

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 521**

51 Int. Cl.:
A61K 38/08 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08802207 .4**
96 Fecha de presentación: **09.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2187915**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2010**

54 Título: **USO DEL PÉPTIDO PHPFHLFVY (INHIBIDOR DE RENINA) COMO AGENTE TERAPÉUTICO.**

30 Prioridad:
11.09.2007 EP 07017745

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.01.2012

73 Titular/es:
**MONDOBIOTECH LABORATORIES AG
HERRENGASSE 21
9490 VADUZ, LI**

72 Inventor/es:
**BEVEC, Dorian;
CAVALLI, Fabio;
CAVALLI, Vera y
BACHER, Gerald**

74 Agente: **Izquierdo Faces, José**

ES 2 371 521 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 del péptido PHPFHFLVY (inhibidor de renina) como agente terapéutico.

5 **[0001]** La presente invención se dirige al uso del compuesto péptido Pro-His-Pro-Phe-His-Leu-Phe-Val-Tyr-OH (Inhibidor de Renina) como un agente terapéutico para una terapia antiangiogénica en la profilaxis y/o tratamiento de
 10 esclerosis múltiple, mal de Sjögren, hemangioma cavernosa, tejido adiposo en obesidad, psoriasis, verrugas, dermatitis alérgica, cicatrices queloides, granulomas piogénicos, enfermedad de blisters, sarcoma Kaposi en pacientes con SIDA, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización coroidal, asma, pólipos
 15 nasales, rinitis, inflamación crónica de las vías aéreas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad periodontal, ascitis, adhesiones peritoneales, cirrosis hepática, endometriosis, quistes ováricos, hiperestimulación ovárica, artritis y sinovitis, formación osteófitas, angiogénesis de la médula ósea inducida por VIH, nefropatía diabética temprana, cáncer, metástasis de cáncer y tumores.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

[0002] La identificación de un compuesto terapéutico efectivo para la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad, puede basarse en la actividad del compuesto en un ensayo biológico. Un ensayo biológico que imita a un
 20 mecanismo causante de enfermedad, puede emplearse para probar la actividad terapéutica de un péptido candidato.

[0003] El mecanismo causante de muchas enfermedades es la sobre actividad de una ruta biológica. Un péptido que puede reducir la actividad de la ruta biológica puede ser efectivo en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad provocada por la sobre actividad de la ruta biológica. De manera similar, el mecanismo causativo de muchas enfermedades es la sobre producción de una molécula biológica. Un péptido que puede reducir la producción de la
 25 molécula biológica o bloquear la actividad de la molécula biológica sobre-producida o producida en exceso, puede ser efectivo en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad provocada por la sobre producción de la molécula biológica.

[0004] Por el contrario, el mecanismo causativo de muchas enfermedades es la sub-actividad de una ruta biológica. Un péptido que puede incrementar la actividad de la ruta biológica puede ser efectivo en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad provocada por la sub-actividad de la ruta biológica. También, similarmente, el mecanismo causante de muchas enfermedades es la sub-producción de una molécula biológica. Un péptido que puede incrementar la producción de la molécula biológica o imitar la actividad biológica de la molécula biológica sub-
 30 producida, puede ser efectivo en la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad provocada por la sub-producción de la molécula biológica.

[0005] Kuhl et al. (*Neuroendocrinology*, vol. 28, no. 5(1) En. 1979:339-48) disolvió el péptido PHPFHFLVY en agua y usó el péptido como inhibidor de la degradación LH-RH. Sin embargo el uso de PHPFHFLVY para uso en una
 40 terapia antiangiogénica no fue mostrado o propuesto.

[0006] Es el objeto de la presente invención el proporcionar un compuesto para una terapia antiangiogénica en la profilaxis y/o tratamiento de esclerosis múltiple, mal de Sjögren, hemangioma cavernosa, tejido adiposo en obesidad, psoriasis, verrugas, dermatitis alérgica, cicatrices queloides, granulomas piogénicos, enfermedad de blisters, sarcoma Kaposi en pacientes con SIDA, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización
 45 coroidal, asma, pólipos nasales, rinitis, inflamación crónica de las vías aéreas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad periodontal, ascitis, adhesiones peritoneales, cirrosis hepática, endometriosis, quistes ováricos, hiperestimulación ovárica, artritis y sinovitis, formación osteófitas, angiogénesis de la médula ósea inducida por VIH, nefropatía diabética temprana, cáncer, metástasis de cáncer y tumores.

[0007] El objeto de la presente invención se resuelve por la enseñanza de las reivindicaciones independientes. Adicionales características, aspectos y detalles ventajosos de la invención son evidentes a partir de las reivindicaciones dependientes, la descripción y los ejemplos de la presente solicitud.

55 **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN**

[0008] La presente invención se refiere al uso del péptido Pro-His-Pro-Phe-His-Leu-Phe-Val-Tyr-OH (Inhibidor de Renina) para la producción de una composición farmacéutica para una terapia antiangiogénica en la profilaxis y/o
 60 tratamiento de esclerosis múltiple, mal de Sjögren, hemangioma cavernosa, tejido adiposo en obesidad, psoriasis, verrugas, dermatitis alérgica, cicatrices queloides, granulomas piogénicos, enfermedad de blisters, sarcoma Kaposi en pacientes con SIDA, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización coroidal, asma, pólipos nasales, rinitis, inflamación crónica de las vías aéreas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad periodontal, ascitis, adhesiones peritoneales, cirrosis hepática, endometriosis, quistes ováricos, hiperestimulación ovárica, artritis y sinovitis, formación osteófitas, angiogénesis de la médula ósea inducida por VIH, nefropatía diabética temprana, cáncer, metástasis de cáncer y tumores. También se describen formulaciones farmacéuticas de preferencia en la forma de un liofilizado o solución reguladora líquida o formulación de leche materna artificial o
 65 solución reguladora líquida que contiene el péptido de la invención. El péptido es útil para la producción de una

composición farmacéutica para una terapia antiangiogénica en la profilaxis y/o tratamiento de esclerosis múltiple, mal de Sjögren, hemangioma cavernosa, tejido adiposo en obesidad, psoriasis, verrugas, dermatitis alérgica, cicatrices queloides, granulomas piogénicos, enfermedad de blisters, sarcoma Kaposi en pacientes con SIDA, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización coroidal, asma, pólipos nasales, rinitis, inflamación crónica de las vías aéreas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad periodontal, ascitis, adhesiones peritoneales, cirrosis hepática, endometriosis, quistes ováricos, hiperestimulación ovárica, artritis y sinovitis, formación osteófito, angiogénesis de la médula ósea inducida por VIH, nefropatía diabética temprana, cáncer, metástasis de cáncer y tumores.

10 **Cáncer, tumores, enfermedades proliferativas, malignidades y sus metástasis**

[0009] El término "cáncer" como se emplea aquí, se refiere también a tumores, enfermedades proliferativas, malignidades y sus metástasis. Ejemplos de enfermedades de cáncer, son adenocarcinoma, melanoma coroidal, leucemia aguda, neurinoma acústico, carcinoma ampular, carcinoma anal, astrocitoma, carcinoma de células basales, cáncer pancreático, tumor desmoide, cáncer de vejiga, carcinoma bronquial, cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC = non-small cell lung cancer), cáncer de mama, linfoma de Burkitt, cáncer de endometrio, síndrome de carcinoma primario desconocido (CUP = carcinoma of unknown primary), cáncer colorectal, cáncer de intestino delgado, tumores de intestino delgado, cáncer de ovarios, carcinoma endometrial, ependimoma, tipos de cáncer epitelial, tumores de Ewing, tumores gastrointestinales, cáncer gástrico, de vesícula biliar, carcinomas de vesícula biliar, cáncer uterino, cáncer cervical, cerviz, glioblastomas, tumores ginecológicos, tumores de oído, nariz y garganta, neoplasias hematológicas, leucemia de células pilosas, cáncer uretral, cáncer de la piel, cáncer de piel testicular, tumores de cerebro (gliomas), metástasis de cerebro, cáncer testicular, tumores de hipófisis, carcinoides, sarcoma de Kaposi, tumor de célula germinal de cáncer laríngeo, cáncer de huesos, carcinoma colorectal, tumores de cabeza y cuello (tumores del área de oído, nariz y garganta), carcinoma de colon, craneofaringiomas, cáncer oral (cáncer en el área de la boca y los labios), cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado, metástasis de hígado, leucemia, tumor de párpados, cáncer pulmonar, cáncer de nodos linfáticos (Hodgkin/No-Hodgkin), linfomas, cáncer del estómago, melanoma maligno, neoplasia maligna, tumores malignos de tracto gastrointestinal, carcinoma de mama, cáncer rectal, meduloblastomas, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, cáncer nasal, neurinoma, neuroblastoma, cáncer renal, carcinomas de células renales, linfomas no-Hodgkin, oligodendroglioma, carcinoma esofágico, carcinomas osteolíticos y carcinomas osteoplásticos, osteosarcomas, carcinoma de ovarios, carcinoma pancreático, cáncer penil, plasmocitoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN = squamous cell carcinoma of the head and neck), cáncer de próstata, cáncer faríngeo, carcinoma rectal, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma tiroides, enfermedad de Schneeberger, cáncer esofágico, espinaliomas, linfoma de célula T (micosis fungoides), timoma, carcinoma de trompas, tumores de ojos, cáncer uretral, tumores urológicos, carcinoma urotelial, cáncer de vulva, aparición de verrugas, tumores de tejidos suaves, sarcoma de tejido suave, tumor de Wilm, carcinoma cervical y cáncer de lengua.

[0010] El péptido se probó utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos 1-7, 9-17 por su efecto como agentes terapéuticos activos en la profilaxis y/o tratamiento de cáncer, enfermedades proliferativas, tumores y sus metástasis.

Enfermedad infecciosa

[0011] El sistema inmune en los vertebrados superiores representa la primer línea de defensa contra diversos antígenos que pueden entrar al cuerpo vertebrado, incluyendo microorganismos tales como bacterias, hongos y virus que son los agentes causativos de una variedad de enfermedades.

[0012] A pesar de grandes programas de inmunización, las infecciones virales, tales como el virus de influenza, virus de inmunodeficiencia humana ("VIH" = human immunodeficiency virus), virus de herpes simplex ("HSV" = herpes simplex virus, tipos 1 ó 2), virus de papiloma humano ("HPV" = human papilloma virus, tipos 16 ó 18), infecciones de citomegalovirus humano ("HCMV" = human cytomegalovirus) o virus de hepatitis humana B o C ("VHB", Tipo B; "HCV", tipo C), queda una fuente seria de morbilidad y mortalidad por todo el mundo y una causa significativa de enfermedad y muerte entre personas con deficiencia inmune asociada con el envejecimiento o diferentes condiciones clínicas. Aunque la quimioterapia antiviral con compuestos tales como amantadina y rimantadina ha mostrado reducir la duración de síntomas de infecciones clínicas (por ejemplo, infección de influenza), efectos secundarios mayores y el surgimiento de variantes resistentes a la droga se han descrito. Nuevas clases de agentes antivirales diseñados para ser blanco con proteínas virales particulares tales como neuraminidasa de influenza, se están desarrollando. Sin embargo, la capacidad de los virus para mutar las proteínas objetivo representa un obstáculo para tratamiento efectivo con moléculas que inhiben selectivamente la función de polipéptidos virales específicos.

[0013] Adicionalmente, hay necesidad por nuevas terapias para la prevención y tratamiento de infecciones bacterianas, en especial infecciones bacterianas provocadas por bacterias resistentes a múltiples drogas. Actualmente, infecciones bacterianas se tratan con diversos antibióticos. Aunque los antibióticos tienen y pueden ser efectivos en el tratamiento de diversas infecciones bacterianas, hay una cantidad de limitaciones a la efectividad y seguridad de antibióticos. Por ejemplo, algunos individuos tienen una reacción alérgica a ciertos anticuerpos y

otros individuos tienen serios efectos secundarios. Aún más, uso continuo de antibióticos para el tratamiento de infecciones bacterianas contribuye a la formación de cepas anti-bacterias resistentes a antibióticos.

5 **[0014]** Ejemplos de enfermedades infecciosas son SIDA (AIDS), enfermedad hidáide alveolar (AHD, equinococcosis), amebiasis (infección de *Entamoeba histolítica*), infección de *Angiostrongilus*, anisakiasis, antrax, babesiosis (infección de *Babesia*), infección de *Balantidium* (balantidiasis), infección de *Baylisascaris* (ascáride del mapache), bilharzia (esquistosomiasis), infección *Blastocystis hominis* (blastomicosis), boreliosis, botulismo, diarrea Brainerd, brucelosis, encefalopatía espongiforme bovina (BSE = bovine spongiform encephalopathy), candidiasis, capilariasis (infección *Capilaria*), síndrome de fatiga crónica (CFS = chronic fatigue syndrome), enfermedad de Chagas (*Tripanosomiasis americana*), varicela (virus *Varicela-Zoster*), infección de *Clamidia pneumoniae*, cólera, enfermedad Creutzfeldt-Jakob (CJD = Creutzfeldt-Jakob disease), clonorquiasis (infección de Clonorquis), migrañas de larva cutánea (CLM = cutaneous larva migrans) (infección de lombriz intestinal), coccidioomicosis, conjuntivitis, Coxsackievirus A16 (enfermedad de mano, pie y boca), criptococcosis, infección de Criptosporidio (criptosporidiosis), mosquito *Culex* (vector de virus del Nilo Occidental), ciclosporiasis (infección de *Cyclospora*), cisticercosis (neurocisticercosis), infección de Citomegalovirus, Dengue/Fiebre de Dengue, infección de *Dipilidio* (lombriz solitaria de gatos y perros), fiebre hemorrágica del virus Ébola, encefalitis, infección de *Entamoeba coli*, infección de *Entamoeba dispar*, infección de *Entamoeba hartmanni*, infección de *Entamoeba histolítica* (amebiasis), infección de *Entamoeba polecki*, enterobiasis (infección de oxiuros), infección de enterovirus (no-polio), infección de virus Epstein-Barr, infección de *Escherichia coli*, infección transportada por alimentos, enfermedad de pie y boca, dermatitis fungal, gastroenteritis, enfermedad estreptococal del grupo A, enfermedad estreptococal del grupo B, enfermedad de Hansen (lepra), síndrome pulmonar de Hantavirus, infestación de piojos de la cabeza (pediculosis), infección de *Helicobacter pylori*, enfermedad hematológica, infección de virus Hendra, hepatitis (HCV, VHB), herpes zoster (herpes), infección VIH, erliquiosis humana, infección de virus de parainfluenza humana, influenza, isosporiasis (infección de *Isospora*), fiebre Lassa, leishmaniasis, Kala-azar (Kala-azar, infección de *Leishmania*), piojos (piojos de cuerpo, piojos de la cabeza, piojos púbicos), enfermedad de Lyme, malaria, fiebre hemorrágica de Marburg, sarampión, meningitis, enfermedades transportadas por mosquitos, infección de complejo *Mycobacterium avium* (MAC = *Mycobacterium avium* complex), infección de Naegleria, infecciones de nosocomio, infección de amiba intestinal no patogénica, onchocerciasis (ceguera de río), opisthorciasis (infección de *Opisthorcis*), infección de parvovirus, plaga, neumonía de *Pneumocystis carinii* (PCP = *Pneumocystis carinii* pneumonia), polio, fiebre Q, rabia, infección de virus sincitial respiratoria (RSV = respiratory syncytial virus), fiebre reumática, fiebre de Rift Valley, ceguera de río (oncocerciasis), infección de rotavirus, infección de ascáride, salmonelosis, salmonella enteritidis, sarna, shigelosis, herpes, enfermedad del sueño, viruela, infección estreptococal, infección de tenia, tétanos, síndrome de choque tóxico, tuberculosis, úlceras (enfermedad de úlcera péptica), fiebre de valle, infección de *Vibrio parahemolítico*, infección de *Vibrio vulnificus*, fiebre hemorrágica viral, verrugas, enfermedades infecciosas transportadas por el agua, infección de virus del Nilo Occidental (encefalitis del Nilo Occidental), tosferina, fiebre amarilla.

40 **[0015]** Los priones son agentes infecciosos que no tienen un genoma de ácido nucleico. Parece que una proteína sola es el agente infeccioso. Un prion se ha definido como "partícula infecciosa proteinácea pequeña que resiste la inactivación por procedimientos que modifican ácidos nucleicos". El descubrimiento de que proteínas solas pueden transmitir una enfermedad infecciosa llega como una sorpresa considerable para la comunidad científica. Las enfermedades de priones a menudo se denominan "encefalopatías espongiformes transmisibles", debido a la apariencia post mortem del cerebro con grandes vacuolas en la corteza y cerebelo. Probablemente la mayoría de las especies mamíferas desarrollan estas enfermedades. Las enfermedades de priones son un grupo de desórdenes neurodegenerativos de humanos y animales y las enfermedades de priones pueden manifestarse como desórdenes esporádicos, genéticos o infecciosos. Ejemplos de enfermedades de priones adquiridas por infección exógena son encefalitis espongiforme bovina (BSE = bovine spongiform encephalitis) de ganado y la nueva variante de la enfermedad Creutzfeld-Jakob (vCJD) provocada por BSE así como tembladera o prurito lumbar de animales. 50 Ejemplos de enfermedades de priones humanos incluyen kuru, enfermedad Creutzfeldt-Jakob esporádica (sCJD), CJD familiar (fCJD), CJD iatrogénica (iCJD), enfermedad Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), insomnio familiar fatal (FFI = fatal familial insomnia), y especialmente la nueva variante CJD (nvCJD o vCJD).

55 **[0016]** El nombre "prion" se emplea para describir los agentes causantes que subyacen a las encefalopatías espongiformes transmisibles. Un prion se propone que es una partícula infecciosa novedosa que difiere de virus y viroides. Está compuesto solamente de una proteína única que resiste la mayoría de los procedimientos de inactivación tales como calor, radiación y proteasas. La última característica ha llevado al término isoforma resistente a proteasa de la proteína prion. La isoforma resistente a proteasa se ha propuesto que cataliza lentamente la conversión de la proteína prion normal en la forma anormal.

60 **[0017]** El término "isoforma" en el contexto de priones, significa dos proteínas exactamente con la misma secuencia de amino ácidos que pueden plegarse en moléculas con estructuras terciarias dramáticamente diferentes. La isoforma celular normal de la proteína prion (PrP^C) tiene un alto contenido de hélice α , un bajo contenido de hoja β y es sensible a digestión proteasa. La isoforma que provoca enfermedad (PrP^{Sc}) anormal, tiene un menor contenido de hélice α , un muy superior contenido de hoja β , y es mucho más resistente a digestión con proteasa. 65

5 **[0018]** Como se emplea aquí, el término "enfermedades de priones" se refiere a encefalopatías espongiiformes transmisibles. Ejemplos de enfermedades de priones comprenden tembladera (ovejas, cabras), encefalopatía de mink transmisible (TME = transmissible mink encephalopathy; mink), enfermedad de caquexia crónica (CWD = chronic wasting disease); ciervo mulo o venado burra, venado, ante), encefalopatía espongiiforme bovina (BSE = bovine spongiform encephalopathy; vacas, ganados), Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (CJD), CJD variante (vCJD), enfermedad de Creutzfeldt-Jacob esporádica (sCJD), CJD familiar (fCJD), CJD iatrogénica (síndrome iCJD, Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), insomnio familiar fatal (FFI) y kuru o muerte de la risa. Se prefieren BSE, vCJD y CJD.

10 **[0019]** El péptido se probó utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos 1-7 por su efecto como agentes terapéuticos activos en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades y desórdenes infecciosos.

Enfermedad Autoinmune

15 **[0020]** Enfermedad autoinmune se refiere a cualquier grupo de enfermedades o desórdenes en donde se asocia lesión de tejido con una respuesta inmune mediada por células y/o humoral a constituyentes del cuerpo o en un sentido más amplio, una respuesta inmune a sí mismo. La respuesta inmune patológica puede ser sistémica o específica de órgano. Esto es, por ejemplo, la respuesta inmune dirigida a sí mismo puede afectar articulaciones, piel, revestimiento de mielina que protege neuronas, riñón, hígado, páncreas, tiroides, adrenales y ovarios.

20 **[0021]** De hecho, la lista de enfermedades autoinmunes está compuesta de más de ochenta desórdenes. Unas cuantas enfermedades autoinmunes tales como vitiligo, en donde parches de piel pierden pigmentación, son solamente molestas. La mayoría de las otras son debilitantes, a menudo progresivas con el tiempo y eventualmente fatales. Lupus sistémico eritematoso (SLE = Systemic lupus erythematosus), por ejemplo es una enfermedad crónica en donde 10-15% de los pacientes mueren dentro de una década del diagnóstico, en todos excepto unas cuentas enfermedades autoinmunes, la proporción de sexo tiende hacia las mujeres. Por ejemplo, en SLE, la proporción de pacientes femeninos a masculinos es de nueve a uno. En un caso particular, la enfermedad de Hashimoto en donde el sistema inmune ataca la glándula tiroides, la proporción es de cincuenta a uno.

