EL AOD NO AFECTA AL CONTENIDO DE COLÁGENO DEL CARTÍLAGO NATIVO*



*2 sem., explante

Figura 8

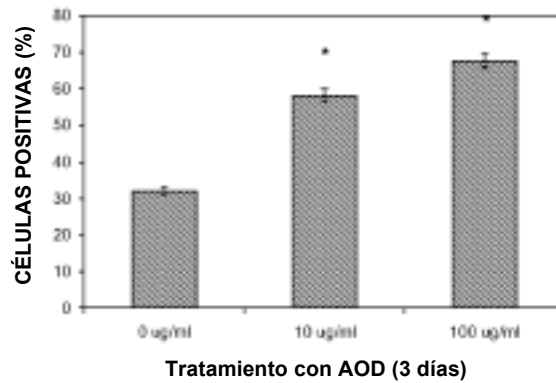
LAS CÉLULAS C2C12 MUESTRAN DIFERENCIACIÓN MUSCULAR DESPUÉS DE 24 HORAS DEL TRATAMIENTO CON AOD



*24 h. de tratamiento, AOD: 100 µg/ml

Figura 9

EL AOD MEJORA LA DIFERENCIACIÓN MIOGÉNICA



*p<0,01, células C2C12

Figura 10

EL AOD NO MEJORA LA FORMACIÓN DE MIOTUBOS

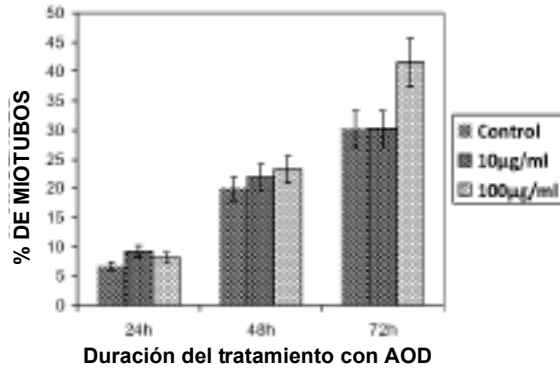
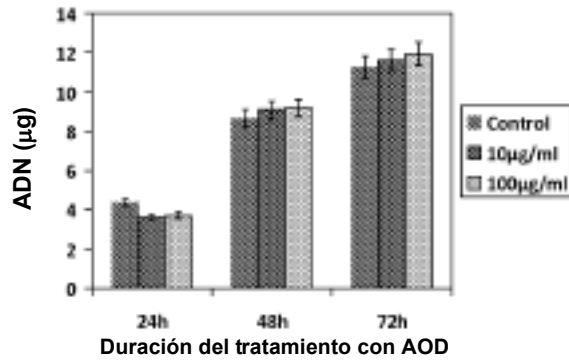


Figura 11

EL AOD NO ALTERA LA PROLIFERACIÓN



*p<0,05, N=9, células C2C12

Figura 12

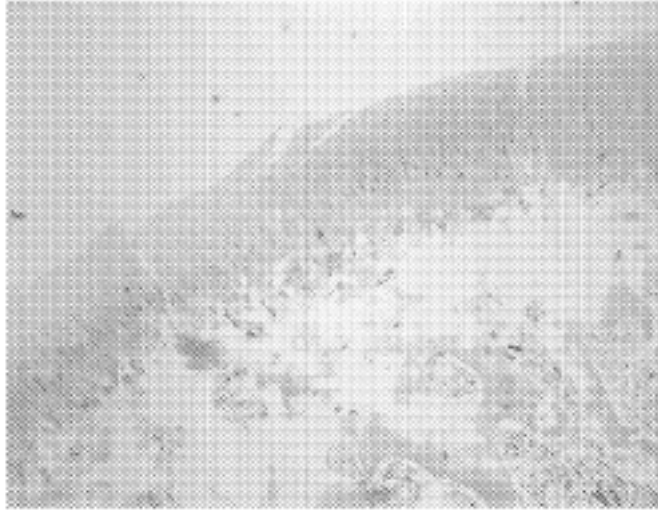


Figura 13

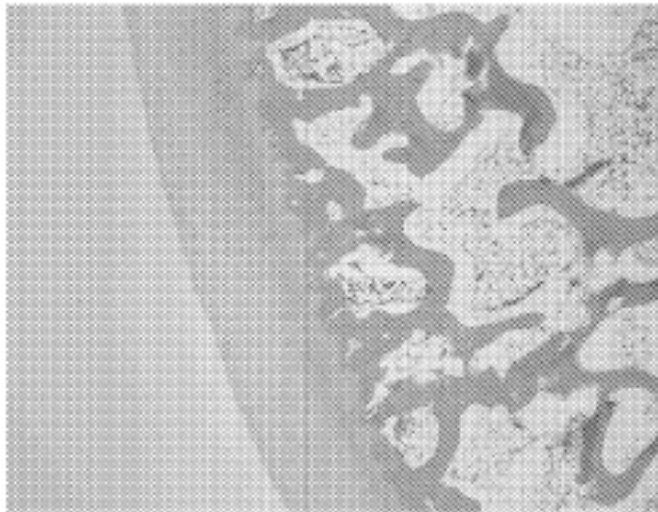


Figura 14

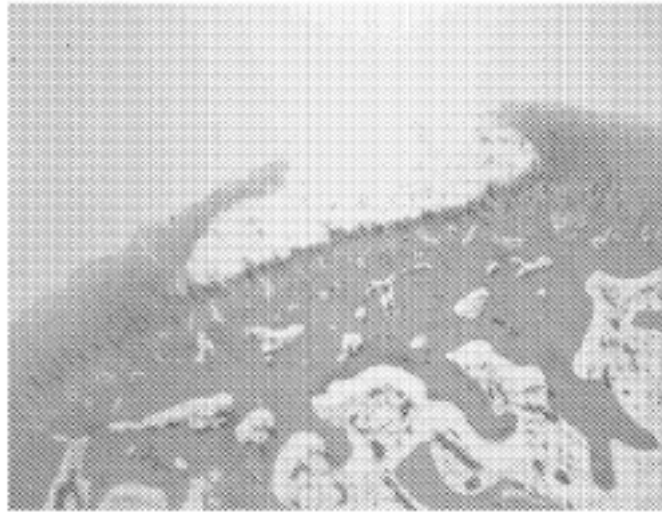


Figura 15

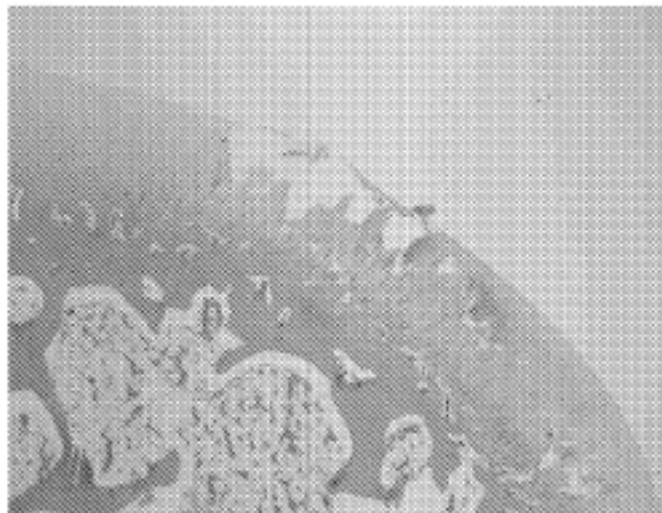


Figura 16