30 **[0022]** Se ha conocido por mucho tiempo que la formación de complejo inmune juega un papel en la etiología y progreso de la enfermedad autoinmune. Por ejemplo, la inflamación en pacientes con artritis se ha considerado por mucho tiempo que involucra fagocitosis por leucocitos de complejos de antígeno, anticuerpo y complejos de inmune-complemento. Sin embargo, solo ahora se reconoce que la inflamación provocada por complejos inmunes en las articulaciones (artritis), los riñones (glomerulonefritis), y vasos sanguíneos (vasculitis) es una causa principal de morbilidad en enfermedades autoinmunes. Formación de complejo inmune incrementada correlaciona con la presencia de anticuerpos dirigidos a autoanticuerpos así denominados y la presencia de estos últimos también puede contribuir a inflamación de tejido ya sea como parte de un complejo inmune o no-ligado a antígeno (anticuerpo libre). En algunas enfermedades autoinmunes, la presencia del autoanticuerpo libre contribuye significativamente a la patología de la enfermedad. Esto se ha demostrado claramente por ejemplo en SLE (anticuerpos anti-ADN), trombocitopenia inmune (respuesta a anticuerpo dirigida a plaquetas) y en una proporción menor artritis reumatoide (factor reumatoide reactivo IgG). El papel importante de complejos inmunes y auto-anticuerpos libres se demuestra adicionalmente por el hecho de que el tratamiento exitoso de ciertas enfermedades autoinmunes se ha logrado por la remoción de complejos inmunes y anticuerpo libre mediante procedimientos de inmuno-adsorción específicos. Por ejemplo, el uso de un procedimiento de aféresis en donde complejos inmunes y anticuerpos se retiran por paso de la sangre de un paciente a través de una columna de inmunoafinidad fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los E.U.A. (U.S. FDA en 1987 para trombocitopenia inmune (ITP = immune thrombocytopenia) y en 1999 para artritis reumatoide. Sin embargo, actualmente no hay método aprobado para el tratamiento de enfermedades autoinmunes que facilite la eliminación de complejos inmunes y auto-anticuerpos por administración de una droga.

50 **[0023]** Otro aspecto de la etiología y progreso de enfermedad autoinmune es el papel de citocinas proinflamatorias. Bajo circunstancias normales, las citocinas proinflamatorias tales como factor de necrosis de tumor α (TNF α = tumor necrosis factor α) e interleucina-1 (IL-1) juegan un papel protector en la respuesta a infección y tensión celular. Sin embargo, las consecuencias patológicas que resultan de producción crónica y/o excesiva de TNF α y IL-1 se considera subyacen al avance o progreso de muchas enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, y psoriasis. Otras citocinas proinflamatorias incluyen interleucina-6, interleucina-8, interleucina-17 y factor de estímulo de colonia de macrófagos-granulocitos.

60 **[0024]** Células T regulatorias (Tregs) CD4+CD25+ de origen natural juegan un papel crítico en el control de tolerancia periférica a auto-antígenos. De manera interesante, también controlan respuestas inmunes a alérgenos y antígenos de trasplante. Recientes estudios en modelos en animales han mostrado que la transferencia adoptiva de Tregs CD4+CD25+ puede evitar o incluso curar enfermedades alérgicas y autoinmunes, y parece inducir tolerancia a trasplante. De esta manera, terapia celular adoptiva que utiliza Tregs CD4+CD25+ específica de paciente han surgido como una medicina individualizada para el tratamiento de enfermedad inflamatoria incluyendo alergia, enfermedad autoinmune y rechazo a trasplante. Además, estrategias para activar y expandir Tregs CD4+CD25+

65

específicas de antígeno in vivo utilizando agentes farmacológicos, puede representar una avenida novedosa para el desarrollo de drogas.

5 **[0025]** La interacción de leucocitos con el endotelio de vasos para facilitar la extravasación en el tejido, representa un proceso clave de los mecanismos de defensa del cuerpo. Un reclutamiento excesivo de leucocitos en el tejido inflamado en enfermedades crónicas como desórdenes autoinmunes, puede evitarse al interferir con los mecanismos de extravasación de leucocitos. Avance significativo para elucidar la base molecular del tráfico de leucocitos de la corriente sanguínea al tejido extravascular, se ha logrado que permite nuevas estrategias para enfoque terapéuticos. El proceso de múltiples etapas de rodamiento de leucocitos, adhesión firme y transmigración a través de la pared endotelial, se facilita por un entre-juego dinámico de receptores de adhesión tanto en leucocitos como células endoteliales así como quimiocinas. En estudios preclínicos que utilizan diversos modelos en animales, se han obtenido resultados promisorios que demuestran que el bloqueo de receptores de adhesión de las familias selectina e integrina mejora el proceso de inflamación en modelos de colitis ulcerativa, encefalomiелitis autoinmune o hipersensibilidad de contacto. Además del blanco de receptores de adhesión por anticuerpos, pequeñas moléculas que imitan epítopos de ligandos de receptor de adhesión, se han desarrollado y aplicado exitosamente en modelos en animales. Estudios clínicos revelan una respuesta limitada utilizando anticuerpos a selectinas o integrinas de antígeno asociado a función de leucocito 1 (LFA-1 = leukocyte function-associated antigen 1) comparado con modelos en animales. Sin embargo, utilizando anticuerpos humanizados a la sub-unidad alfa 4-integrina se ha demostrado eficacia significativa en enfermedades autoinmunes como psoriasis, esclerosis múltiple y enfermedad intestinal inflamatoria.

[0026] Ejemplos de enfermedades autoinmunes de los ojos son opticus-neuritis idiopática, oftalmia simpáthica, uveitis anterior y otras formas de uveitis, degeneración de retina y úlcera de Mooren.

25 **[0027]** Ejemplos de enfermedades autoinmunes de la piel son penfigoide bulosa, urticaria crónica (sub-tipo autoinmune), dermatitis herpetiformis (morbus Dühring), epidermolysis bullosa adquirida (EBA), angioedema adquirido, herpes gestaciones, síndrome de vasculitis urticaria hipocomplementémica (HUVS = hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome), dermatosis IgA lineal, y penfigus.

30 **[0028]** Ejemplos de enfermedades autoinmunes hematológicas son anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, síndrome de Evans, hemofilia inhibitoria, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP = idiopathic thrombocytopenial purpura) y anemia perniciososa.

[0029] Ejemplos de enfermedades autoinmunes ginecológicas son aborto habitual e infertilidad.

35 **[0030]** Ejemplos de enfermedades autoinmunes del corazón son bloqueo cardíaco congénito, cardiomiopatía dilatativa idiopática, cardiomiopatía periparto, síndrome post-cardiotomía, y síndrome postinfarto (síndrome de Dressler).

40 **[0031]** Ejemplos de enfermedades autoinmunes del oído, nariz y garganta son pérdida de audición sensorineural crónica y morbus Menière.

[0032] Ejemplos de enfermedades autoinmunes del colon son enteropatía autoinmune, colitis ulcerosa, colitis indeterminada, enfermedad de Crohn y enteropatía sensible a gluten.

45 **[0033]** Ejemplos de desórdenes autoinmunes endocrinológicos son síndrome poliglandular autoinmune tipo 1, síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, diabetes mellitus tipo 1 (IDDM = diabetes mellitus type 1), tiroiditis de Hashimoto, síndrome autoinmune de insulina (IAS = insulin-autoimmune-syndrome), diabetes insípida idiopática, hipoparatiroidismo idiopático, enfermedad de Addison idiopática y enfermedad de Graves-Basedow.

50 **[0034]** Ejemplos de enfermedades autoinmunes del hígado son hepatitis autoinmune (AIH tipo 1, 2 y 3), cirrosis biliar primaria (PBC = primary biliary cirrhosis) y colangitis esclerosante primaria.

[0035] Ejemplo de una enfermedad autoinmune del pulmón es el síndrome de Goodpasture.

55 **[0036]** Un ejemplo de una enfermedad autoinmune del estómago es la gastritis atrófica crónica (tipo A).

60 **[0037]** Ejemplos de los trastornos neurológicos autoinmunes son el síndrome de Guillain-Barré, la neuropatía asociada a la gammapatía IgM, el síndrome de Lambert-Eaton, el síndrome de Miller-Fisher, la esclerosis múltiple, la neuropatía motora multifocal, la mistaenia gravis, el síndrome neurológico paraneoplásico, la encefalitis de Rasmussen, y el síndrome de rigidez muscular.

65 **[0038]** Ejemplos de enfermedades autoinmunes del riñón son la nefritis anti-TBM, el síndrome de Goodpasture/nefritis anti-GBM, la nefropatía por la IgA, nefritis intersticial, y la glomerulonefritis membrano-proliferativa.

[0039] Otras enfermedades que pueden ser causadas por una reacción autoinmune son la enfermedad de Behcet, el síndrome de fatiga crónica y disfunción inmune (CFIDS = chronic fatigue immune dysfunction syndrome), el síndrome de Cogan I, la endometriosis, el síndrome HELLP, la enfermedad de Bechterew, la polimialgia reumática, la psoriasis, la sarcoidosis y el vitíligo.

[0040] Durante la última década, nuevas bioterapias han sido desarrolladas para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Las dianas de estos tratamientos nuevos son todos los pasos de la respuesta inmune. Estas terapias nuevas son: los inhibidores del linfocito (BL = B lymphocyte) tales como el anticuerpo monoclonal anti-CD20, antagonistas del estimulador del linfocito B (BLyS = B lymphocyte stimulator) y tolerógenos de anticuerpos patógenos que secretan LB; los inhibidores de la coestimulación entre las células presentadoras de antígeno y el linfocito T (TL = T lymphocyte) como el anticuerpo ligando anti-CD40 monoclonal o CTLA4-Ig (abatecept); los antagonistas del TL que pueden inhibir la proliferación de las células T autorreactivas; los antagonistas de citocinas; la quimiocina y los antagonistas de la adhesina que inhiben el tráfico de células inmunocompetentes para órganos diana. Estos nuevos enfoques están basados en una mejor comprensión de la respuesta autoinmune.

[0041] El péptido fue probado utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos 14 - 15 por su efecto como agentes terapéuticos activos en la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades y trastornos autoinmunes.

Enfermedad fibrótica

[0042] La fibrosis o el trastorno asociado a la fibrosis afecta al hígado, la epidermis, la endodermis, los músculos, los tendones, los cartílagos, el corazón, el páncreas, el pulmón, el útero, el sistema nervioso, los testículos, los ovarios, las glándulas suprarrenales, las arterias, las venas, el colon, el intestino delgado, el tracto biliar, o el estómago. La fibrosis o el trastorno asociado a la fibrosis es la fibrosis pulmonar intersticial. La fibrosis o el trastorno asociado a la fibrosis puede ser el resultado de una infección con esquistosoma. La fibrosis o el trastorno asociado a la fibrosis puede ser de más el resultado de cura de heridas.

[0043] La fibrosis se caracteriza generalmente por la acumulación patológica o excesiva del tejido conectivo colagenoso. Las enfermedades y los trastornos fibróticos incluyen, pero no están limitados a, la enfermedad del colágeno, la enfermedad pulmonar intersticial, la enfermedad pulmonar fibrótica humana (por ejemplo, la bronquiolitis obliterante, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis pulmonar de una etiología conocida, el estroma tumoral en la enfermedad pulmonar, la esclerosis sistémica que afecta a los pulmones, el síndrome de Hermansky-Pudlak, la neumoconiosis de los mineros de carbón, la amiantosis, la silicosis, la hipertensión pulmonar crónica, la hipertensión pulmonar asociada al SIDA, la sarcoidosis, (y semejantes), la enfermedad vascular fibrótica, la fibrosis glomerular y tubulointersticial, la fibrosis del miocardio, la esclerosis arterial, la aterosclerosis, las venas varicosas, los infartos coronarios, los infartos cerebrales, la fibrosis del miocardio, la fibrosis músculo-esquelética, las adhesiones postquirúrgicas, la enfermedad renal humana (por ejemplo, el síndrome nefrítico, el síndrome de Alport, la nefropatía asociada al VIH, la enfermedad renal poliquística, la enfermedad de Fabry, la nefropatía diabética, la glomerulonefritis crónica, la nefritis asociada con el lupus sistémico, y semejantes), la formación queloide del cutis, la esclerosis sistémica progresiva (PSS = Progressive Systemic Sclerosis), la colangitis esclerosante primaria (PSC = Primary Sclerosing Cholangitis), la fibrosis hepática, la cirrosis hepática, la fibrosis renal, la fibrosis pulmonar, la fibrosis quística, enfermedad de injerto contra huésped crónica, esclerodermia (local y sistémica), la oftalmopatía de Grave, la retinopatía diabética, el glaucoma, la enfermedad de Peyronie, la fibrosis del pene, la uretrosis después de una prueba que usa un cistoscopio, el crecimiento interno después de la cirugía, la cicatrización, la mielofibrosis, la fibrosis retroperitoneal idiopática, la fibrosis peritoneal de una etiología conocida, el ergotismo inducido por medicamentos, la fibrosis incidente al cáncer benigno o maligno, la fibrosis incidente a la infección microbiana (por ejemplo, viral, bacteriana, parasítica, fúngica, etc.), la enfermedad del Alzheimer, la fibrosis incidente a la enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye la formación de estenosis en la enfermedad de Crohn y la colitis microscópica), la fibrosis inducida por sustancias químicas o por lesiones ambientales (por ejemplo, la quimioterapia del cáncer, pesticidas, la radiación/radioterapia del cáncer) y similares.

[0044] Las enfermedades asociadas con la fibrosis incluyen el lupus, la enfermedad de injerto contra huésped, la esclerodermia, la esclerosis sistémica, los trastornos tipo-esclerodermia, la esclerodermia sin afectación de la piel, la calcinosis, la disfunción esofágica de Raynaud, la esclerodactilia, la telangiectasia, la neumonitis por hipersensibilidad, la enfermedad vascular de colágeno, el asma, la hipertensión arterial pulmonar, la glomerulonefritis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis que sigue al infarto de miocardio, la fibrosis del sistema nervioso central después de un accidente cerebro vascular o enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer), la vitreoretinopatía proliferante (PVR = Proliferative Vitreo Retinopathy) y la artritis, la silicosis, la fibrosis pulmonar inducida por amianto, el daño pulmonar agudo y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (que incluyen la neumonía bacteriana inducida, el trauma inducido, la neumonía viral inducida, la tuberculosis, sepsis no pulmonar inducida por el respirador, e inducida por aspiración).

El incremento del número de miofibroblastos activados en las enfermedades fibróticas

[0045] La aparición y desaparición del miofibroblasto parece correlacionarse con el inicio de la fibrosis activa y su resolución, respectivamente. Además, el miofibroblasto tiene muchas características fenotípicas, que incorporan muchas de las alteraciones patológicas en el tejido fibroso, por ejemplo el tejido pulmonar. Estas características parecerían argumentar para una función importante por el miofibroblasto en la patogénesis de la fibrosis, por ejemplo, la fibrosis pulmonar. Además, la persistencia del miofibroblasto puede anunciar la enfermedad progresiva, y, en cambio, su desaparición puede ser un indicador de la resolución. Esto, a su vez, sugiere que las estrategias terapéuticas futuras que hacen diana a los miofibroblastos serían productivas.

[0046] Los pacientes que presentan usualmente evidencia de fibrosis activa con un número incrementado de fibroblastos activados, muchos de los cuales tienen características fenotípicas de miofibroblastos. En estos sitios, las cantidades incrementadas de la deposición de la matriz extracelular son evidentes con el borramiento de la arquitectura alveolar normal. Los estudios con modelos en animales muestran a los miofibroblastos ser la fuente primaria de la expresión génica del colágeno tipo I en los sitios fibróticos activos. Estudios *in vitro* muestran la diferenciación de estas células de los fibroblastos bajo la influencia de ciertas citocinas pero indican su susceptibilidad a la apoptosis mediada por el óxido nítrico. Además de promover la diferenciación del miofibroblasto, el factor de crecimiento transformante- β_1 (TGF- β_1 = transforming growth factor- β_1) proporciona protección contra la apoptosis. Así, esta citocina fibrogénica bien conocida es importante tanto para la aparición del miofibroblasto y su supervivencia contra los estímulos apoptóticos. Esto concuerda con la importancia crítica de esta citocina en modelos diversos de la fibrosis en varios tejidos. En vista de estas propiedades, la persistencia o la supervivencia prolongada del miofibroblasto puede ser la clave para comprender porque ciertas formas del daño pulmonar pueden resultar en una enfermedad progresiva, que termina en la fase terminal de la enfermedad.

[0047] Aunque la fibrosis pulmonar tiene diversas etiologías, hay una característica común de este proceso, a saber, la deposición anormal de la matriz extracelular que borra la arquitectura del tejido pulmonar normal. Una fuente celular clave de esta matriz es la población de células mesenquimales que ocupa gran parte de la lesión fibrótica durante el período activo de la fibrosis. Esta población es heterogénea con respecto a una serie de fenotipos clave. Uno de estos fenotipos es el miofibroblasto, que se identifica comúnmente por su expresión en la actina- α de músculo liso y por las características que son intermedias entre las células del músculo liso genuinas y el fibroblasto. La aparición *de novo* de los miofibroblastos en los sitios de la cicatrización de heridas y la reparación del tejido/la fibrosis se asocia con el período de la fibrosis activa y se considera estar involucrada en la contracción de la herida. Además, la localización de los miofibroblastos en los sitios que experimentan la deposición de la matriz extracelular activa sugiere una función importante para estas células en la génesis de la lesión fibrótica.

Niveles incrementados de la familia TGF- β_1 en las enfermedades fibróticas

[0048] La familia de proteínas del factor de crecimiento transformante- β_1 (TGF- β_1) tiene el efecto estimulante más potente en la deposición de la matriz extracelular de cualquiera de las citocinas hasta ahora examinadas. En los modelos en animales de la fibrosis pulmonar se optimizó la expresión génica de TGF- β_1 que se relaciona temporal y espacialmente a la expresión génica incrementada de colágeno y la deposición de proteínas. Los anticuerpos TGF- β_1 reducen la deposición del colágeno en la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina murina y el tejido pulmonar fibrótico humano muestra la expresión génica y proteica optimizada de TGF- β_1 . Varias líneas de evidencia sugieren que TGF- β es un regulador central de la fibrosis pulmonar. Varios modelos en animales que sobre expresan TGF- β mostraron la fibrosis progresiva exhaustiva pero inflamación limitada, indican que TGF- β puede desempeñar una función predominante en la progresión de la fibrosis pulmonar. Los efectos terapéuticos, por lo tanto, están enfocados en la inhibición de la actividad de TGF- β , por ejemplo, por los anticuerpos anti-TGF- β_1 , o los moduladores de TGF- β_1 tales como la pirfenidona. La pirfenidona inhibe la expresión génica de TGF- β_1 *in vivo* que resulta en la inhibición de síntesis de colágeno mediada por la TGF- β_1 y parece retrasar la progresión de la IPF en los pacientes. Otros agentes antifibróticos novedosos que prometen, incluyen relaxina (inhibe sobre expresión del colágeno mediada por TGF- β e incrementa las colagenasas), la suramina (inhibe los factores del crecimiento), la prostaglandina E2 (inhibe la producción de colágeno) y la lovastatina (obstaculiza la formación del tejido de granulación por la inducción de la apoptosis de fibroblastos).

[0049] Las enfermedades que involucran el pulmón asociado con los niveles incrementados de TGF- β incluyen la enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis pulmonar progresiva rápida, la neumonía intersticial de células gigantes, el rechazo agudo después del trasplante de pulmón, la neumonitis por citomegalovirus después del trasplante de pulmón, la bronquiolitis obliterante, la amiantosis, la neumoconiosis de los mineros de carbón, la silicosis, la histiocitosis, la sarcoidosis, el granuloma eosinofílico, la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico, la linfangioleiomiomatosis, la fibrosis central en el adenocarcinoma pulmonar, la fibrosis quística, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y el asma.

Niveles incrementados de TNF- α en las enfermedades fibróticas

[0050] Una función importante del factor de necrosis tumoral (TNF- α = tumor necrosis factor- α) en la fibrosis intersticial ha sido establecida utilizando ratones transgénicos, que pueden sobre expresar, o bien, mostrar una deficiencia de esta citocina. Los ratones modificados genéticamente al sobre expresar TNF- α desarrollan la fibrosis

pulmonar. En contraste, los ratones sin el TNF- α muestran una resistencia notable a la fibrosis inducida por bleomicina. El TNF- α puede estimular la replicación del fibroblasto y la síntesis de colágeno *in vitro*, y la expresión génica del TNF- α pulmonar aumenta después de la administración de la bleomicina en los ratones. Los receptores del TNF- α solubles reducen la fibrosis pulmonar en los modelos murinos y la sobre expresión pulmonar del TNF- α en los ratones transgénicos se caracteriza por la fibrosis pulmonar. En los pacientes con CFA o amiantosis, los macrófagos derivados del líquido del lavado bronqueoalveolar liberan cantidades incrementadas del TNF- α comparado con los controles.

[0051] El aumento del TNF- α puede inducir la fibrosis o la fibrosis asociada a las condiciones que afectan cualquier tejido que incluyen, por ejemplo, la fibrosis de un órgano interno, un trastorno cutáneo o fibrosante dérmico, y las condiciones fibróticas del ojo. La fibrosis de los órganos internos (por ejemplo, el hígado, el pulmón, el riñón, los vasos sanguíneos del corazón, el tracto gastrointestinal) ocurre en trastornos tales como la fibrosis pulmonar, la fibrosis idiopática, la fibrosis autoinmune, la mielofibrosis, la cirrosis hepática, la enfermedad veno-oclusiva, la glomerulonefritis proliferativa mesangial, la glomerulonefritis semilunar, la nefropatía diabética, la fibrosis intersticial renal, la fibrosis renal en pacientes que reciben la ciclosporina, el rechazo de aloinjertos, la nefropatía asociado al HTV. Otros trastornos asociados a la fibrosis incluyen la esclerosis sistémica, el síndrome de eosinofilia-mialgia, y los trastornos CNS asociados a la fibrosis, tales como la fibrosis intraocular. Los trastornos fibrosantes dérmicos incluyen, por ejemplo, la esclerodermia, la morfea, los queloides, cicatrices hipertróficas, colagenoma cutáneo familiar, y el nevus del tejido conectivo del tipo colágeno. Las condiciones fibróticas del ojo incluyen las condiciones tales como la retinopatía diabética, las cicatrices postquirúrgicas (por ejemplo, después de la cirugía filtrante de glaucoma y después de la cirugía de estrabismo), y la vitreoretinopatía proliferante. Las condiciones fibróticas adicionales que pueden resultar, por ejemplo, de la artritis reumatoide, las enfermedades asociadas con el dolor en las articulaciones prolongado y las articulaciones deterioradas; la esclerosis sistémica progresiva, la polimiositis, la dermatomiositis, la fascitis eosinofílica, la morfea, el síndrome de Raynaud, y la poliposis nasal.

Los niveles incrementados de las metaloproteasas de matriz en las enfermedades fibróticas

[0052] La remodelación de la matriz extracelular anormal (ECM = extracellular matrix) observada en los pulmones de los pacientes con fibrosis pulmonar intersticial (IPF = interstitial pulmonary fibrosis) es debida, al menos en parte, a un desequilibrio entre las metaloproteasas de matriz (MMPs = matrix metalloproteinases) y el inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMPs = tissue inhibitor of metalloproteinases). Los fibroblastos pulmonares normales no hacen MMP-9 *in vitro*, mientras que los fibroblastos de los pulmones IPF expresan fuertemente MMP-9. Además, los fibroblastos de los pacientes con IPF expresan niveles incrementados de todos los TIMPs. En este escenario, los TIMPs pueden desempeñar una función en la apoptosis en algunas poblaciones celulares. Los estudios *in vitro* de macrófagos alveolares obtenidos de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática no tratados mostraron un incremento notable en la secreción de MMP-9 comparado a los macrófagos tomados de individuos sanos. En los modelos en animales las MMPs de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina han demostrado ser elevadas en el líquido del lavado bronqueoalveolar (BAL = bronchoalveolar lavage). De hecho, un inhibidor sintético de MMP, el Batimastat, ha mostrado reducir significativamente la fibrosis pulmonar inducida por la bleomicina, una vez más señalando la importancia de las MMPs en el desarrollo de ésta enfermedad fibrótica en el pulmón. Varios estudios han demostrado que las acciones de las MMPs pueden resultar en la liberación de los factores de crecimiento y las citocinas. Estos factores profibróticos requieren del procesamiento proteolítico para su activación o liberación de la matriz extracelular o de las proteínas portadoras antes de que ellas puedan ejercer su actividad. De hecho, el procesamiento de la actividad proteolítica de varios factores clave involucrados en la patogénesis de la fibrosis pulmonar, tales como el factor de crecimiento tipo insulina (IGF = Insulin-like Growth Factor), el TGF- β_1 y el TNF- α , ocurre a través de las acciones de las MMPs, ahí que al activarlos o liberarlos de las interacciones proteína-proteína inhibitoras. Por ejemplo, los IGFs *in vivo* son secuestrados por seis proteínas de unión a IGF de alta afinidad (IGFBPs1-6), impidiendo su habilidad para interactuar con los receptores de IGF. Los estudios que examinan a los adultos y niños con IPF y la enfermedad pulmonar intersticial muestran además que los niveles de IPF, IGFBP-3 y IFPB-2 se incrementan en el líquido IPF BAL. Las MMPs han demostrado recientemente regular la escisión de las proteínas de unión al IGF, de ahí liberando el complejo del ligando al afectar las acciones del IGF en las células diana. Las observaciones también han demostrado que las gelatinasas, la MMP-9 y la MMP-2 pueden estar involucradas en la activación proteolítica de los complejos latentes de TGF- β . Además, el Batimastat inhibidor de MMP reduce la actividad de la MMP-9 en el líquido BAL, que estaba asociado con la cantidad disminuida de TGF- β y TNF- α .

[0053] La fibrosis pulmonar puede ser toda una consecuencia muy común de una respuesta inflamatoria aguda del pulmón para un hospedero de los eventos que lo incitan. La lesión pulmonar crónica debido a los cambios fibróticos puede resultar de un evento inflamatorio identificable o de un evento insidioso desconocido. El proceso inflamatorio puede incluir la infiltración de varios tipos de células inflamatorias, tales como los neutrófilos y los macrófagos, la secreción de citocinas inflamatorias y quimiocinas y la secreción de las proteinasas de remodelación de la matriz.

Los niveles incrementados de CCL18 en las enfermedades fibróticas

[0054] La expresión y la regulación del ligando de quimiocina 18 (CCL18) cisteína-cisteína (CC), un marcador de la activación alternativa, por macrófagos alveolares humanos (AMs = Alveolar Macrophages) se incrementó en los

pacientes con fibrosis pulmonar y se correlaciona negativamente con los parámetros de prueba de función pulmonar. Por lo tanto, el CCL18 es un marcador de diagnóstico ideal para la fibrosis pulmonar.

5 [0055] El péptido fue probado utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos 14 - 15 para su efecto como agente terapéutico activo en la profilaxis y/o tratamiento de las enfermedades y trastornos fibróticos.

Enfermedad Inflamatoria

10 [0056] La inflamación es la ruta común final de diversos insultos, tales como infección, trauma y alergias, al cuerpo humano. Se caracteriza por activación del sistema inmune con reclutamiento de células inflamatorias, producción de células pro-inflamatorias y producción de citocinas pro-inflamatorias. La mayoría de las enfermedades y desordenes inflamatorios se caracterizan por acumulación anormal de células inflamatorias incluyendo monocitos/macrófagos, granulocitos, células de plasma, linfocitos y plaquetas. Junto con células endoteliales de tejido y fibroblastos, estas células inflamatorias liberan un conjunto complejo de lípidos, factores de crecimiento, citocinas y enzimas destructivas que provocan daño al tejido local.

15 [0057] Una forma de respuesta inflamatoria es inflamación neutrofílica, que se caracteriza por infiltración del tejido inflamado por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN = polymorphonuclear), que son un componente principal de la defensa del hospedero. Infección de tejido por bacterias extracelulares, representa el prototipo de esta respuesta inflamatoria. Por otra parte, diversas enfermedades no infecciosas se caracterizan por reclutamiento extra vascular de neutrófilos. Este grupo de enfermedades inflamatorias incluye enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de tención respiratoria de adulto, algunos tipos de alveolitis de complejo inmune, fibrosis cística, bronquitis, bronquiectasis, enfisema, glomerulonefritis, artritis reumatoide, artritis gotosa, colitis ulcerativa, ciertas dermatosis tales como psoriasis y vasculitis. En estas condiciones, neutrófilos se considera que juegan un papel crucial en el desarrollo de lesión de tejido, que cuando es persistente, puede llevar a la destrucción irreversible de la arquitectura de tejido normal con consecuente disfunción del órgano. El daño de tejido primordialmente se provoca por la activación de neutrófilos seguido por su liberación de proteinasas e incrementada producción de especies de oxígeno.

20 [0058] La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD = Chronic obstructive pulmonary disease) se describe por el desarrollo progresivo de limitación de flujo de aire que no es totalmente reversible. La mayoría de los pacientes con COPD tienen tres condiciones patológicas; bronquitis, enfisema y taponamiento de moco. Esta enfermedad se caracteriza por una disminución lentamente progresiva e irreversible en volumen espiratorio forzado en el primer segundo de espiración (FEV1), con preservación relativa de capacidad vital forzada (FVC = forced vital capacity). Tanto en asma como COPD hay remodelación significativa, pero distinta de las vías respiratorias. La mayoría de la obstrucción de flujo de aire se debe a dos componentes principales, destrucción alveolar (enfisema) y obstrucción de pequeñas vías respiratorias (bronquitis obstructiva crónica). COPD primordialmente se caracteriza por hiperplasia de células mucosas profundas. Infiltración de neutrófilos de los pulmones del paciente es una característica primaria de COPD. Niveles elevados de citocina pro-inflamatorias, como TNF- α , y especialmente quimiocinas como interleucina-8 (IL-8) y oncogén de crecimiento regulado- α (GRO- α) juegan un papel muy importante en patogénesis de esta enfermedad. Síntesis de tromboxano de plaquetas también se mejora en pacientes con COPD. La mayoría del daño de tejido se provoca por la activación de neutrófilos seguido por su liberación de metaloproteinasas e incrementada producción de especies de oxígeno.

30 [0059] TNF- α tiene varias actividades biológicas que son importantes en homeostasis así como en condiciones patofisiológicas. Las fuentes principales de TNF- α son monocitos-macrófagos, linfocitos T y mastocitos. El hallazgo de que anticuerpos anti-TNF- α (cA2) son efectivos en el tratamiento de pacientes que sufren de artritis reumatoide (RA = rheumatoid arthritis) intensifica el interés para encontrar nuevos inhibidores de TNF- α como posibles medicamentos potentes para RA. La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune caracterizada por cambios patológicos irreversibles de las articulaciones. Además de RA, antagonistas TNF- α también son aplicables a varias otras condiciones y enfermedades patológicas tales como espondilitis, osteoartritis, gota y otras condiciones artríticas, sepsis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, psoriasis, glomerulonefritis, lupus eritematosos, escleroderma, asma, caquexia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, resistencia a insulina, fibrosis pulmonar (de pulmón), esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, infecciones virales y SIDA (AIDS).

45 [0060] El término "desorden inmunoinflamatorio" abarca una variedad de condiciones, incluyendo enfermedades auto inmunes, enfermedades proliferativas de la piel y dermatosis inflamatorias. Desordenes inmunoinflamatorios resultan en la destrucción de tejido sano por un proceso inflamatorio, desregulación del sistema inmune y proliferación indeseada de células. Ejemplos de desordenes inmunoinflamatorios son acné vulgaris; síndrome de tensión respiratoria aguda; enfermedad de Addison; rinitis alérgica; enfermedades inflamatorias intraoculares alérgicas, vasculitis de vasos pequeños asociada con anticuerpo citoplásmico antineutrófilo (ANCA = antineutrophil cytoplasmic); espondilitis anquilosante; artritis, asma; aterosclerosis; dermatitis atópica; hepatitis autoinmune; anemia hemolítica autoinmune; hepatitis autoinmune; enfermedad de Behcet; parálisis de Bell; penfigoide bulosa; isquemia cerebral; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; cirrosis; síndrome de Cogan; dermatitis de contacto;

5 COPD; enfermedad de Crohn; síndrome de Cushing; dermatomiositis; diabetes mellitus; lupus eritematoso discoide; fasciitis eosinofílica; eritema nodoso; dermatitis exfoliativa; fibromialgia; glomerulosclerosis focal; glomerulosclerosis segmental focal; arteritis de células gigantes; gota; artritis gotosa; enfermedad de injerto contra hospedero; eczema de manos; púrpura de Henoch-Schonlein; herpes gestationes; hirsutismo; cerato-escleritis idiopática; fibrosis pulmonar idiopática; púrpura trombocitopénica idiopática; púrpura trombocitopénica inmune; desordenes gastrointestinales o intestinales inflamatorios, dermatosis inflamatoria; lichen planus; nefritis lúpica; traqueobronquitis linfomatosa; edema macular; esclerosis múltiple; miastenia gravis; miositis; enfermedad pulmonar fibrosante no específica; osteoartritis; pancreatitis; penfigoide gestationis; necrógulis vulgaris; periodontitis; poliarteritis nodosa; polimialgia reumática; pruritus scroti; pruritis/inflamación, psoriasis; artritis sorriática; histoplasmosis pulmonar; artritis reumatoide; policondritis de relapso; rosácea provocada por sarcoidosis; rosácea provocada por escleroderma; rosácea provocada por síndrome de Sweet; rosácea provocada por lupus sistémico eritematoso; rosácea provocada por urticaria; rosácea provocada por dolor asociado con zoster; sarcoidosis; escleroderma; glomerulosclerosis segmental; síndrome de choque séptico; tendinitis de hombro o bursitis; síndromes de Sjogren; enfermedad de Still; muerte de células de cerebro inducido por derrame cerebral; enfermedad de Sweet; lupus sistémico eritematoso; esclerosis sistémica; arteritis de Takayasu; arteritis temporal; necrólisis epidérmica tóxica; rechazo de trasplante y síndromes relacionados a rechazo de trasplante; tuberculosis; diabetes tipo-1; colitis ulcerativa; uveítis; vasculitis; y granulomatosis de Wegener.

20 **[0061]** Como se emplea aquí, "desordenes inflamatorios no dérmicos" incluye, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por "desordenes inflamatorios dérmicos" o "dermatosis inflamatorias" se entiende un desorden inflamatorio seleccionado de psoriasis, psoriasis eruptiva o gotosa, psoriasis inversa, psoriasis postular, psoriasis eritrodérmica, dermatosis neutrofilica febril aguda, eczema, eczema asteatótico, eczema dishidrótico, eczema palmoplantar vesicular, acné vulgaris, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis de contacto alérgica, dermatomiositis, dermatitis exfoliativa, eczema de manos, ponfólix, rosácea, rosácea provocada por sarcoidosis, rosácea provocada por escleroderma, rosácea provocada por síndrome de Sweet, rosácea provocada por lupus sistémico eritematoso, rosácea provocada por urticaria, rosácea provocada por dolor asociado con zoster, enfermedad de Sweet, hidradenitis neutrofilica, pustulosis estéril, erupciones por drogas, dermatitis seborreica, pitiriasis rosea o rosada, enfermedad de kikuchi cutánea, pápulas urticarias pruríticas y placas de embarazo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones a tatuaje, síndrome de Wells (celulitis eosinofílica), artritis reactiva (síndrome de Reiter), síndrome de artritis-dermatosis asociada a intestino, dermatosis neutrofilica reumatoide, hidradenitis ecrina neutrofilica, dermatosis neutrofilicas de las manos dorsales, balanitis circunscripta plasmacellularis, balanopostitis, enfermedad de Behcet, eritema anular centrifugum, eritema discromicum perstans, eritema multiforme, granuloma anular, dermatitis de manos, liquen nitidus, liquen planus, liquen sclerosus et atrophicus, liquen simplex chronicus, liquen spinulosus, dermatitis numular, pioderma gangrenosum, sarcoidosis, dermatosis postular subcórnea, urticaria y dermatosis acantolítica transitoria.

40 **[0062]** Por "enfermedad proliferativa de la piel" se entiende una enfermedad benigna o maligna que se caracteriza por división celular acelerada en la epidermis o dermis. Ejemplos de enfermedades proliferativas de la piel son psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis no específica, dermatitis por contacto irritante primaria, dermatitis por contacto alérgica, carcinomas de células escamosas y basales de la piel, ictiosis lamelar, hiperqueratosis epidermolítica, queratosis premaligna, acné y dermatitis seborreica. Como se apreciara por una persona con destreza en la técnica, una particular enfermedad, desorden o condición puede caracterizarse por ser tanto una enfermedad proliferativa de la piel como una dermatosis inflamatoria. Un ejemplo de esta enfermedad es psoriasis.

45 **[0063]** Síntomas y signos de inflamación asociados con condiciones específicas incluyen:

- artritis reumatoide:- dolor, hinchado, calor y sensibilidad de las articulaciones involucradas; rigidez generalizada y rigidez matutina;
- diabetes mellitus-insulinitis dependiente de insulina; esta condición puede llevar a una variedad de complicaciones con un componente inflamatorio, incluyendo:- retinopatía, neuropatía, nefropatía; enfermedad de arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebro vascular;
- tiroiditis autoinmune:- debilidad, constipación, corta respiración, hinchazón de la cara, manos y pies, edema periférico, bradicardia;
- esclerosis múltiple:- espasticidad, visión borrosa, vértigo, debilidad de las extremidades, parestesias;
- uveoretinitis:- visión nocturna disminuida, pérdida de visión periférica;
- lupus eritematoso:- dolor de articulaciones, erupción cutánea o sarpullido, fotosensibilidad, fiebre, dolor muscular, hinchazón de las manos y pies, urinalisis anormal (hematuria, cilinduria, proteinuria), glomerulonefritis, disfunción cognitiva, trombosis de vasos, pericarditis;
- escleroderma:- enfermedad de Raynaud; hinchado de las manos, brazos, piernas y cara; engrosamiento de la piel, dolor, hinchado y rigidez de los dedos y rodillas, disfunción gastrointestinal, enfermedad pulmonar restrictiva; pericarditis; falla renal;
- otras condiciones artríticas que tienen un componente inflamatorio tales como espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis séptica y poliartitis:- fiebre, dolor, hinchado, sensibilidad;
- otros desórdenes inflamatorios del cerebro, tales como meningitis, enfermedad de Alzheimer, demencia de SIDA, encefalitis:- ftofobia, disfunción cognitiva, pérdida de memoria;
- otras inflamaciones de ojos, tales como retinitis:- disminuida precisión visual;

- desórdenes inflamatorios de la piel, tales como eczema, otras dermatitis (por ejemplo, atópica, de contacto), psoriasis, quemaduras inducidas por radiación de UV (rayos del sol y fuentes UV similares):- eritema, dolor, exfoliación, hinchado, sensibilidad;
- enfermedad inflamatoria intestinal, tal como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa:- dolor, diarrea, constipación, sangrado rectal, fiebre, artritis;
- asma:- disnea, jadeo;
- otros desórdenes alérgicos, tales como rinitis alérgica:- estornudo, comezón, goteo nasal
- condiciones asociadas con trauma agudo tal como lesión cerebral después de derrame cerebral - pérdida sensorial, pérdida motriz, pérdida cognitiva;
- lesión de tejido cardíaco debido a isquemia del miocardio:- dolor, disnea;
- lesión pulmonar tal como la que ocurre en síndrome de tensión respiratoria de adulto:- disnea, hiperventilación, oxigenación disminuida, infiltrados pulmonares;
- infección que acompaña a inflamación, tal como sepsis, choque séptico, síndrome de choque tóxico:- fiebre, falla respiratoria, taquicardia, hipotensión, leucocitosis;
- otras condiciones inflamatorias asociadas con órganos o tejidos particulares, tales como:
 - (i) nefritis (e.g., glomerulonefritis):- oliguria, urinalisis anormal;
 - (ii) apéndice inflamado:- fiebre, dolor, sensibilidad, leucocitosis;
 - (iii) gota:- dolor, sensibilidad, hinchado y eritema de la articulación involucrada, ácido úrico elevado en suero y/o urinario;
 - (iv) vesícula biliar e inflamada:- dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, náusea, leucocitosis;
 - (v) insuficiencia cardíaca congestiva:- disnea, rales, edema periférico;
 - (vi) Diabetes tipo II:- complicaciones de órgano extremo incluyendo enfermedad cardiovascular, ocular, renal y vascular periférica;
 - (vii) fibrosis de pulmón (pulmonar):- hiperventilación, disnea, oxigenación disminuida;
 - (viii) enfermedad vascular, tales como aterosclerosis y restenosis:- dolor, pérdida de sensación, pulsos disminuidos, pérdida de función; y
 - (ix) aloinmunidad que lleva a rechazo a trasplante:- dolor, sensibilidad, fiebre.

[0064] Un péptido humano es "activo" en una enfermedad inflamatoria si la inhibición es > 50% en uno de los ensayos descritos a continuación. La inhibición (como porcentaje) se calcula utilizando la siguiente fórmula: % de inhibición = $(1 - \text{concentración de citocinas en muestra} / \text{concentración de citocinas en control positivo}) \times 100$. El control positivo se refiere a muestras estimuladas, no tratadas con sustancias.

[0065] El péptido fue sometido a prueba utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos 1-7, 9-17 para su efecto como agente terapéutico activo en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades y desordenes inflamatorios.

Enfermedad Neurodegenerativa

[0066] Lesiones o trauma de diversos tipos al sistema nervioso central (CNS = central nervous system) o el sistema nervioso periférico (PNS = peripheral nervous system), pueden producir síntomas y desórdenes psiquiátricos y/o neurológicos profundos y de larga duración. Una forma que esto puede tomar es la muerte progresiva de neuronas u otras células del sistema nervioso central (CNS), es decir neurodegeneración o degeneración neuronal.

[0067] La degeneración neuronal como resultado por ejemplo de: enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, accidente cerebro-vasculares (CVAs = cerebral-vascular accidents)/derrame cerebral, lesión de cerebro traumática, lesiones de médula espinal, degeneración del nervio óptico, por ejemplo neuropatía óptica isquémica o degeneración retinal y otros desórdenes del sistema nervioso central es un problema de salud pública y médica enorme por virtud tanto de su alta incidencia como la frecuencia de secuelas a largo plazo. Estudios en animales y pruebas clínicas han mostrado que los transmisores de amino ácidos (en especial glutamato), reacciones inflamatorias y tensión oxidativa contribuyen fuertemente a la muerte celular en estas condiciones. Ante lesión o ante insulto isquémico, neuronas dañadas liberan cantidades masivas del neurotransmisor glutamato, que es excitotóxico a las neuronas circundantes. El glutamato es un amino ácido cargado negativamente que es un transmisor sináptico excitatorio en el sistema nervioso mamífero. Aunque la concentración de glutamato puede alcanzar el intervalo milimolar en terminales nerviosas su concentración extracelular se mantiene a un bajo nivel para evitar neurotoxicidad. Se ha notado que el glutamato puede ser tóxico a neuronas si se presenta a una alta concentración. El término "excitotoxicidad" se ha empleado para describir el efecto citotóxico que el glutamato (y otros de estos amino ácidos excitatorios) pueden tener en neuronas cuando se aplican con altas dosis.

[0068] Pacientes con lesión o daño de cualquier tipo al sistema nervioso central (CNS) o periférico (PNS) incluyendo una retina, puede beneficiarse de métodos neuroprotectores. Esta lesión del sistema nervioso puede tomar la forma de un insulto abrupto o una lesión aguda al sistema nervioso tal como por ejemplo en desórdenes neurodegenerativos agudos incluyendo pero no limitados a: lesión aguda, hipoxia-isquemia o su combinación que resulta en muerte o compromiso de células neuronales. Lesión aguda incluye pero no está limitada a lesión de cerebro traumática (TBI = traumatic brain injury) incluyendo, trauma de cerebro cerrado, contuso o penetrante, trauma de cerebro focal, daño difuso del cerebro, lesión de médula espinal, lesiones intracraneales o intravertebrales

(incluyendo, pero no limitadas a lesiones de contusión, penetración, corte o cizalla, compresión o laceración de la médula espinal o síndrome de niño sacudido).

5 **[0069]** Además, la privación de oxígeno o suministro de sangre en general puede provocar lesión aguda tal como en hipoxia y/o isquemia incluyendo pero no limitado a insuficiencia cerebrovascular, isquemia cerebral o infarto cerebral (incluyendo esquemia o infarto cerebral que se originan de oclusión embólica y trombosis, isquemia retinal (diabética o de otra forma), glaucoma, degeneración retinal, esclerosis múltiple, neuropatía óptica isquémica y tóxica, reperfusión después de isquemia aguda, lesión hipóxica-isquémica perinatal, paro cardíaco o hemorragia intracranial de cualquier tipo (incluyendo, pero no limitada a hemorragia epidural, subdural, subaracnoidea o intracerebral).

10 **[0070]** Trauma o lesión a tejidos del sistema nervioso también pueden tomar la forma de desórdenes neurodegenerativos más crónicos y progresivos, tales como aquellos asociados con muerte celular neuronal progresiva o compromisos sobre un periodo de tiempo incluyendo pero no limitado a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de cuerpo de Lewy difuso, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración de múltiples sistemas (síndrome de Shy-Drager), condiciones epilépticas crónicas asociadas con neurodegeneración, enfermedades de neuronas motrices (esclerosis lateral amiotrófica), esclerosis múltiple, ataxias degenerativas, degeneración basal cortical, complejo de Guam, demencia ALS-Parkinson, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías (incluyendo atrofia de sistema múltiple), afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigral, enfermedad de Machado-Joseph o ataxia espinocerebelar tipo 3, y degeneraciones olivopontocerebelares, parálisis bulbar y pseudobulbar, atrofia muscular espinal y espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis lateral primaria, paraplegia espástica familiar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, 'enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesis espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day) o enfermedades de priones (incluyendo pero no limitadas a enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Strussler-Scheinker, enfermedad de Kuru o insomnio familiar fatal).

25 **[0071]** Además, trauma y lesión progresiva al sistema nervioso, pueden llevarse a cabo en diversos desórdenes psiquiátricos, incluyendo pero no limitados a desorden progresivo, formas deteriorantes de desorden bipolar o desorden esquizoafectivo o esquizofrenia, desorden de control de impulsos, desorden obsesivo compulsivo (OCD = obsessive compulsive disorder), cambios de comportamiento en epilepsia de lóbulo temporal y desórdenes de personalidad.

30 **[0072]** Además, trauma y lesión pueden tomar la forma de desórdenes asociados con pérdida de memoria manifiesta y extensa incluyendo pero no limitados a desórdenes neurodegenerativos asociados con demencia relacionada a la edad, demencia vascular, enfermedad de materia blanca difusa (enfermedad de Binswanger), demencia de origen endócrino o metabólico, demencia de trauma a la cabeza y daño de cerebro difuso, demencia pugilística o demencia de lóbulo frontal, incluyendo pero no limitada a Enfermedad de Pick.

35 **[0073]** Otros desórdenes asociados con lesión neuronal incluyen pero no están limitados a desórdenes asociados con lesión química, tóxica, infecciosa y por radiación del sistema nervioso incluyendo la retina, lesión durante desarrollo fetal, prematuridad al tiempo de nacimiento, isquemia anóxica, lesión de origen hepático, glicémico, urémico, electrolito y endócrino, lesión de origen psiquiátrico (incluyendo pero no limitada a psicopatología, depresión o ansiedad), lesión de enfermedades periféricas y plexopatías (incluyendo parálisis del plexo) o lesión de neuropatía (incluyendo neuropatía seleccionada de neuropatías multifocales, sensoriales, motrices, motrices sensoriales, autonómicas, autonómicas sensoriales o desmielinantes (incluyendo pero no limitadas a síndrome de Guillain-Barre o poliradiculoneuropatía desmielinante inflamatoria crónica) o aquellas neuropatías que se originan de infecciones, inflamación, desórdenes inmunes, abuso de drogas, tratamientos farmacológicos, toxinas, trauma (incluyendo pero no limitado a traumas por compresión, aplastamiento, laceración o segmentación), desórdenes metabólicos (incluyendo pero no limitados a endocrino o paraneoplástico), enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (incluyendo pero no limitado a tipo 1a, 1b, 2, 4a o enlazado a 1-X), ataxia de Friedreich, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Refsum, adrenomielseuropatía, ataxia-telangiectasia, Djerine-Sottas (incluyendo pero no limitado a tipos A o B), síndrome de Lambert-Eaton o desórdenes de los nervios craneales).

40 **[0074]** Las enfermedades neurodegenerativas adicionales son desórdenes cognitivos. El término "desorden cognitivo" habrá de referirse a desórdenes de ansiedad, delirio, demencia, desórdenes amnésicos, desórdenes disociativos, desórdenes alimenticios, desórdenes de estado de ánimo, esquizofrenia, desórdenes sicóticos, desórdenes sexuales y de identidad de género, desórdenes del sueño, desórdenes de somatoforma, desorden de tensión aguda, desorden obsesivo-compulsivo, desorden pánico, desorden de tensión post-traumática, fobia específica, fobia social, delirio de abstinencia de sustancias, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trauma en la cabeza, enfermedad de Huntington, enfermedad VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, desórdenes de aprendizaje, desórdenes de destrezas motrices, desorden de coordinación de desarrollo, desórdenes de comunicación, desorden fonológico, desórdenes de desarrollo pervasivo o invasivo, desorden de Asperger, desorden autista, desorden o trastorno desintegrante de la infancia, desorden de Rett, desorden de desarrollo pervasivo o invasivo, desorden de hiperactividad/de atención deficiente (ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder), desorden de conducta, desorden de o trastorno negativista desafiante, pica, desorden

de rumiación o merisismo, de tic nervioso, desorden de tic vocal o motriz crónico, desorden de Tourette, desórdenes de eliminación, encopresis, enuresis, mutismo selectivo, desorden de ansiedad-separación, amnesia disociativa, desorden de despersonalización, fuga disociativa, desorden de identidad disociativa, anorexia nervosa, bulimia nervosa, desórdenes bipolares, desorden esquizofreniforme, desorden esquizoafectivo, desorden delirante, desorden sicótico, desorden sicótico compartido, delirios, alucinaciones, desorden sicótico inducido por sustancia, desórdenes orgásmicos, desórdenes de dolor sexual, dispareunia, vaginismo, disfunción sexual, parafilias, disomnias, desorden de sueño relacionado a la respiración, desorden de sueño de ciclo circadiano, hiperinsomnio, insomnio, narcolepsia, disomnias, parasomnias, desorden de pesadillas, desorden de terror en el sueño, desorden de sonambulismo, parasomnia, desorden dismórfico corporal, desorden de conversión, hipocondriasis, desorden de dolor, desorden de somatización, desórdenes relacionados al alcohol, desórdenes relacionados a las anfetaminas, desórdenes relacionados a la cafeína, desórdenes relacionados a cannabis, desórdenes relacionados a cocaína, desórdenes relacionados a alucinógenos, desórdenes relacionados a inhalantes, desórdenes relacionados con nicotina, desórdenes relacionados con opioides, desorden relacionado con fenciclidina, abuso, desorden amnésico persistente, intoxicación, abstinencia.

[0075] El término "desórdenes bipolares y clínicos" habrá de referirse a desórdenes de ajuste, desórdenes de ansiedad, delirio, demencia, desórdenes amnésicos y otros cognitivos, desórdenes que usualmente primero se diagnostican en la infancia (por ejemplo), niñez o adolescencia, desórdenes disociativos (por ejemplo amnesia disociativa, desorden de despersonalización, fuga disociativa y desorden de identidad disociativa), desórdenes alimenticios, desórdenes facticios, desórdenes de control de impulsos, desórdenes mentales debido a una condición médica general, desórdenes de estados anímicos, otras condiciones que pueden ser un foco de atención clínica, desórdenes de personalidad, esquizofrenia y otros desórdenes sicóticos, desórdenes de identidad de género y sexuales, desórdenes de sueño, desórdenes de somatoforma, desórdenes relacionados a sustancias, desorden de ansiedad generalizada (por ejemplo desorden de tensión aguda, desorden de tensión post-traumática), desorden pánico, fobia, agorafobia, desorden obsesivo-compulsivo, tensión, desorden de tensión o estrés agudo, neurosis de ansiedad, nerviosismo, fobia, desorden de tensión post-traumática, desorden de tensión post-traumática (PTSD = posttraumatic stress disorder), abuso, desorden obsesivo-compulsivo (OCD = obsessive-compulsive disorder), sicosis depresiva maníaca, fobias específicas, fobia social, desorden de ajuste con características ansiosas.

[0076] Ejemplos de desórdenes usualmente primero diagnosticados en la infancia, niñez o adolescencia son: retardo mental, desórdenes de aprendizaje, desorden en matemáticas, desorden de lectura, desorden de expresión escrita, desórdenes de destrezas motrices, desorden de coordinación de desarrollo, desórdenes de comunicaciones, desorden de lenguaje expresivo, desorden fonológico, desorden del lenguaje expresivo-receptivo mixto, tartamudeo, desórdenes de desarrollo pervasivos, desorden de Asperger, desorden autista, desorden o trastorno desintegrante de la infancia, desorden de Rett, desorden de desarrollo pervasivo, desorden de hiperactividad/déficit de atención (ADHD), desorden de conducta, desorden o trastorno negativista desafiante, desorden de alimentación de infancia o niñez temprana, pica, desorden rumiante, desórdenes de tic nervioso, desorden de tic vocal o motriz crónico, síndrome de Tourette, desórdenes de eliminación, encopresis, enuresis, mutismo selectivo, desorden de ansiedad de separación, desorden o trastorno de apego reactivo o trastorno reactivo de vinculación de infancia o niñez temprana, desorden de movimiento estereotípico.

[0077] Ejemplos de desórdenes relacionados a sustancias son: desórdenes relacionados con alcohol, desórdenes relacionados con anfetaminas, desórdenes relacionados con cafeína, desórdenes relacionados con cannabis, desórdenes relacionados con cocaína, desórdenes relacionados con halucinógenos, desórdenes relacionados con inhalantes, desórdenes relacionados con nicotina, desórdenes relacionados con opioides, desórdenes psicóticos, desórdenes psicóticos, desórdenes relacionados a penciclidina, abuso, desorden amnésico persistente, desorden de ansiedad, demencia persistente, dependencia, intoxicación, delirio de intoxicación, desorden de estado anímico, desorden psicótico, abstinencia, delirio de abstinencia, disfunción sexual, desorden de sueño.

[0078] El término "neuroprotección" como se emplea aquí, significará: inhibición, prevención, mejora o reducción de la severidad de la disfunción, degeneración o muerte de células nerviosas, axones o sus células de soporte en el sistema nervioso central o periférico de un mamífero, incluyendo un humano. Esto incluye el tratamiento o profilaxis de una enfermedad neurodegenerativa, protección contra exitotoxicidad o mejora del efecto citotóxico de un compuesto (por ejemplo un aminoácido excitatorio tal como glutamato; una toxina; o un compuesto profiláctico o terapéutico que ejerce un efecto secundario citotóxico inmediato o retardado incluyendo pero no limitado a la inducción inmediata o retardada de apoptosis) en un paciente que lo requiere.

[0079] El término "un paciente que requiere tratamiento con una droga neuroprotectora", como se emplea aquí, se referirá a cualquier paciente que actualmente tiene o puede desarrollar cualquiera de los síndromes o desórdenes anteriores, o cualquier desorden en donde el pronóstico o condición clínica presente del paciente pueda beneficiarse de proporcionar neuroprotección para evitar el desarrollo, extensión, empeoramiento o resistencia incrementada al tratamiento de cualquier desorden neurológico o psiquiátrico.

[0080] El término "tratar" o "tratamiento", como se emplea aquí, se refiere a cualquier señal de éxito en la prevención o mejora de una lesión, patología o condición, incluyendo cualquier parámetro objetivo subjetivo tal como

abatimiento; remisión; disminución de síntomas o hacer la lesión, patología o condición más tolerable al paciente; frenar la velocidad de degeneración o declive; hacerle el punto de degeneración final menos debilitante; o mejorar el bienestar mental o físico de un sujeto. El tratamiento o mejora de síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de un examen físico, examen neurológico y/o evaluaciones psiquiátricas.

5 **[0081]** La determinación de que pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con una droga neuroprotectora en pacientes que no tienen signos o síntomas clínicos, puede basarse en una variedad de "marcadores sustitutos" o "biomarcadores".

10 **[0082]** Como se emplea aquí, los términos "marcador sustituto" y "biomarcador" se emplean en forma intercambiable y se refieren a cualquier indicador anatómico, bioquímico, estructural, eléctrico, genético o químico o marcador que pueda correlacionarse en forma confiable con la existencia presente o desarrollo futuro de daño neuronal. En algunos casos, técnicas de formación de imagen del cerebro, tales como tomografía de computadora (CT= computer tomography), formación de imagen por resonancia magnética (MRI= magnetic resonance imaging), o tomografía de emisión de positrones (PET= positron emission tomography) pueden emplearse para determinar si un sujeto está en riesgo de daño neuronal. Biomarcadores convenientes incluyen pero no están limitados a: la determinación por MRI, CT u otras técnicas de formación de imagen, de esclerosis, atrofia o pérdida de volumen en el hipocampo o esclerosis temporal manifiesta (MTS= mesial temporal sclerosis), o patología anatómica relevante similar; la detección en la sangre, suero o tejido del paciente de una especie molecular tal como una proteína u otro biomarcador bioquímico por ejemplo niveles elevados de factor neurotrófico ciliar (CNTF= ciliary neurotrophic factor) o niveles en suero elevados de un producto de degradación neuronal, u otra evidencia de marcadores sustitutos o biomarcadores que el paciente requiere para tratamiento con una droga neuroprotectora.

20 **[0083]** Se espera que muchos más biomarcadores que utilizan una amplia variedad de técnicas de detección se desarrollen en el futuro.

25 **[0084]** Una determinación de que un sujeto tiene o puede estar en riesgo de desarrollar daño neuronal también incluirá, por ejemplo una evaluación médica que incluye una historia completa, un examen físico y una serie de pruebas relevantes de la sangre. También puede incluir un electroencefalograma (EEG), CT, MRI o exploración PET. Una determinación de cualquier riesgo incrementado en desarrollar daño neuronal o lesión también puede hacerse mediante prueba genética, incluyendo técnicas proteómicas o de perfilado de expresión genética. Para desórdenes psiquiátricos, que pueden estabilizarse o mejorarse por una droga neuroprotectora, por ejemplo desorden bipolar, desorden esquizoafectivo, esquizofrenia, desórdenes de control de impulsos, etc., las pruebas anteriores también pueden incluir un examen de estado actual y una historia detallada del curso de los síntomas del paciente tales como síntomas de desorden anímico y síntomas psicóticos con el tiempo y en relación a otros tratamientos que el paciente puede haber recibido con el tiempo, es decir una historia clínica. Estos y otros métodos especializados y rutinarios permiten al médico seleccionar pacientes que requieren terapia.

30 **[0085]** El péptido se probó utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos 1-7, 9-17 por su efecto como agente terapéutico activo en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades y desórdenes neurodegenerativos.

Enfermedad del corazón y vascular.

45 **[0086]** Enfermedad del corazón es un término general empleado para describir muy diferentes condiciones del corazón. Por ejemplo, enfermedad de arterias coronarias, que es la enfermedad del corazón más común, se caracteriza por constricción o estrechamiento de las arterias que suministran al corazón con sangre rica en oxígeno, y puede llevar a infarto del miocardio, que es la muerte de una porción del músculo cardiaco. La insuficiencia cardíaca es una condición que resulta de la incapacidad del corazón para bombear una cantidad adecuada de sangre por el cuerpo. La insuficiencia cardíaca no es un paro súbito, abrupto de la actividad del corazón sino más bien típicamente se desarrolla en forma lenta durante muchos años, conforme el corazón gradualmente pierde su capacidad por bombear eficientemente sangre. Factores de riesgo para insuficiencia cardíaca incluyen enfermedad de arterias coronarias, hipertensión, enfermedad valvular del corazón, cardiomiopatía, enfermedad del músculo cardiaco, obesidad, diabetes y/o una historia familiar de insuficiencia cardíaca.

50 **[0087]** Ejemplos de enfermedades y desórdenes cardiovasculares son: aneurisma, angina estable, angina inestable, angina de pecho, edema angioneurótico, estenosis de válvula aórtica, aneurisma aórtico, arritmia, displasia ventricular derecha arritmogénica, arteriosclerosis, deformaciones arteriovenosas, fibrilación atrial, síndrome de Behcet, bradicardia, taponamiento cardiaco, cardiomegalia, cardiomiopatía congestiva, cardiomiopatía hipertrofica, cardiomiopatía restrictiva, estenosis carótida, hemorragia cerebral, síndrome de Churg-Strauss, diabetes, anomalía de Ebstein, complejo de Eisenmenger, embolia de colesterol, endocarditis bacteriana, displasia fibromuscular, defectos cardiacos congénitos, enfermedades del corazón, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades de válvula cardíaca, ataque al corazón, hematoma epidural, hematoma, subdural, enfermedad de Hippel-Lindau, hiperemia, hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertrofia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia ventricular derecha, síndrome de corazón izquierdo hipoplástico, hipotensión, claudicación intermitente, insuficiencia cardíaca isquémica, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome medular lateral, prolapso de válvula mitral, síndrome QT largo, enfermedad de moyamoya, síndrome de nodos linfáticos mucocutáneos, infarto al miocardio,

5 isquemia de miocardio, miocarditis, pericarditis, enfermedades vasculares periféricas, flebitis, poliarteritis nodosa, atresia pulmonar, enfermedad de Raynaud, síndrome de Sneddon, síndrome de vena cava superior, síndrome X, taquicardia, arteritis de Takayasu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, telangiectasis, arteritis temporal, tetralogía de Fallot, tromboangitis obliterans, trombosis, tromboembolia, atresia tricúspide, venas varicosas, enfermedades vasculares, vasculitis, vasoespasmo, fibrilación ventricular, síndrome de Williams, enfermedad vascular periférica, venas varicosas y úlceras en las piernas, trombosis de venas profundas, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

10 **[0088]** Las enfermedades vasculares a menudo son el resultado de una perfusión disminuida en el sistema vascular o lesión física o bioquímica al vaso sanguíneo.

15 **[0089]** Enfermedad vascular periférica (PVD = Peripheral vascular disease) se define como una enfermedad de vasos sanguíneos que se encuentra a menudo como estrechamiento de los vasos de las extremidades. Hay dos tipos principales de estos desórdenes, enfermedad funcional que no involucra defectos en los vasos sanguíneos sino más bien surge de estímulos tales como frío, tensión o fumar, y enfermedad orgánica, que surge de defectos estructurales en la vasculatura tales como lesiones arteroescleróticas, inflamación local o lesión traumática. Esto puede llevar a oclusión del vaso, flujo de sangre aberrante, y finalmente a isquemia de tejido.

20 **[0090]** Una de las formas más clínicamente significantes de PVD es enfermedad de arterias periféricas (PAD = peripheral artery disease). PAD a menudo se trata por angioplastia e implante de una endoprótesis o por cirugía de derivación de arteria. Presentaciones clínicas dependen de la ubicación del vaso ocluido. Por ejemplo, estrechamiento de la arteria que suministra sangre al intestino puede resultar en severo dolor postprandial en el abdomen inferior, que resulta de la incapacidad del vaso ocluido para satisfacer la demanda incrementada de oxígeno que surge de procesos digestivos y de absorción. En varias formas la isquemia puede llevar a necrosis intestinal. Similarmente, PAD en la pierna puede llevar a dolor intermitente, usualmente en la pantorrilla, que va y viene con actividad. Éste desorden se conoce como claudicación intermitente (IC = intermittent claudication) y puede avanzar a dolor persistente mientras que está en reposo, ulceración isquémica e incluso amputación.

30 **[0091]** Enfermedad vascular periférica también se manifiesta en estenosis aterosclerótica de la arteria renal, que puede llevar a isquemia renal y disfunción de riñón.

35 **[0092]** Una enfermedad en donde enfermedades vasculares y sus complicaciones son muy comunes es diabetes mellitus. Diabetes mellitus provoca una variedad de irregularidades fisiológicas y anatómicas, la más prominente de las cuales es la incapacidad del cuerpo para utilizar normalmente la glucosa, que resulta en hiperglicemia. Diabetes crónica puede llevar a complicaciones del sistema vascular que incluyen arterioesclerosis, anomalías que involucran vasos sanguíneos de tamaño grande y medio (macroangiopatía) y anomalías que involucran vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía) tales como arteriolas y capilares.

40 **[0093]** Pacientes con diabetes mellitus están en riesgo incrementado de desarrollar una o más úlceras en los pies como resultado de complicaciones a largo plazo establecidas de la enfermedad, que incluye una función de nervios deteriorada (neuropatía) y/o isquemia. Isquemia de tejido local es un factor contribuyente clave a ulceración de pie diabético.

45 **[0094]** Además de enfermedad de vasos grandes, pacientes con diabetes sufren adicional amenaza a su perfusión de piel en al menos dos formas adicionales. Primero, por participación de las arterias no conductoras, que se afectan en forma nociva por el proceso de arterioesclerosis y segundo y probablemente de manera más importante, por deterioro de los sistemas de control microcirculatorio (enfermedad de vasos pequeños). Normalmente, cuando una parte del cuerpo sufre cierta forma de trauma, la parte del cuerpo, como parte del sistema de sanado del cuerpo, experimenta un flujo de sangre incrementado. Cuando están ambas presentes la enfermedad de vasos pequeños e isquemia, como en el caso de muchos diabéticos, ésta respuesta de flujo de sangre incrementada natural se reduce significativamente. Este hecho, junto con la tendencia de los diabéticos por formar coágulos de sangre (trombosis) en el sistema microcirculatorio durante bajos niveles del flujo sanguíneo, se considera que es un factor importante en patogénesis de úlcera.

55 **[0095]** La neuropatía es un término general que describe un proceso de enfermedad que lleva a disfunción del sistema nervioso, y es una de las complicaciones principales de diabetes mellitus, sin terapias bien establecidas ya sea por su tratamiento sintomático o por prevención de declive progresivo en función de los nervios.

60 **[0096]** El engrosamiento y fuga de capilares provocados por diabetes primordialmente afecta los ojos (retinopatía) y riñones (nefropatía). El engrosamiento y fuga de capilares provocados por diabetes también están asociados con desórdenes de la piel y desórdenes del sistema nervioso (neuropatía).

[0097] Las enfermedades de los ojos asociadas con diabetes son retinopatía diabética no proliferativa, retinopatía diabética proliferativa, maculopatía diabética, glaucoma, cataratas y semejantes.

[0098] Otras enfermedades, aunque no se sabe o no se conoce que estén relacionadas con diabetes, son similares en sus efectos fisiológicos en el sistema vascular periférico. Estas enfermedades incluyen síndrome de Raynaud, síndrome CREST, enfermedades autoinmunes tales como eritematosis, enfermedad reumatoide y semejantes.

5 **[0099]** Como se emplea aquí, el término "enfermedades vasculares periféricas" comprende cualquier enfermedad vascular periférica incluyendo neuropatías periféricas y autonómicas. Ejemplos de "enfermedad vascular periférica" incluyen enfermedad de arterias periféricas, tales como oclusión arterial crónica incluyendo arteriosclerosis, arteriosclerosis obliterans y thromboangiitis obliterans (enfermedad de Buerger), macroangiopatía, microangiopatía, diabetes mellitus, tromboflebitis, flebemfraxis, enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud, síndrome CREST, riesgo a la salud debido a vibración, síndrome de Sudeck, claudicación intermitente, sensación fría en extremidades, sensación anormal en extremidades, sensibilidad al frío, enfermedad de Meniere, síndrome de Meniere, adormecimiento o entumecimiento, falta de sensación, anestesia, dolor en reposo, causalgia (dolor quemante), perturbación de la función de circulación periférica, perturbación de la función de nervios, perturbación de la función motriz, parálisis motriz, desorden de circulación periférica diabética, estenosis de canal espinal lumbar, neuropatía diabética, choque, enfermedad autoinmune tal como eritematosis, enfermedad reumatoide y artritis reumatoide, neuropatía autonómica, neuropatía autonómica diabética, desequilibrio autonómico, hipotensión ortostática, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, eyaculación retrógrada, cistopatía, vejiga neurogénica, lubricación vaginal defectuosa, intolerancia al ejercicio, denervación cardíaca, intolerancia al calor, síndrome de sudación gustatoria, complicación diabética, hiperglicemia, hipoglicemia asintomática, hipoglicemia sin capacidad de respuesta; glaucoma, glaucoma neurovascular, cataratas, retinopatía, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de arteria retinal, obstrucción de arteria central de retina, oclusión de vena retinal, edema macular, degeneración macular de la edad, degeneración macular disciforme por envejecimiento, edema macular cistoide, edema palpebral, edema retinal, coriorretinopatía, maculopatía neurovascular, uveitis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmítis, panoftalmítis, oftalmia metastásica, coroiditis, epitelitis de pigmento retinal, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, episcleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento retinal exudativo, úlcera córnea, úlcera conjuntiva, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, enfermedad de Mooren progresiva, daño a la piel, úlcera de la piel incluyendo úlcera en pie, úlcera diabética, úlcera quemante, úlcera de pierna inferior, úlcera post-operativa, úlcera traumática, úlcera después de herpes zoster, úlcera de radiación, úlcera inducida por drogas, quemadura por congelación (lesión por helada), sabañón, gangrena y gangrena súbita, angina de pecho/angiitis variante, arteriosclerosis coronaria (enfermedad cardíaca isquémica crónica, enfermedad cardíaca isquémica asintomática, enfermedad cardiovascular arteriosclerótica), infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva y insuficiencia cardíaca isquémica sin dolor, edema pulmonar, hipertensión, hipertensión pulmonar; hipertensión portal, nefropatía diabética, úlcera por decúbito, falla renal.

35 **[0100]** El péptido de la presente invención se probó utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos 1-7, 9-17 por su efecto como agentes terapéuticos activos en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades y desórdenes cardiovasculares.

40 **Angiogenesis**

[0100] La angiogenesis es un proceso fisiológico que comprende el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. La angiogenesis es un proceso normal en el crecimiento y desarrollo, así como la curación de heridas. Sin embargo, también es una etapa fundamental en la transición de tumores de un estado latente a un estado maligno.

50 **[0101]** La angiogenesis ocurre en varias etapas bien caracterizadas. Primero, las señales biológicas conocidas como factores de crecimiento angiogénico activan los receptores presentes en las células endoteliales presentes en los vasos sanguíneos preexistentes. Segundo, las células endoteliales activadas comienzan a liberar enzimas llamadas proteasas que degradan la membrana base para dejar que las células endoteliales escapen de las paredes de los vasos originales (madre). Las células endoteliales luego proliferan en la matriz circundante y forman brotes sólidos que conectan los vasos vecinos. Como brotes, se extienden hacia la fuente de estímulos angiogénicos, las células endoteliales migran, utilizando moléculas de adhesión llamadas integrins. Estos brotes luego forman asas para volverse en un lumen de vaso adulto en tanto las células migran hacia el sitio de angiogenesis. El brote ocurre en un índice de varios milímetros por día, y permite el crecimiento de nuevos vasos a través de brechas en la vasculatura.

60 **[0102]** La angiogenesis terapéutica es la aplicación de compuestos específicos que pueden inhibir o inducir la creación de nuevos vasos sanguíneos en el cuerpo para combatir enfermedades. La presencia de los vasos sanguíneos, en donde no debería haber, puede afectar las propiedades mecánicas de un tejido, incrementando la posibilidad de una falla. La ausencia de vasos sanguíneos en una reparación, u otro, del tejido metabólicamente activo, puede retardar la reparación o alguna otra función. Muchas enfermedades son el resultado de la formación fallida o insuficiente de vasos sanguíneos, y pueden tratarse mediante una expansión local de vasos sanguíneos, dando por ende nuevos nutrientes al sitio, facilitando la reparación. Otras enfermedades pueden ser creadas mediante una expansión local de vasos sanguíneos, interfiriendo con los procesos fisiológicos normales.

65

[0103] La angiogenesis representa un blanco terapéutico excelente para el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades cardiovasculares. Ésta es un proceso fisiológico potente que subraya la manera natural en la que el cuerpo humano responde a una disminución del suministro sanguíneo a los órganos vitales, principalmente la producción de nuevos vasos colaterales para superar la lesión isquémica.

5 **[0104]** La aplicación clínica moderna del principio “angiogenesis” puede dividirse en dos áreas principales:
 1. Terapias antiangiogénicas
 2. Terapias proangiogénicas.

10 **[0105]** Mientras que las terapias antiangiogénicas están tratando de combatir:
 - Cualquier tipo de cáncer y malignidad y sus metástasis en numerosos órganos, como hemangiomas (porque los tumores, en general, dependen de la nutrición y oxígeno, necesitando por tanto un suministro sanguíneo adecuado),
 - Enfermedades infecciosas
 15 - Vasculitis y angiogenesis excesiva en desórdenes autoinmunes tales como esclerosis sistémica (Scleroderma), esclerosis múltiple, mal de Sjögren,
 - Malformaciones vasculares en los vasos sanguíneos y linfáticos como el síndrome de DiGeorge, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemangioma cavernosa, hemangioma cutánea, malformaciones linfáticas, arteriopatía de trasplante, aterosclerosis, anastomosis vasculares,
 20 - Tejido adiposo en obesidad,
 - Rechazos crónicos de aloinjertos,
 - Enfermedades de la piel como soriasis, verrugas, dermatitis alérgica, cicatrices queloides, granulomas piogénicos, enfermedad de blisters, sarcoma Kaposi en pacientes con SIDA, esclerosis sistémica (Scleroderma),
 25 - Enfermedades oculares como síndrome vítreo hiperplástico persistente, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización corooidal,
 - Enfermedades del pulmón como cualquier tipo de hipertensión pulmonar, asma, pólipos nasales, rinitis, inflamación y obstrucción crónica de las vías aéreas (COPD), fibrosis quística, daño agudo del pulmón, neumonía organizante de bronquiolitis obliterante,
 30 - Enfermedades del tracto gastrointestinal, como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad periodontal, ascitis, adhesiones peritoneales, cirrosis hepática,
 - Enfermedades del sistema reproductor como endometriosis, sangrado uterino, quistes ováricos, hiperestimulación ovárica,
 35 - Enfermedades óseas y de las articulaciones como artritis y sinovitis, osteomielitis, formación osteófito, angiogenesis de la médula ósea inducida por VIH,
 - Enfermedades del hígado como nefropatía diabética temprana

Las terapias proangiogénicas son importantes en la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento para enfermedades caracterizadas o causadas por la angiogenesis insuficiente o regresión de vasos:

40 - Enfermedades del sistema nervioso como el mal de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, neuropatía diabética, infarto,
 - Enfermedades de los vasos sanguíneos o linfáticos como angiopatía diabética, reendotelialización deteriorada en restenosis, linfedema,
 45 - Ulceraciones gastrointestinales, úlceras orales, isquemia mucosa en el mal de Crohn,
 - Enfermedades de la piel como lupus,
 - Enfermedades del sistema reproductor como preclampsia, menorragia,
 - Enfermedades del pulmón como síndrome del distrés respiratorio neonatal, fibrosis pulmonar, efisema,
 - Enfermedades del riñón como nefropatía, glomerulosclerosis, fibrosis tubulointerstitial,
 50 - Enfermedades de los huesos como osteoporosis, sanación deficiente de fracturas de huesos,
 - Enfermedades del corazón como insuficiencia cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca,
 - Cualquier tipo de desórden en la curación de heridas.

[0106] La investigación angiogénica es también un área de vanguardia en la investigación del cáncer, y las terapias tradicionales, tales como la terapia por radiación, pueden trabajar en parte al enfocar el compartimento celular endotelial genómicamente estable, en vez del compartimento celular tumoral genómicamente no estable. La formación de nuevos vasos sanguíneos es un proceso relativamente frágil, sujeto a la interferencia perjudicial en varios niveles. En resumen, la terapia es el agente de selección que se está usando para matar un compartimento celular. Las células tumorales desarrollan resistencia rápidamente debido al rápido tiempo de generación (días) e inestabilidad genómica (variación), mientras que las células endoteliales son un buen blanco porque tienen un largo tiempo de generación (meses) y estabilidad genómica (baja variación).

La terapia tumoral basada en la angiogenesis depende de inhibidores angiogénicos naturales y sintéticos como angiostatina, endostatina y tumstatina. Estas son proteínas que principalmente se originan como proteínas estructurales preexistentes de fragmentos específicos como el colágeno y plasminógeno.

65

Recientemente, salió al mercado en los Estados Unidos la primera terapia aprobada por la FDA dirigida a la angiogenesis en cáncer. Este es un anticuerpo monoclonal dirigido en contra de un isoformo de VEGF, y la terapia ha sido aprobada para su uso en el cáncer colorrectal en combinación con quimioterapia establecida. Por lo tanto, existe una gran necesidad médica de medicamentos adicionales en el campo de la angiogenesis.

[0107] Además, en términos de ingeniería de tejido, se necesitan medicamentos que influyeran en la angiogenesis en los tejidos vasculares. Anualmente, más de 450,000 injertos vasculares fueron usados en cirugías de bypass coronario. Otros usos de injertos vasculares incluyen tratamientos para aneurismas y fistulas de vasos sanguíneos, así como reemplazos para arterias enfermas en otras partes del cuerpo. Cuando es posible, la mejor opción para un vaso de reemplazo es un autoinjerto, donde secciones de los vasos sanguíneos sanos del paciente (usualmente venas) se cultivan e implantan en el sitio requerido. Sin embargo, muchos pacientes, especialmente aquellos con enfermedades vasculares preexistentes o pacientes que ya han tenido procedimientos de autoinjerto, no tienen vasos sanguíneos que sean lo suficientemente sanos para servir adecuadamente como reemplazos. En estos casos, la forma más común de tratamiento ha sido el uso de materiales poliméricos sintéticos, como ePTFE (politetrafluoroetileno extendido) y Dacron (poli[etilen-tereftalato]), para formar reemplazos ya sea permanentes o reabsorbibles para los vasos dañados. En los casos en que el injerto puede tener un diámetro grande (mayor de 5-6mm), ha sido efectivo el material sintético. Sin embargo, en situaciones en que se requiere un diámetro menor de vaso, no se pueden usar los materiales sintéticos debido a los altos índices en la formación de estenosis y trombos. Una posible solución es el uso de materiales naturales como el colágeno, ya sea modificado o combinado con un material sintético, para formar un injerto que se asemeje los más cercanamente a la función natural del cuerpo y tenga baja trombogenicidad y baja incidencia a la estenosis.

Las fallas en el autoinjerto se deben usualmente a cierta forma de oclusión que resulta del estrechamiento luminal. El daño del vaso durante la remoción y reimplante puede provocar el reclutamiento de factores o células que se adhieren a la pared del autoinjerto, y disminuye el diámetro del lumen. El flujo restringido entonces incrementa la trombogenicidad, haciendo aún más probable la oclusión completa. Otros problemas son la preparación y preservación del autoinjerto, procedimientos que pueden dar como resultado el daño de los vasos o el desarrollo *in vivo* menguado. Finalmente, debido a las fuerzas mecánicas incrementadas y/o diferentes, las células endoteliales pueden encogerse, disminuyendo el desarrollo de barrera, y degradarse, dando también como resultado la trombogenicidad incrementada. Para reducir la formación de trombos, son necesarios las drogas anticoagulación. El uso de estas drogas por lo regular da como resultado efectos secundarios sistémicos no deseados, y pueden ser muy problemáticas. Por lo tanto, los materiales sintéticos no son buena opción para los materiales de los injertos vasculares de menor diámetro.

Al incorporar materiales biológicos en un injerto vascular sintético, la respuesta huésped puede ser modulada para ayudar a asegurar que el injerto no fallará. El uso de colágeno como material para un injerto vascular sintético es muy prometedor porque es biodegradable y tiene buenas propiedades mecánicas. Debido a que el colágeno es biodegradable, en tanto el dispositivo se degrada, puede crecer tejido en el dispositivo. Esto es una ventaja porque idealmente mientras el implante de colágeno se degrada, el tejido recién formado lo reemplazará, lo que da como resultado una transferencia gradual de la tensión del dispositivo implantado al tejido recién formado.

Si el material de implante vascular de colágeno fue sembrado con las células endoteliales, de modo que éstas cubran el lumen, la superficie teóricamente será más biocompatible. Recientemente, se han cultivado células endoteliales en injertos vasculares de menor diámetro de colágeno. Por tanto, al incorporar péptidos biodegradables en el material de implante vascular de colágeno, las células endoteliales pueden sembrarse en la parte superior del material para crear una superficie luminal que esté comprendida por células endoteliales, para imitar de manera más cercana el ambiente biológico natural. La migración de las células endoteliales en los biomateriales es muy importante para el desarrollo de dispositivos implantables. Esta propiedad celular controla los índices de reendotelización y angiogenesis que son importantes para el éxito del implante.

[0108] La angiogenesis es un proceso complejo de múltiples etapas, mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente. Dos etapas críticas en este proceso son la migración celular endotelial y el ensamble dentro de nuevos túbulos. En la última década, se han identificado varios arreglos de reguladores moleculares que participan en el proceso de la angiogenesis. Por ejemplo, las tirosin-cinasas receptoras son una de dichas familias de reguladores de angiogenesis que juegan un papel importante en el ensamble y migración celular endotelial.

[0109] El péptido fue probado utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos 1-7, 9-17 para su efecto como agente terapéutico activo en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades y desórdenes cardíacos y vasculares.

Enfermedades Raras o Huérfanas

[0110] Una lista de enfermedades raras o huérfanas se da en lo siguiente:

Síndrome de ABCD, AAE, ABSD, ACPS III, síndrome de ACRP, ACS, deficiencia de ACTH, resistencia de ACTH aislada, ADANE, ADCA, ADCME, ADEM, ADLTE, síndrome de ADULT, síndrome de AEC, AGM2, AHDS, síndrome

de desgaste de SIDA, ALS, ALSG, síndrome de AMME, síndrome de ANOTHER, AOA1, AOS, APC, Poliendocrinopatía autoinmune - candidiasis – síndrome de distrofia ectodérmica, APUDoma, AR-CMT, síndrome de ARC, ARCA, síndrome de AREDYLD, ASD, ASPED, duplicación de ASPWSCR, ATLD, ATR16, síndrome de ATRUS, ATS-MR, síndrome de AVED Aagenaes, síndrome tipo Aarskog, síndrome de Aarskog-Ose-Pande, 5 síndrome de Aarskog-Scott, síndrome de Aase, síndrome de Aase-Smith, Aneurisma aórtico abdominal, Arteria pulmonar izquierda aberrante, Abetalipoproteinemia, síndrome de Ablepharon macrostomia, síndrome de Abruazzo-Erickson, Acalvaria, Displasia Acampomélica campomélica, Queratitis de Acantamoeba, desorden Acantocítico, Acantocitosis, Acantosis nigricans, Acatalasemia, Aceruloplasminemia, Achalasia, síndrome de Achard Thiers, Ad Acheiropodia, Achondroplasia, Acromatopsia, embriofetopatía de Acitretina, síndrome de Ackerman, Neurinoma acústico, lipodistrofia generalizada adquirida, Hipoprotrombinemia adquirida, Ictiosis adquirida, Anemia sideroblástica 10 idiopática adquirida, diabetes lipoatrófica adquirida, deficiencia de protrombina adquirida, Acrodermatitis enteropática de tipo deficiencia de zinc, Acrodisostosis, Acrodisplasia, disostosis Acrofacial, Acroqueratoderma, Acroqueratoelastoidosis, Acromelanosis, enanismo Acromesomérico, displasia Acromiocrítica, Acroosteolisis de tipo dominante, defecto Acrorenal – displasia ectodérmica - diabetes, síndrome Acrorenal, Poroqueratosis actínica 15 diseminada superficial, Poroqueratosis actínica, Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda, Leucemia basofílica aguda, Leucemia eritroblástica aguda, Dermatitis neutrofílica febril aguda, Poliradiculoneuropatía desmielinante inflamatoria aguda (aidp = Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy), Neumonía intersticial aguda, Leucemia aguda de linaje ambiguo, Leucemia aguda de linaje indeterminado, Falla aguda de hígado, Leucemia linfoblástica aguda, Lesiones medulares agudas, Leucemia megacarioblástica aguda, Leucemia monoblástica 20 aguda, Neuropatía axonal sensorial y motriz aguda (AMSAN = Acute motor and sensory axonal neuropathy), Neuropatía axonal motriz aguda (AMAN = Acute motor axonal neuropathy), Leucemia mieloblástica aguda, Mielodisplasia aguda con mielofibrosis, Mielofibrosis aguda, Leucemia mielóide aguda en síndrome de Down, Leucemia mielomonocítica aguda, Mieloesclerosis aguda, Leucemia no linfoblástica aguda, Panmielosis aguda con mielofibrosis, Oclusión arterial periférica aguda, Leucemia promielocítica aguda, Nefritis tubulointersticial aguda y 25 síndrome de uveítis, Adactilia unilateral, Adamantinoma, síndrome de Adams nance, síndrome de Adams-Oliver, enfermedad de Addison, deficiencia de Adenina fosforibosiltransferasa, deficiencia de Adenosina deaminasa, deficiencia de Adenosilcobalamina, infección de Adenovirus en pacientes inmunocomprometidos, deficiencia de Adenilsuccinasa, Aracnoiditis adhesiva, síndrome de Adie, Adenoma Adrenal, hiperplasia Adrenal, incidentaloma Adrenal, insuficiencia Adrenal, Carcinoma Adrenocortical, Adrenoleucodistrofia, Adrenomieloparato, Adrenomieloneuropatía, Adrenomiodistrofia, enfermedad de Still de adulto, Leucemia/linfoma de células T de adulto, Neutropenia idiopática 30 de adulto, lipofuscinosis ceróide neuronal de adulto (enfermedad de Kufs, CLN4), Atrofia muscular espinal de adulto, Afibrinogenemia, tifo de garrapata africana, Tripanosomiasis africana, Agammaglobulinemia, Degeneración macular relacionada a la edad, síndrome de Ahn-Lerman-Sagie, síndrome de Ahumada-Del Castillo, síndrome de Aicardi, síndrome de Aicardi-Goutieres, SIDA (AIDS), síndrome de Akaba hayasaka, síndrome de Akesson, síndrome de 35 Alagille, deficiencia de Alanina-glioxilato aminotransferasa (hiperoxaluria tipo 1), enfermedad de Albers-Schonberg, osteodistrofia hereditaria de Albright, síndrome de Alcock, deficiencia de Aldolasa A, deficiencia de Aldosterona sintasa, síndrome de Aldred, enfermedad de Alexander, Algodistrofia, Alcaptonuria, deficiencia de Alquilgluceronato fosfato sintasa, síndrome de Allan-Herndon-Dudley, Aspergilosis broncopulmonar alérgica, síndrome de Allgrove, Alopecia, síndrome de Alpers, síndrome de Alpers-Huttenlocher, Alpha-thalassemia, síndrome de Alport, síndrome 40 de Alström, Hemiplegia Alternante, Equinococosis alveolar, síndrome de Alves dos santos castello, enfermedad de Alzheimer, Amaurosis - hipertriosis, síndrome de Ambras, Amegacariocitosis, Amelia, Aminoaciduria, Amibiasis debido a Entamoeba histolítica, síndrome de Ampola, cardiopatía Amiloide, Nefropatía Amiloide, Polineuropatía Amiloide, Amiloidosis, Amilopectinosis, Amiloplasia congénita, esclerosis lateral Amiotrófica, anomalía de tejido graso de Amiotrofia, Anemia, displasia Anauxética, Ancilostomiasis, síndrome de Andermann, enfermedad de 45 Andersen, hemorragia subaracnoidea de Aneurisma, síndrome de Angelman, síndrome Angio-osteohipertrófico, Mielopatía necrotizante Angiodisgenética, Angioedema, Hiperplasia Angiofolicular gangliónica, Angioqueratoma, Angioma y malformación vascular, síndrome de Seip sistémico cístico Angiomatosis, edema Angioneurótico, Angiostrongiliasis, Anguilulosis, Aniridia, Anisacuquiasis, Espondilartrosis Anquilosante, Anquilostomiasis, ectasia Anuloaórtica, Anodoncia, Anoniquia, Anoftalmia – anomalías del corazón y pulmonares, Anorquidia, Anorexia 50 nervosa, Anotia, infección de virus Epstein-Barr Antenatal, Enfermedad de células del cuerno/asta anterior, síndrome Anti-fosfolípido, síndrome Antinolo nieto borrego, deficiencia de Antiplasmina, deficiencia de Antitrombina, síndrome de Antley-Bixler, síndrome de Anyane-Yebova, coartación de la Aorta, hipoplasia de Aorta, fístula de arteria pulmonar Aorta, síndrome de Aneurisma aórtico, debido a anomalías de receptores TGFbeta, malformación Aórtica, Atresia de válvula aórtica, Displasia de válvula aórtica, Estenosis de válvula aórtica, síndrome de APECED, síndrome de Apert, 55 Afasia, Síndrome de hinchamiento Apical, Aplasia cutis, Anemia aplástica, Apnea de infantes (AOI = Apnea of infancy), Apnea de premadurez (AOP = Apnea of prematurity), deficiencia Apo A-I, amiloidosis de Apolipoproteína AI, síndrome de intestino corto, Apraxia, fiebre de Arbovirus, síndrome de Arena, Atrofia areolar de la mácula, Argiria, enfermedad con granos Argirofílicos, Arrinia, atresia coanal microftalmia, síndrome de Arkless-Graham, síndrome de Armfield, enfermedad de Arndt-Gottron, malformación de Arnold-Chiari, deficiencia de Aromatasa, 60 Arrinia, Displasia ventricular derecha arritmogénica, Calcificación arterial, Anomalías de ductos arteriales, Enfermedad arterial oclusiva, Tortuosidad arterial, Displasia arteriohepática, Artritis juvenil, Artrogriposis, Artrooftalmía, Artropatía, síndrome de Arts, Asbestosis, síndrome de Ascher, síndrome de Abscesos asépticos, Osteítis aséptica, síndrome de Asherman, deficiencia de Aspartilglucosaminidasa, síndrome de Asperger, Aspergilosis, Distrofia torácica asfixiante del recién nacido, displasia de Astley-Kendall, Astrocitoma, Ataxia, 65 Atelencefalia, Atelosteogenesis, Arterioesclerosis, síndrome de Atkin-Flaitz, Atransferrinemia, Atresia, Cardiomiopatía Atrial, Mixoma Atrial, defecto de Septo Atrial, Atriquia, Tetralogía de fallot – canal completo

5 Atrioventricular, Atrofia aereata, Atrofoderma vermiculata, síndrome del nevus displásico, síndrome de Werner atípico, síndrome de Aughton sloan milad, síndrome de Aughton-Hufnagle, síndrome de Ausems wittebol post hennekam, Autismo, Anemia hemolítica autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune, Pancreatitis autoinmune, síndrome de Axenfeld-Rieger, síndrome de Ayazi, Leucemia linfocítica crónica de célula B, BAFME,

 10 síndrome de BBB, X-enlazado, BCD, BEEC, BES, síndrome de BIDS, síndrome BOD, BOFS, síndrome de BOR, síndrome de BOS, BPD, síndrome de BRESEK, síndrome de BRESHECK, BRIC, BS, BSCL, BTHS, deficiencia BTK, Babesiosis, síndrome de choque tóxico bacteriano, síndrome Bahemuka brown, síndrome Baird, Balantidiasis, síndrome de Ballard, síndrome de Baller-Gerold, Cardiomiopatía de hinchamiento, enfermedades Balo, síndrome de Bamforth, síndrome de Bangstad, síndrome de Banti, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Baraquidactilia tipo

 15 A4, síndrome de Baraitser burn fixen, síndrome de Baraitser-Brett-Piesowicz, síndrome de Barakat, síndrome de Barber-Say, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de linfocito desnudo, síndrome de Barnicoat baraitser, síndrome de Barraquer-Simons, esófago de Barrett, síndrome de Barth, Bartonellosis, síndrome de Bartsocas-Papas, síndrome de Bartter, síndrome de Basan, enfermedad de Bassen-Kornzweig, síndrome de Bassoe, síndrome de Battaglia neri, enfermedad de Batten, síndrome de Baughman, síndrome de Bazex, síndrome de Bazex-Dupre-Christol, síndrome de Bazopoulou kyrkanidou, síndrome de Bd, síndrome de Beals, síndrome de Beals-Hecht, síndrome de Bean, síndrome de Beare stevenson, síndrome de Bechterew, Beckwith-Wiedemann, síndrome de Beemer-Ertbruggen, enfermedad de Behcet, síndrome de Behr, síndrome de Behrens-Baumann-Vogel, parálisis de Bell, síndrome de Bellini-Chiumello-Rimoldi, síndrome de Benallegue Lacete, síndrome de Bejel, Bencze, síndrome de Bennion-Patterson, síndrome de Benson, síndrome de Beradinelli-Seip, síndrome de Berdon, enfermedad de Berger,

 20 síndrome de Berk tabatznik, síndrome de rotura de Berlín, síndrome de Bernard-soulier, Beriliosis, enfermedad de Besnier-Boeck-Schaumann, enfermedad de Bessel-Hagen, enfermedad de Best, Beta talasemia, miopatía de Bethlem, glicogenosis de Bickel-Fanconi, síndrome de Bickers-Adams, encefalitis de tallo cerebral de Bickerstaff, válvula aórtica Bicúspide, síndrome de Biemond, enfermedad de Biermer, distrofia cristalina de Bietti, Defecto de síntesis de ácidos biliares, cáncer de ducto biliar, atresia Biliar, enfermedad inflamatoria biliar, Leucemia aguda bilineal, síndrome de Billard-Toutain-Maheut, síndrome de Binder, síndrome de Bindewald-Ulmer-Muller, enfermedad de Binswanger, síndrome de Birt-Hogg-Dube, síndrome de Bixler christian gorlin, síndrome de Bjornstad, anemia de Blackfan-Diamond, síndrome de Blaichman, quiste de saco de Blake, síndrome de Blau, Blefarofimosis, Blefaroptosis, Blefaroespasma, síndrome de Blethen wenick hawkins, síndrome de Bloch-Sulzberger, síndrome de Bloom, enfermedad de Blount, síndrome de Pañal Azul, síndrome de Bohring, síndrome de Bohring-Opitz, síndrome de Boichis, enfermedad de huesos con mineralización de huesos defectuosa, enfermedad de huesos con densidad de huesos incrementada, falla de médula ósea, síndrome de Bonneau-Beaumont, síndrome de Bonnemann-Meinecke-Reich, síndrome de Bonnet-Dechaume-Blanc, síndrome de Book, displasia de Boomerang, síndrome de Booth haworth dilling, síndrome de Borjeson-Forsman-Lehmann, síndrome de Bork, enfermedad de ojos de Bornholm, síndrome de Bosley-Salih-Alorainy, síndrome de Bosma henkin christiansen, distrofia retinal de Bothnia,

 35 síndrome de Boucher-Neuhauser, síndrome de Bourneville, fiebre de Boutonneuse, síndrome de Bouwes Bavinck, síndrome de Bowen, síndrome de Boyadjiev-Jabs, síndrome de Boylan dew, síndrome de Brachman-de Lange, Hipertensión arterial-Braquidactilia, Braquimesofalangia II y V, Braquiolmia, síndrome de Braddock carey, Bradiopsia, Enfermedad inflamatoria del cerebro, Lesión cerebral, Esclerosis del cerebro, síndrome de Brauer, síndrome de Braun bayer, Braun-Tinschert, Cáncer de mama, enfermedad de Brill-Zinsser, enfermedad de huesos frágiles, Miopatía de Brody, Tumor carcinoide bronquial, Bronquiectasis, Bronquiolitis obliterante con neumonía en organización, Bronquiolitis obliterante con enfermedad pulmonar obstructiva, Quiste broncogénico, Displasia broncopulmonar, síndrome de Bronsiegel-Zelnick, síndrome de Brooke-Spiegler, síndrome de Brown-Vialetto-van Laere, síndrome de Bruce winship, Brucellosis, síndrome de Bruck, síndrome de Brugada, síndrome de Brunner-Winter, síndrome de Brunzell, síndrome de Bruyn scheltens, síndrome de Buckley, síndrome de Budd-Chiari,

 45 enfermedad de Buerger, síndrome de Bull-Nixon, síndrome de Bulldog, Bulimia, Lupus sistémico eritematoso buloso, síndrome de Buntinx lormans martin, Linfoma de Burkitt, síndrome de Burn-McKeown, síndrome de la boca que arde, síndrome de Buschke-Fischer-Brauer, síndrome de Buschke-Ollendorff, síndrome de Buttiens-Fryns, síndrome de C, CACD, síndrome de CACH, CADASIL, síndrome de CAMAK, síndrome de CAMFAK, síndrome de CAMOS, síndrome de CANOMAD, síndrome de CAP, síndrome de CAPOS, síndrome periodico asociado con criopirina (CAPS = cryopyrin associated periodic syndrome), síndrome de CAR, CATCH 22, síndrome de CATSHL, CAVC, CCFDN, síndrome de CCGE, CDA tipo 1, síndrome de CDG, CDGIIc, CDP, CDPD, síndrome de CEDNIK, síndrome de CFC, síndrome de CHAND, síndrome de CREST, CRMO, CRV, CSD, CSID, síndrome de CSWSS, CVID, enfermedad de Cacchi-Ricci, síndrome de manchas de café con leche, enfermedad de Caffey, síndrome de Cahmr, Calcinosis, síndrome de Calderon gonzalez cantu, Calpainopatía, síndrome de Camera lituania cohen, Campomelia tipo Cumming, Camptodactilia, enfermedad de Camurati engelmann, síndrome de Canale-Smith, enfermedad de Canavan, Candidiasis, síndrome de Cantalamessa baldini ambrosi, Canthus, desorden de metabolismo de carbohidratos, síndrome Cardiogenital, Cardiomiopatía, Miopatía Cardioesquelética, síndrome de Carey fineman ziter, síndrome de Carnevale canun mendoza, síndrome de Carnevale-Hernandez-del Castillo, síndrome de Carnevale-Krajewska-Fischetto, complejo Carney, síndrome Carney-estrataquis, deficiencia de Carnosinasa, Carnosinemia, enfermedad de Caroli, síndrome de túnel Carpiano, síndrome de Carpenter, síndrome de Carpenter-Waziri, enfermedad de Carrington, enfermedad de Carrion, síndrome de Carvajal, síndrome de Casamassima-Morton-Nance, síndrome de Cassia Stocco dos Santos, enfermedad de Castleman, síndrome de Castro gago pombo novo, Deficiencia de Catalasa, Cataratas, síndrome de Catel-Manzke, síndrome de Cayler, enfermedad Celiaca, Celosomia, Sindactilismo Cenani lenz, Neurocitoma Central, Cefalopolisindactilia, Deficiencia de Ceramidas, Hipoplasia Cerebelar, Desvío arterovenoso cerebral, Hemorragia cerebral con amiloidosis, Vasculopatía cerebrotretinal, síndrome de Cfc, enfermedad de Chagas, enfermedad de Chanarin, síndrome de Chandler, síndrome

de Chang-Davidson-Carlson, Taquicardia atrial caótica, síndrome de Char douglas dungan, síndrome de Char,
 síndrome de Charge, enfermedad de Charlevoix, syndrome de Charlie, síndrome tipo Chediak-Higashi, Cheilitis
 glandularis, síndrome de Chemke oliver mallek, síndrome de Quimiodectoma, síndrome de Cherry-red-spot
 5 myoclonus, Querubismo, síndrome de Chiari Frommel, síndrome de Chitayat haj chahine, síndrome de Chitayat
 moore del bigio, síndrome de Chitayat-Meunier-Hodgkinson, síndrome de Chitty hall webb, síndrome de Chitty-Hall-
 Baraitser, Cólera, Colestasis, enfermedad de almacenamiento de Colesteril éster, Deficiencia de colina
 acetiltransferasa (ChAT = Choline acetyltransferase), Condrocacinosis, Condrodisplasia, Condrodistrofia, Cordoma,
 10 Coreoacantocitosis, Atrofia coriorretinal, Coristoma, Distrofia coroidal, Esclerosis coroidal, Coroideremia, síndrome de
 Christ-Siemens-Touraine, síndrome de Christian, síndrome de Christian-Rosenberg, síndrome de Christianson,
 síndrome de Christianson-Fourie, síndrome de Árbol de navidad, Cromomicosis, Neumonía eosinofílica crónica,
 Síndrome de fatiga crónica, Polineuropatía desmielinante inflamatoria crónica, enfermedad mieloproliferativa crónica,
 leucemia neutrofílica crónica, Dolor crónico que requiere analgesia intraespinal, Neumonitis crónica de infancia,
 Osteomielitis crónica, Atrofia muscular espinal crónica, síndrome de Chudley rozdilsky, síndrome de Chudley-Lowry-
 15 Hoar, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de retención de Quilomicron, Disentería Ciliar, Disquinesia-
 bronquiectasis ciliar, síndrome de Cilliers-Beighton, Disfunción cardíaca asociada con cirrosis, Cardiomiopatía
 cirrótica, enfermedad de Clarkson, enfermedad de Hodgkin Clásica, Homocistinuria clásica, síndrome de Claude-
 Bernard-Horner, síndrome de ClaytonSmith-Donnai, síndrome de Cleido rizomélico, Disostosis Cleidocraneal,
 Displasia Cleidocraneal, síndrome de Clouston, desorden de coagulación, Coartación de aorta, enfermedad de
 20 Coats, síndrome de Cobb, Envenenamiento por cocaína, síndrome de Cockayne, síndrome de Codas, enfermedad
 Celiaca, Deficiencia de Coenzima Q citógeno C reductasa, síndrome de Coffin, síndrome de Coffin-Lowry,
 síndrome de Coffin-Siris, síndrome de Cogan, síndrome de Cogan-reese, síndrome de Cohen hayden, síndrome de
 Cohen lockood wyborney, síndrome de Cohen, síndrome de Cole carpenter, Colitis, Anomalia de Colágeno,
 síndrome de Collins pope, síndrome de Collins sakati, Coloboma, Cáncer de colon, Atresia colónica, Encefalitis de
 25 garrapata de Colorado, Deficiencias de hormona pituitaria combinada, Deficiencia de componente de complemento,
 síndrome de tipo Lambert-Eaton congénito, deficiencia de Leptina congénita, Enfisema lobar congénito, enfermedad
 de conjuntiva, Anomalia vascular conjuntiva, síndrome de Conn, enfermedad de tejido conectivo, síndrome de
 Conradi-Hünemann-Happle, Bronquiolitis constrictiva, síndrome de Cooks, Anemia de Cooley, síndrome de Cooper-
 Jabs, síndrome de Cormier rustin munnich, Distrofia córnea, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de
 30 Corneodermatoosseo, Corneogoniodisgenesis, Fístula Coronario-cardíaca, Malformaciones de arterias coronarias,
 Aneurisma de arteria coronaria, ASD de tipo seno coronario, síndrome de Cortada koussef matsumoto, síndrome de
 atrofia óptica Costeff, síndrome de Costeff, síndrome de Costello, síndrome de Cote katsantoni, síndrome de Cousin-
 Walbraum-Cegarra, síndrome de Cowchock, síndrome de Cowchock-Wapner-Kurtz, síndrome de Cowden, síndrome
 Coxoauricular, síndrome de Cramer-Niederdelmann, síndrome de Crandall, síndrome de Crane heise, Malformación
 35 craneal, Craneofaringioma, Craneoraquisquisis, Craneoostenosis, Craneosinostosis, Displasia Craneotelencefálica,
 síndrome Craneotubular, deficiencia de Creatina, enfermedad de larva migrans (Creeping disease), enfermedad de
 Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Cri du chat, síndrome de Crigler-Najjar, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (CCHF
 = Crimean-Congo haemorrhagic fever), síndrome de Crisponi, Corazón en Criss-cross, síndrome de Criswick-
 Schepens, enfermedad de Crohn, síndrome de Crome, síndrome de Cronkhite canada, síndrome de Cross,
 40 enfermedad de Crouzon, síndrome de Crow-Fukase, Crioglobulinaemia mixta, Criptococcosis, Neumonía de
 organización Criptogénica, Criptofalmia, Criptosporidiosis, síndrome de Culler-Jones, Tríada de Currarino, síndrome
 de Curry-Hall, síndrome de Curry-Jones, enfermedad de Cushing, Angiomatosis cutáneomeningoespinal, Lupus
 eritematoso cutáneo, Mastocitoma cutáneo, Mastocitosis cutánea, Colitis de fotosensibilidad cutánea, Vasculitis
 cutánea, Miasis cutánea, Cutis laxa, síndrome de Cutler bass romshe, Ciclosporosis, Cistationinuria, Fibrosis cística,
 45 Hamartoma cístico de pulmón y riñón, Linfangioma cístico, Falla renal cística, Cistinosis, Cistinuria, Deficiencia
 de citógeno c oxidasa, enfermedad de Citomegalovirus (CMV) en pacientes con inmunidad mediada por células
 alteradas que se consideran en riesgo, Citopenia, síndrome de Czeizel brooser, síndrome de Czeizel losonci,
 síndrome de D ercole, D-2-hidroxiglutaricaciduria, Deficiencia en D-glicerato dehidrogenasa (hiperoxaluria tipo 2),
 Deficiencia en D-glicerato cinasa, D-glicericacidemia, síndrome de DCMA, DCMD, síndrome de DEND, DI-CMT,
 50 síndrome de DIDMOAD (Diabetes Insipidus - Diabetes Mellitus - Atrofia Óptica - Sordera), DIS, síndrome de DK
 phocomelia, DKC, síndrome de DOOR, DORV, DTDP1, DYT6, síndrome de Da silva, Dacriocistitis osteopoiquillosis,
 síndrome de Daentl-Townsend-Siegel, síndrome de Dahlberg-Borer-Newcomer, síndrome de Daish hardman lamont,
 síndrome de opsonclonia (de Kinsbourne), malformación de Dandy walker, síndrome de Daneman davy mancer,
 enfermedad de Danon, enfermedad de Darier, enfermedad de Darier-Gottron, síndrome de Davenport donlan,
 55 síndrome de David, enfermedad de Davies, síndrome de Davis lafer, síndrome de De Barsy, síndrome de De
 Hauwere-Leroy-Adriaenssens, síndrome de De Santis-Cacchione, síndrome de De Smet-Fabry-Fryns, enfermedad
 de De Vaal, Displasia de De la Chapelle, síndrome de De morsier, Sordera - diverticulosis de intestino delgado -
 neuropatía, síndrome de Deal barratt dillon, enfermedad de Degos, síndrome de Dejerine-Sottas, síndrome de
 Dekaban-Arima, función de injerto retrasada después de trasplante de órgano, síndrome de Delleman-Oorthuys,
 60 Demencia asociada con enfermedad metabólica, Demencia asociada con una enfermedad neurodegenerativa,
 Demencia asociada con una enfermedad infecciosa, Demencia asociada con falla hepática y renal, Demodicidosis,
 Sarcoma de células dendríticas, tumor de células dendríticas, Dengue, síndrome de Dennis cohen, síndrome de
 Dennis fairhurst moore, enfermedad de gránulos densos (delta), enfermedad de Dent, Displasia de Dentina,
 síndrome de Denys-Drash, síndrome de Der Kaloustian-Jarudi-Khoury, síndrome de Der kaloustian mcintosh silver,
 enfermedad de Dercum, Dermatofibrosarcoma protuberans, enfermedad alérgica dermatológica, Dermatostomatitis
 65 de tipo Stevens Johnson, síndrome de Desbuquois, Desminopatía, enfermedad de Desmoide, Desmoterolosis,
 enfermedad de Devic, síndrome de Devriendt legius fryns, síndrome de Devriendt vandenberghé fryns, síndrome de

DiGeorge, Diabetes, Artropatía relacionada con diálisis, Diafanoespondilodisostosis, Agenesia diafragmática, Atrofia muscular espinal diafragmática, hemorragia alveolar difusa, linfoma de células B grandes difusas, síndrome de Alport - Leiomiomatosis difusa X-enlazado, Hemangiomatosis neonatal difusa, Dihidropirimidinuria, Cardiomiopatía dilatada con ataxia, síndrome de Dincsy-Salih-Plate, síndrome Dinno shearer, síndrome Diomedei bernardi placidi, síndrome Dionisi-Vici-Sabetta-Gambarara, Difteria, Diprosopia, lupus eritematoso Discoide, estenosis subaórtica muscular discreta, Distiquiasis – defectos cardíacos congénitos – anomalías vasculares periféricas, Distomatosis, síndrome de Dobrow, síndrome de Donath-Landsteiner, síndrome de Donnai-Barrow, síndrome de Donohue, síndrome de Doose, enfermedad de Dorfman-chanarin, enfermedad de Dowling-Degos, enfermedad de Dowling-Degos-Kitamura, síndrome de Down, distrofia retinal Doyne honeycomb (DHRD = Doyne honeycomb retinal dystrophy), síndrome Drachtman weinblatt sitarz, síndrome Drash, síndrome Dravet, síndrome Drummond, síndrome Du Pan, síndrome Duane, síndrome Dubin-Johnson, síndrome Dubowitz, enfermedad de Duhring brocq, síndrome Duker-Weiss-Siber, síndrome Dunnigan, síndrome Dupont sellier chochillon, enfermedad de Dyggve-Melchior-Clausen, síndrome Dykes-Markes-Harper, Discondrosteosis, Discromatosis universalis, Disferlinopatía, Disfibrinogenemia, Disqueratosis, síndrome Dismórfico con participación de tejido conectivo, Disosteosclerosis, Disostosis, Disfagia lusoria, Displasia, Disprotrombinemia, glaucoma de displasia Dissegmental, Dissegmentocondromatosis, síndrome tipo Distoni con enfermedad paroxismal, Distonia, síndrome EBD, EBJ, EBS, ECP, EDS III, síndrome EEC, síndrome EEM, EGE, ENT, ERA, ESS1, síndrome de Eagle-Barret, enfermedad de Eales, enfermedad de virus Ebola, desorden Equinocítico, displasia Ectodermal, Ectromelia, Ectropion, síndrome de inmunodeficiencia Eczema-trombocitopenia, síndrome de malformación de Edinburgh, síndrome de Edward, síndrome de Edwards-Patton-Dilly, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Ehrlquiosis, síndrome de Eiken, síndrome de Eisenmenger, Elastosis perforans serpiginosa, síndrome de Elejalde, síndrome de Elliott ludman teebi , Elliptocitosis, síndrome de Ellis Van Creveld, síndrome de Ellis yale winter, síndrome de Elsching, síndrome de Emmanuel, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, síndrome de Emery-Nelson, síndrome de Empty Sella, Encefalitis, Encefalomiелitis, Encefalopatía, Encondromatosis, Endometriosis, Endoteliitis, síndrome de Eng strom, miastenia congénita de Engel, síndrome de Engelhard yatziv, deficiencia de Enolasa, anendocrinosis Entérica, Enteropatía, infección de Enterovirus antenatal, Entropión, Envenomización, endocarditis Eosinofílica, neumonía Eosinofílica, Ependimoma, Epidermolisis bulosa, Epilepsia, displasia Epifiseal, ataxia Episódica, Epispadias, cáncer ovárico Epitelial, Epitelioma, infección de virus Epstein-Barr, enfermedad de Erdheim, enfermedad de Erdheim-Chester, síndrome Eronen-Somer-Gustafsson, Eritema, Eritermalgia, Eritroblastopenia, Eritrocitosis, Eritroderma, Eritroqueratoderma, Eritromelalgia, síndrome Escher hirt, síndrome Escobar, adenocarcinoma Esofágico, atresia Esofágica, crioglobulinemia Esencial, atrofia de iris Esencial, osteolisis Esencial, Estesioneuroblastoma, deficiencia a receptor de Estrógeno, síndrome de resistencia de Estrógeno, síndrome de Evans, sarcoma de Ewing, síndrome de Exner, Exostosis, retinopatía Exsudativa, mastocitoma Extracutaneo, aveolitis alérgica Extrínseca, enfermedad de los Ojos, síndrome de F, FAP, deficiencia de FAS, síndrome FCS, FCU, FENIB, FEOM, FFDD tipo I, síndrome FG, síndrome FLOTCH, FOP, síndrome FOSMN, síndrome FPS/AML, síndrome FRAXA, síndrome FRAXE, síndrome FRAXF, resistencia de FSH, enfermedad de Fabry, deficiencia de Factor VII, deficiencia de Factor VIII, deficiencia de Factor X, deficiencia de Factor XI, deficiencia de Factor XII, deficiencia de Factor XIII, deficiencia combinada de Factores II, VII, IX y X, síndrome de Fahr, complejo de Fallot, deficiencia Familiar LCAT, anemia de Fanconi, dismorfismo de ictiosis de Fanconi, síndrome de Fanconi, enfermedad de Fanconi-Bickel, síndrome de Fara-Chlupackova, lipogranulomatosis de Farber, enfermedad pulmonar de los granjeros, deficiencia COX infantil Fatal, síndrome de Faulk-Epstein-Jones, Favismo, enfermedad de Fazio-Londe, síndrome de Fechtner, síndrome de Feigenbaum-Bergeron-Richardson, síndrome de Feingold, síndrome de Felty, síndrome de Fenton wilkinson toselano, síndrome de Ferlini-Ragno-Calzolari, síndrome de Fernhoff-Blackston-Oakley, síndrome de citomegalovirus Fetal, edema Fetal, aneurisma ventricular izquierdo Fetal, desorden de Fibrinógeno, Fibrocondrogenesis, Fibrodisplasia ossificans progresiva, Fibromatosis, displasia Fibromuscular de arterias, Fibromialgia, glomerulopatía de Fibronectina, Fibrosarcoma, mediastinitis Fibrosante, Fibrosis de músculos extraoculares, síndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, síndrome de Figuera, anomalía de Filamina, Filariasis, síndrome de Filippi, síndrome de Fine-Lubinsky, síndrome de Finlay-Markes, síndrome de Finucane kurtz scott, síndrome de Fitz Hugh Curtis, síndrome de Fitzsimmons-Guilbert, síndrome de Fitzsimmons-McLachlan-Gilbert, síndrome de Fitzsimmons-Walson-Mellor, estenosis subaórtica Fija, enfermedad de Flegel, síndrome de Floating-Harbor, displasia cemento-ósea Florida, síndrome de Flynn aird, síndrome de Foix chavany marie, síndrome de Foix-Alajouanine, carcinoma de célula basal-atrofoderma Folicular, sarcoma de célula dendrítica Folicular, disqueratoma Folicular, ictiosis Folicular, linfoma Folicular, síndrome de Fontaine-Farriaux-Blanckaert, enfermedad de Forbes, síndrome de Forney-Robinson-Pascoe, miasis Forunculoide, síndrome de Fountain, síndrome de Fowler-Christmas-Chapple, enfermedad de Fox Fordyce, síndrome de Fra-X, síndrome Frágil X, síndrome de Fragoso cid garcia hernandez, síndrome de Franceschetti-Klein, síndrome de Francois discefalica, síndrome de Francois, síndrome de Franek bocker kahlen, síndrome de Frank-Ter Haar, enfermedad de Franklin, síndrome tipo Fraser, síndrome de Fraser, síndrome de Frasier, síndrome de Freeman-Sheldon, enfermedad de Freiberg, síndrome de Freire maia pinheiro opitz, síndrome de Frey, síndrome de Frias, síndrome de Fried, síndrome de Fried-Goldberg-Mundel, síndrome de Friedman goodman, ataxia de Friedreich, síndrome de Froelich, síndrome de Froster-Huch, síndrome de Froster-Iskenius-Waterson, Fructosuria, síndrome de Frydman-Cohen-Karmon, macrocefalia de Fryns, síndrome de Fryns-Aftimos, síndrome de Fryns-Hofkens-Fabry, síndrome de Fuhrmann-Rieger-de Sousa, síndrome de Fukuda miyanomae nakata, síndrome de Fukuhara, síndrome de Fuqua-Berkovitz, síndrome de Furlong, síndrome de Furukawa takagi nakao, síndrome de G, deficiencia de G6PD, enfermedad de metabolismo GABA, deficiencia de GAMT, síndrome de GAPO, GIST, gangliosidosis GM1, GOSHS, síndrome de GRACILE, Tumor de GRF, GSD, GTN, GVH, síndrome de Gaisbock, deficiencia Galactocinasa, Galactosemia, Galactosialidosis, síndrome de Galloway, síndrome de Galloway-Mowat, síndrome de

Gamburg nielsen, síndrome de Game-Friedman-Paradice, adinamia episódica de Gamstorp, Ganglioglioma, síndrome de Garcia torres guarner, síndrome de Garcia-Lurie, síndrome de Gardner silengo wachtel, síndrome de Gardner-Morrison-Abbott, síndrome de Garret tripp, cáncer Gástrico, enfermedad de Gastrosquisis, enfermedad de Gaucher, enfermedad tipo Gaucher, síndrome de Geen sandford davison, enfermedad de Gelineau, síndrome de Gemignani, síndrome de Gemss, síndrome de Genes, Genocondromatosis, defecto de Gerbode, síndrome de Gerhardt, síndrome de German, síndrome de Gershonibaruch-Leibo, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, síndrome de Ghosal, síndrome de Gianotti Crosti, arteritis de células Gigantes, síndrome de plaquetas Gigantes, síndrome de Gilbert, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Gillespie, síndrome de Gitelman, trombastenia de Glanzmann, osteogénesis imperfecta, síndrome de Glass-Chapman-Hockley, Glaucoma, Glioblastoma, enfermedad Glomerular, Glomerulonefritis, Glomerulopatía con depósitos de fibronectina (GFND), síndrome de Gloomy, Glucagonoma, resistencia a Glucocorticoides, enfermedad de almacenamiento de Glicógeno, síndrome de Gms, síndrome de Pendred, síndrome de Golabi-Rosen, síndrome de Goldberg, síndrome de Goldberg-Maxwell, síndrome de Goldberg-Shprintzen megacolon, síndrome de Goldblatt viljoen, síndrome de Goldblatt wallis, síndrome de Goldenhar, síndrome de Goldmann-Favre, síndrome de Goldstein hutt, síndrome de Goldston, síndrome de Gollop, complejo de Gollop wolfgang, síndrome de Goltz, síndrome de Goltz-Gorlin, síndrome de Gombo, síndrome de Gonzales del angel, síndrome de Goodman, síndrome de Goodpasture, síndrome de Goossens-Devriendt, síndrome de Gordon, síndrome de Gorham, enfermedad de Gorham-Stout, síndrome de Gorlin, síndrome de Gorlin-Chaudhry-Moss, rechazo de injerto después de trasplante de pulmón, enfermedad de injerto contra hospedero, síndrome de Graham boyle troxell, síndrome de Graham-Cox, síndrome de Grand-Kaine-Fulling, síndrome arterial oclusivo de Grange, síndrome de Grant, sarcoma Granulocítico, anginitis alérgica Granulomatosa, artritis inflamatoria Granulomatosa, dermatitis y uveitis, mastitis Granulomatosa, enfermedad de Graves, síndrome de plaquetas Gray, displasia de Greenberg, síndrome de Greig, enfermedad de Greither, enfermedad de Griscelli, síndrome de Grix blankenship peterson, síndrome de Groll hirschowitz, síndrome de Gronblad-Strandberg-Touraine, síndrome de Grosse, enfermedad de Grover, deficiencia de hormona de Crecimiento, síndrome de Grubben de cock borghgraef, enfermedad de Gräsbeck-lmerslund, enfermedad de Guam, deficiencia de Guanidinoacetato metiltransferasa, síndrome de Guibaud-Vainsel, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Guizar-Vasquez-Luengas, síndrome de GuizarVasquez-Sanchez-Manzano, síndrome de Gunal seber basaran, síndrome de Gurrieri-Sammuto-Bellussi, síndrome de Gusher, Ginandroblastoma, enfermedad de Günther, deficiencia HAD, HAE, síndrome de HAIRAN, síndrome de HANAC, síndrome de HARD (Hidrocefalo - agiria - displasia retinal), HCDD, HCL, desorden de metabolismo HDL, HEM, HEP, síndrome de HERNS, síndrome de HHE, HHT, HHV-8, síndrome de HID, HIGM1, HIT, HMSN 5, HMSNP, HNPCC, HNSCC, deficiencia HPA-1, HPE, HSAN 1, deficiencia HSD, encefalitis HSV, queratitis HSV, HUS, HVR, síndrome de Haas-Robinson, síndrome de Haddad, cánceres Hematológicos, Hemocromatosis, desordenes de Hemoglobina, Hemólisis, anemia Hemolítica, síndrome urémico Hemolítico, fiebre Hemorrágica, distrofia trombocítica Hemorrágica, deficiencia de factor de Hageman, síndrome de Hagemoser weinstein bresnick, enfermedad de Hailey-Hailey, síndrome de Haim-Munk, leucemia de células pilosas, síndrome de Hajdu-Cheney, síndrome de Hal-Berg-Rudolph, síndrome de Halal, síndrome de Halal-Setton-Wang, síndrome tipo Hallermam streiff, síndrome de Hallermann-Streiff-Francois, enfermedad de Hallervorden-Spatz, síndrome de Hamanishi ueba tsuji, síndrome de Hamano tsukamoto, síndrome de Hamman-Rich, síndrome de Hanhart, síndrome de Hand Foot Mouth, enfermedad de Hand-Shuller-Christian, síndrome de Hanot, síndrome pulmonar de Hantavirus, síndrome de Hapnes boman skeie, síndrome de Angelman, síndrome de Harboyan, síndrome de Hardcastle, ataxia de Harding, síndrome de Harrod, síndrome de Harrod-Keele, desorden de Hartnup, síndrome de Hartsfield bixler demyer, estoma de Hashimoto, síndrome de Hashimoto-Pritzker, síndrome de Haspesslagh-Fryns-Muelenaere, Hawquinsinuria, síndrome de Hay wells, bloqueo cardiaco progresivo, síndrome de Corazón-mano o síndrome de Holt-Oran, enfermedad deposición de cadenas Pesadas, síndrome de Hec, síndrome de Hecht scott, síndrome de Heckenlively, síndrome de Heide, síndrome de Heimler, síndrome de Heiner (hipersensibilidad a leche de vaca), síndrome de Helmerhorst heaton crossen, síndrome de Hemangioma-trombocitopenia, Hemangiopericitoma, hipoplasia Hematopoiética, Hemeralopia, síndrome de Hemi 3, síndrome de Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy, estrabismo de hiperplasia Hemifacial, opacidad córnea de red intestinal Hemihipertrofia, Hemimelia, Hemitruncus, Hemocromatosis, enfermedad de Hemoglobina C, enfermedad de Hemoglobina E, enfermedad de Hemoglobina H, anemia Hemolítica, Hemofilia, distrofia trombocítica Hemorragipara, síndrome de Hennekam koss de geest, síndrome de Hennekam, síndrome de Hennekam-Beemer, púrpura de Henoch-Schoenlein, hamartoma cístico Hepático, fibrosis Hepática, cáncer Hepático, enfermedad venooclusiva Hepática, re-infección de Hepatitis B después de trasplante de hígado, Hepatitis, Hepatoblastoma, adenoma Hepatocelular, carcinoma Hepatocelular, profiria Hepatoeritropoética, esclerosis Hepatoportal, copropfiria Hereditaria, endotelopatía Hereditaria - retinopatía - nefropatía - derrame cerebral, linfoedema Hereditario tipo I, neuropatía motriz y sensorial Hereditaria, retinopatía vascular Hereditaria - fenómeno de Raynaud - migraña, síndrome de Hermansky-Pudlak, síndrome de Hernandez fragoso, síndrome de Hernandez-Aguirre Negrete, infección de virus de Herpes, síndrome de artrogriposis Herrmann opitz, enfermedad de Hers, síndrome de Hersh-Podbruch-Weisskopf, enfermedad de Herva, Heterotaxia, OSMED Heterozigoto, síndrome de Hillig, síndrome de Hinman, enfermedad de Hinson-Pepys, síndrome de Hipo, enfermedad de Hirayama, enfermedad de Hirschsprung, Hirsutismo, taquicardia de has de His, desorden de metabolismo de Histidina, defecto tubular renal de Histidinuria, tumor de células dendríticas e Histiocítico, sarcoma Histiocítico, cardiomiopatía Histiocitoide, Histiocitosis X, Histoplasmosis, síndrome de Hittner hirsch kreh, síndrome de Hmc, linfoma de Hodgkin, síndrome de Hoepffner dreier reimers, síndrome de Hoffman, síndrome de Holmes benacerraf, síndrome de Holmes collins, síndrome de Holmes-Gang, Holoacardius amorfus, Holooprosencefalia, síndrome de Holt-Oram, síndrome de Holzgreve wagner reherder, Homocarnosinosis, Homocistinuria, deficiencia de oxidasa de ácido Homogentífico, síndrome de Hoon hall, síndrome de Horner, enfermedad de Horton, síndrome de

Houlston iron ton temple, alveolitis alérgica House, síndrome de Howard young, síndrome de Howell-Evans, síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson, sinotosis Humeroradial, sinostosis Humeroradioulnar, disostosis Humeroespinal, síndrome de Hunter carpenter mc donald, síndrome de Hunter jurenka thompson, síndrome de Hunter, síndrome de Hunter-Rudd-Hoffmann, síndrome de Hunter-Thompson-Reed, enfermedad de Huntington, síndrome de Huriez, síndrome de Hurler, síndrome de Hurler-Scheie, síndrome de Hutchinson-Gilford, síndrome de Hutteroth spranger, enfermedad de membrana Hialina, deficiencia de Hialuronidasa, Hidatidosis, síndrome de Hyde-Forster-Mccarthy-Berry, Higroma cisticum, Hiperaldosteronismo, Hiperargininemia, Hiperbilirubinemia, Hipercalciuria idiopática, Hipercolesterolemia, Hiperquilomicronemia, Hiper cortisolismo, Hiperexplexia, Hiper glicinemia, Hiperimidodipeptiduria, Hiperinsulinismo, Hiperqueratosis, Hiperlipidemia, Hiperlipoproteinemia, Hiperlisinemia, Hipermetioninemia, Hiperornitinemia, Hiperostosis, Hiperoxaluria, Hiperparatiroidismo, Hiperfalangismo dismorfia broncomalacia, embriopatía Hiperfenilalaninémica, Hiperpipecolatemia, neumonitis de Hipersensibilidad, Hipertelorismo, Hipertermia, Hipertiroidismo, Hipertricosis, neuropatía Hipertrófica, lupus eritomatoso verrugoso o Hipertrófico, estenosis subaórtica Hipertrófica, Hipobetalipoproteinemia, Hipobetalipoproteinemia, Hipocondroplasia, vasculitis leucocitoclásica Hipocomplementémica, Hipodoncia, Hipo fibrinogenemia, alcalosis Hipocalemica, Hipoqueratosis, Hipomielinación, Hipo paratiroidismo, Hipopituitarismo, síndrome de corazón izquierdo Hipoplástico, síndrome de corazón derecho Hipoplástico, Hipospadias, síndrome de hamartoblastoma Hipotalámico, Hipotiroidismo, Hipotricosis, deficiencia completa de Hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa (HPRT = Hypotrichosis, Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase), enfermedad de célula I, síndrome de IBIDS, síndrome de ICCA, síndrome de ICE, síndrome de ICF, deficiencia ICOS, IDI, IED, síndrome de IFAP, IGDA, deficiencia IGF-1, IGHD, síndrome de IMAGE, INAD, INCL, síndrome de IOMID, IOSCA, IPEX, IPSID, deficiencia IRAK4, ISOD, ITP, estenosis IVC, Ictiiosis, síndrome de Idaho, distonia Idiopática DYT1, mastitis granulomatosa Idiopática, síndrome hipereosinofílico Idiopático, calcificación arterial infantil idiopática, infección Idiopática provocada por BCG o micobacteria atípica, neumonía intersticial Idiopática, osteoporosis juvenil Idiopática, mielofibrosis Idiopática, artereopatía obliterativa Idiopática, hipotensión ortoestática Idiopática, fibrosis pulmonar Idiopática, púrpura trombocitopénica Idiopática, síndrome de Ieshima-Koeda-Inagaki, síndrome de Illum, síndrome de Ilyina amoashy grygory, síndrome de Imaizumi kuroki, trombocitopenia Inmune, Inmunodeficiencia, enfermedad de intestino delgado Inmunoproliferativa, síndrome de tensión respiratoria Infantil, síndrome de resistencia a Insulina, Insulinoma, sarcoma de células dentríticas interdigitantes, síndrome de DEND Intermedio, atrofia muscular espinal Intermedia, agenesis carótida Interna, cistitis Intersticial, dermatitis granulomatosa Intersticial con artritis, neumonía Intersticial, aneurisma de septo Interventricular, atresia múltiple Intestinal, displasia epitelial Intestinal, hipomagnesia Intestinal con hipocalcemia secundaria, lipodistrofia Intestinal, granulomatosis hipofágica Intestinal, linfangiectasia Intestinal, pseudoobstrucción Intestinal, hemorragia Intracerebral, aneurismas Intracraneales, malformación arteriovenosa Intracraneal, fenómeno de Marcus-Gunn Inverso, síndrome endotelial Iridocorneo, iodisgenesis Iridogon, síndrome de Irons-Bhan, síndrome de intestino Irritable, síndrome de Isaac, síndrome de Isaacs mertens, lesión del cerebro Isquémica, lesión de perfusión/Isquemia, asociada procedimiento de trasplante de órgano sólido, displasia Isquiovertebral, síndrome de Iso-Kikuchi, Isosporiasis, síndrome de Isotretionina, síndrome de tipo Isotretionina, acidemia Isovalérica, síndrome de Itin, Ito hipomelanosis, síndrome de Ivemark, JAE, JWS, síndrome de Jackson-Barr, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Jacobs, síndrome de Jacobsen, síndrome de Jaffe campanacci, enfermedad de Jaffe-Lichtenstein, síndrome de Jagell holmgren hofer, síndrome de Jalili, síndrome de Jancar, encefalitis Japonesa, síndrome de Jarcho-Levin, síndrome de Jaw-Winking, síndrome de Jensen, síndrome de Jequier-Kozlowski, síndrome de Jervell and Lange-Nielsen, síndrome de Jeune, síndrome de Job, síndrome de Johanson-Blizzard, síndrome de Johnson, síndrome de Johnson-McMillin, síndrome de Johnson-Munson, síndrome de Johnston-Aarons-Schellely, síndrome de Jones, síndrome de Jorgenson lenz, síndrome de Joubert, síndrome de Joubert-Boltshauser, síndrome de Juberg hayward, síndrome de Juberg-Marsidi, síndrome de Judge misch wright, síndrome de estasis de sobresalto en los Franceses de Maine, síndrome de Jung wolff back stahl, leucemia mielomonocítica crónica Juvenil, poliposis gastrointestinal Juvenil, glaucoma Juvenil, hemocromatosis Juvenil, fibromatosis de hialina Juvenil, artritis idiopática Juvenil, degeneración macular Juvenil, leucemia mielomonocítica Juvenil, síndrome de poliposis Juvenil (JPS = Juvenile polyposis syndrome), arteritis temporal Juvenil, síndrome de KBG, síndrome de tipo KBG, síndrome de KID, síndrome de Kabuki, síndrome de Kaeser, síndrome de Kahler's, síndrome de Kaler garrity stern, síndrome de Kallin, síndrome de Kallmann, síndrome de Kalyanaraman, enfermedad de Kanzaki, síndrome de Kaplan-Plauchu-Fitch, síndrome de Kaplowitz-Bodurtha, sarcoma de Kaposi, hemangioendotelioma kaposiforme, síndrome de Kapur-Toriello, síndrome de Karandikar-Maria-Kamble, síndrome de Karsch neugebauer, síndrome de Kartagener, Ka síndrome de sabach-Merritt, síndrome de Kashani-Strom-Utley, síndrome de Kasznica carlson coppedge, síndrome de Katsantoni papadakou lagoyanni, síndrome de Kaufman-Mckusick, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Kawashima, síndrome de Kawashima-Tsuji, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Kelley-Seegmiller, síndrome de Kelly-Kirson-Wyatt, enfermedad de Kennedy, síndrome de Kennedy-Teebi, síndrome de Kennerknecht, síndrome de Kenny, síndrome de Kenny-Caffey, fiebre por mordida de garrapata de Kenya, desorden de queratinización asociado con enfermedad genética de los ojos, queratitis, queratoacantoma, queratocono, queratoderma, queratosis, Kerion celsi, síndrome de Kersey, cetoacidosis, cetoaciduria, desorden de cetólisis, síndrome de Queutel, síndrome de KGB, síndrome de Khalifa-Graham, enfermedad de Kienbock, enfermedad de Kikuchi, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, enfermedad de Kimura, síndrome de King-Denborough, síndrome de Kinsbourne, tumor de Klatskin, síndrome de Klein-Waardenburg, síndrome de Kleine-Levin, síndrome de Kleiner holmes, síndrome de Klinefelter, malformación de Klippel-Feil, síndrome de Klippel-Trenaunay, síndrome de Kluver-Bucy, displasia de Kniest, síndrome de capa Knobloch, síndrome de Kocher-Debre-Semelaigne, enfermedad de Kohler's, síndrome de Kohlschutter-Tonz, enfermedad de Kok, síndrome de Komar, síndrome de Konigsmark knox hussels, síndrome de Kopysc barczyk krol, síndrome de

Kosenow, síndrome de Kostmann, síndrome de Kosztolanyi, síndrome de Koussef nichols, síndrome de Kousseff, síndrome de Kowarski, síndrome de Kozlowski brown hardwick, síndrome de Kozlowski massen, síndrome de Kozlowski ouvrier, síndrome de Kozlowski tsuruta, síndrome de Kozlowski-Krajewska, enfermedad de Krabbe, síndrome de Krasnow-Qazi syndrome, síndrome de Krauss herman holmes, síndrome de Kudo tamura fuse, enfermedad de Kugelberg-Welander, síndrome de Kumar-Levick, síndrome de Kunze riehms, síndrome de Kurczynski-Casperson, enfermedad de Kuskokwim, síndrome de Kuzniecky, deficiencia de quinureninasa, displasia campomélica, atrofia óptica de braquifalanga cifosis, enfermedad de Küssmaul-Maier, síndrome de L1, L-2-hidroxiglutaricaciduria, síndrome de LADD, LBSL, síndrome de LBWC, LCAD, deficiencia de LCAT, LCCS, LCDD, LCH, deficiencia de LCHAD, LDD, síndrome de LEOPARD, LGMD, LHCDD, síndrome de LIG4, LMS, LORD, LPI, síndrome de Laband, síndrome de Lachiewicz sibley, deficiencia de Lactato dehidrogenasa, acidosis Láctica, adenoma Lactótrofo, síndrome de Ladda zonana ramer, enfermedad de Lafora, miopatía distal de Laing, sinostosis Lambdoide, síndrome de Lambert, síndrome de Lambert-Eaton miastenico, ictiosis Lamelar, Laminopatía, síndrome de Landau-Kleffner (LKS), enfermedad de Landing, miopatía de Landouzy-Dejerine, síndrome de Langer-Giedion, granulomatosis de células de Langerhans, histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma de células Langerhans, Laparosis, síndrome de Laplane fontaine lagardere, síndrome de Laron, síndrome de Larsen, síndrome tipo Larsen, parálisis de abductor Laríngeo, síndrome de Laringo onico cutáneo, hipoplasia pulmonar de Laringe-traqueo-esofágica, fiebre de Lassa, síndrome de Lassueur-Graham-Little, lipofuscinosis ceroides neuronal infantil Tardía, sepsis de inicio Tardío en infantes prematuros, Latosterolosis, síndrome de Laubry-pezzi, adenolipomatosis de Launois-Bensaude, síndrome de Laurence-Moon, síndrome de Laurin-Sandrow, síndrome de Lawrence, síndrome de Lawrence-Seip, síndrome de Laxova-Opitz, síndrome de Le Merrer, síndrome de Le marec bracquicaud, síndrome de Leao-da Silva, síndrome de Learman, enfermedad de Leber 'plus', amaurosis congénita de Leber, aneurisma miliar de Leber, síndrome de atropamiento de vena renal Izquierda, síndrome de hipertrabeculación ventricular Izquierda, no compactación ventricular Izquierda, enfermedad de Legg-Calve-Perthes, Legionelosis, enfermedad de Legionarios, síndrome de Leichtman-Wood-Rohn, síndrome de Leifer lai buyse, enfermedad de Leigh, enfermedad de Leiner, Leiomiomatosis de hematuria de cataratas de esófago, Leiomiomatosis, Leiomiosarcoma, síndrome de Leipala kaitila, Leishmaniasis, síndrome de Leisti-Hollister-Rimoin, síndrome de Lemierre, enfermedad de Lenegre, síndrome de Lennox-Gastaut, Leprechanismo o síndrome de donohue, Lepra, Leptospirosis, pleonosteosis de Leri, síndrome de Leri-Weill, síndrome de Lesch-Nyhan, artrogriposis Letal con enfermedad de células de cuerno/asta anterior (LAAHD = Lethal arthrogyrosis with anterior horn cell disease), condrodisplasia Letal tipo moerman, síndrome de contractura Letal congénita, displasia ósea osteosclerótica Letal, enfermedad de Letterer-Siwe, Leucinosis, Leucemia, deficiencia de adhesión de Leucocitos (LAD = Leukocyte adhesion deficiency), Leucodistrofia, Leucoencefalopatía, Leuconichia totalis, deficiencia de Leucotrieno C4 (LTC4) sintasa, síndrome de Levic stefanovic nikolic, síndrome de Levine-Critchley, Levocardia, síndrome de Levy-Hollister, síndrome de Levy-Yebova, síndrome de Lewis-Pashayan, síndrome de Lewis-Sumner, demencia de cuerpo Lewy, hipoplasia de células Leydig, enfermedad de Lhermitte-Duclos, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Liqueur, síndrome de Lichstein, síndrome de Liddle, síndrome de Lindsay-Burn, síndrome de Linear hamartoma, Linitis plástica, síndrome de Lip-pit, enfermedad de almacenamiento de Lípidos, Lipodistrofia, Lipodistrofia relacionada a VIH (VIH), Lipoedema, proteinosis Lipoide, Lipomatosis, enfermedad de metabolismo Lipoproteínas, Liposarcoma, síndrome de Lisker-Garcia-Ramos, Lissencefalia, Listeriosis, síndrome de Little, atrofia Lobar de cerebro, enfermedad de Lobstein, deformidad en pinza de langosta, enfermedad de Castleman localizada, escleroderma Localizado, síndrome de enclaustramiento, endocarditis Loeffler, síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Loffredo cennamo ceccio, síndrome de Logic, Loiasis, síndrome de QT Largo, síndrome de Longman-Tolmie, síndrome de Loose anagen, síndrome de Lopes gorlin, síndrome de Lopes marques de faria, síndrome de Lopez-Hernandez, enfermedad de Lou-Gehrig, síndrome de Louis-Bar, síndrome de Lowe kohn cohen, síndrome de Lowe oculocerebrorenal, síndrome de Lowe, defectos mesodérmicos Inferiores, síndrome de Lown-Ganong-Levine, síndrome de Lowry, síndrome de Lowry-MacLean, síndrome de Lowry-Yong, síndrome de Lubani-Al Saleh-Teebi, síndrome de Lubinsky, síndrome de Lubs-Arena, síndrome de Lucey driscoll, síndrome de Lucky gelehrt, síndrome de Lujan-Fryns, Lunatomalacia, síndrome de Lundberg, anomalías de pulgar por defecto cardiaco-agenesis Pulmonar, cáncer Pulmonar de células pequeñas, fibrosis Pulmonar, Lupus eritematoso, síndrome de Lurie kletsky, deficiencia de hormona que libera a la hormona Luteinizante con ataxia, síndrome de Lutz-Richner-Landolt, síndrome de Lyell, borreliosis de Lyme, enfermedad de Lyme, Linfangioleiomiomatosis, Linfangioma, filariasis Linfática, malformación Linfática, Linfedema, anomalía de apoptosis de Linfocitos, linfoma de hodgkin clásica con agotamiento de Linfocitos, linfoma de hodgkin clásica rica en Linfocitos, colitis Linfocítica, neumonía intersticial Linfoide, granulomatosis Linfomatoide, enfermedad Linfoproliferativa asociada con enfermedad inmune primaria, síndrome de Lynch lee murday, síndrome de Lynch, síndrome de Lyngstadaas, enfermedad de Lisosomal, enfermedad de Lytico-bodig, M-CMTC, M/SCHAD, MAD, MADSAM, MAE, linfoma MALT, síndrome de MASA, MCA, deficiencia MCAD, MCOPS1, MDC1A, síndrome de músculo-ojo-cerebro (MEB = Muscle-Eye-Brain), síndrome de MEHMO, MELAS, MEN 1, MEN 2, síndrome de MERRF, MGA tipo I, deficiencia MHBD, MIDD, MIRAS, síndrome de MMEP, MMND, síndrome de MNGIE, síndrome de MOBA, MOCOD, síndrome de MODY, síndrome de MORM, síndrome de MPPH, MPS, MRGH, síndrome de MRKH, MRXS7, MSA, deficiencia MTHFR, síndrome de MVA, MYH9, síndrome de Mac Duffie, síndrome de Mac dermatot winter, síndrome de Maccario mena, síndrome de Macdermot-Patton-Williams, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de Macias flores garcia cruz rivera, síndrome de Mackay shek carr, Macroglosia, tumor histiocítico o de Macrófago, síndrome de activación Macrófaga, miofasciitis Macrófaga, Macrotrombocitopenia con inclusiones de leucocitos, amiloidosis Macular, distrofia Macular, edema Macular, enfermedad de Madelung, enfermedad de neuronas motrices de Madrás, síndrome de Maffucci, síndrome de Majeed, síndrome de Majewski ozturk, colapso Mayor de vías respiratorias, enfermedad de Meleda,

Malacoplacia, Malacoplasia, Malaria, histiocitoma fibroso Maligno, tumor de células germinales Malignas, hiperpirexia Maligna, hipertermia Maligna, tumor mesenquimal Maligno, taquicardia ventricular paroxismal Maligna, síndrome de Mallory Weiss, síndrome de Malouf, deficiencia de Maltasa-glucoamilasa, desordenes Maniacos depresivos, síndrome de Manouvrier, Mansonelosis, linfoma de célula del Manto, enfermedad de orina de jarabe de Maple, síndrome de Marashi gorlin, enfermedad de los huesos de mármol osteopetrosis, enfermedad de Marburg, enfermedad de Marchiafava-Micheli, síndrome de Marcus-Gunn, síndrome de tipo Marden walker, síndrome de Marfan, displasia ectodérmica de isla Margarita, síndrome de Marin-Amat, síndrome de Marinesco-Sjogren, síndrome de Marion mayers, síndrome de Markel-Vikkula-Mulliken, síndrome de Marles greenberg persaud, síndrome de Maroteaux cohen solal bonaventure, síndrome de Maroteaux le merrer bensahel, síndrome de Maroteaux stanescu cousin, síndrome de Maroteaux-Lamy, síndrome de Maroteaux-Malamut, síndrome de Marsden nyhan sakati, síndrome de Marshall, síndrome de Marshall-Smith, síndrome de Martinez monasterio pinheiro, síndrome de Martinez-Frias, síndrome de Martsolf, síndrome de Massa casaer ceulemans, leucemia de Mastositos, sarcoma de Mastositos, Mastocitosis, síndrome de Mastroiacovo de rosa satta, síndrome de Mathieu de broca bony, síndrome de Matsoukas liarikos giannika, síndrome de Matthew-Wood, tumor de células B Maduras, tumor de células T Maduras, tumor de células NK, trombocitopenia de May-Hegglin, síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, síndrome de Mazabraud, enfermedad de McArdle, enfermedad de McCabe, síndrome de McCune-Albright, síndrome de McDonough, síndrome de McDowall, síndrome de McGrath, síndrome de McKusick-Kaufman, síndrome de McLeod, síndrome de McPherson-Hall, síndrome de Mcalister crane, síndrome de McCallum macadam johnston, síndrome de MCGillivray, síndrome de McClain - Dekaban, síndrome de McPherson clemens, Meacham winn culler, síndrome de Meadows, síndrome de tipo Meckel, síndrome de Meckel, síndrome de Meckel-Gruber, síndrome de aspiración de meconio, síndrome de Medeira dennis donnai, linfoma de células grandes Mediastinal (timico) linfoma de células grandes b, linfoma de células grandes Mediastinal difusa con esclerosis, fibrosis Mediastinal, síndrome de Medrano roldan, enfermedad Medular, enfermedad de riñón cístico Medular, Meduloblastoma, Megacalicosis, Megaduodeno y/o megacistis, anemia Megaloblástica, síndrome de Megarbane-Loiselet, síndrome de Mehes, síndrome de Mehta-Lewis-Patton, síndrome de Meier blumberg imahorn, síndrome de Meier-Gorlin, enfermedad de Meige, síndrome de Meinecke pepper, síndrome de Meinecke, Melanoma, enfermedad de Meleda, síndrome de Melhem fahl, Melioidosis, síndrome de Melkersson rosenthal, síndrome de Melnick-Needles, Melorreostosis, glomerulonefritis Membranoproliferativa, glomerulopatía Membranosa, enfermedad de Menetrier, síndrome de Mengel konigsmark, enfermedad de Meniere, Meningioma, Meningitis, síndrome de Menkes, retardo Mental, síndrome de Meretoja, carcinoma de célula de Merkel (MCC = Merkel cell carcinoma), síndrome de Merlob grunebaum reisner, esclerosis Mesangial, displasia Mesodérmica, Mesotelioma, síndrome de Mesulam, enfermedad de intoxicación Metabólica, enfermedad Metabólica de hígado, displasia Metafiseal, síndrome de Michels, síndrome de Mickleson, síndrome de Micro, Microcefalia, Microcoria, malformación linfática infiltrante Microcística, anemia Microcítica, Microftalmia, colitis Microscópica, Microtia, enfermedad de inclusión Microbellosa, síndrome displástico aortico medio, síndrome de Midas, síndrome aortico Medio, línea media del corazón, síndrome de Mietens, síndrome de Mievis verellen dumoulin, síndrome de Mikati najjar sahli, enfermedad de Mikulicz, displasia campomélica ligera, síndrome de Miller, síndrome de Miller-Dieker, síndrome de Miller-Fisher (MFS = Miller-Fisher syndrome), síndrome de Mills, síndrome de Milroy, síndrome nefrótico de cambio Mínimo (MCNS = Minimal change nephrotic syndrome), enfermedad de Minkowski-Chauffard, síndrome de Mirhosseini-Holmes-Walton, enfermedad de prolapso de válvula Mitral, síndrome de Miura, enfermedad de tejido conectivo Mixto, leucemia aguda de fenotipo Mixto, distrofia ósea esclerosante Mixta, miopatía de Miyoshi, síndrome de Mis, lesión de cerebro traumática Moderada y severa, síndrome de Moebius, síndrome de Moerman vandenbergher fryns, síndrome de Moersch-Woltman, síndrome de Moeschler clarren, síndrome de Mohr, síndrome de Mohr-Tranebjaerg, síndrome de Mollica pavone antener, síndrome de Moloney, síndrome de Momo, Moniletrix, síndrome de Mononen-Karnes-Senac, displasia fibrosa Monostotica, síndrome de Montefiore, síndrome de Moore-Federman, síndrome de Morava-Mehes, síndrome de Morgagni-Stewart-Morel, síndrome de Morillo cucci passarge, síndrome de Morning glory, enfermedad de Morquio, síndrome de Morris, síndrome de Morse rawnsley sargent, síndrome de Morvan, enfermedad de Moschowitz, síndrome de Mounier-Kuhn, síndrome de Mousa-Al Din-Al Nassar, enfermedad de Movimiento, síndrome de Mowat-Wilson, síndrome de Moya-moya, síndrome de Moynahan, deficiencia Mpo, síndrome de Msbd, enfermedad de articulación Mseleni (MJD = Mseleni joint disease), enfermedad de Mucha Habermann, síndrome de Muckle-Wells, displasia Mucoepitelial, Mucolipidosis, Mucopolisacáridosis, Mucormicosis, penfigoide Mucosal, Mucosulfatidosis, síndrome de Muenke, síndrome de Muir-Torre, aplasia Mulerians, enfermedad de Castleman Multicéntrica (MCD = Multicentric Castleman disease), hiperplasia de nodo linfático gigante Multicéntrica, osteolisis Multicéntrica, neuropatía motriz y sensorial desmielinante adquirida Multifocal, distrofia de patrón Multifocal que simula fundus flavimaculatus, hiperplasia Multiglandular, enfermedad de Multimicor (MmD), polidactilia de riñón cístico gotosa Multinodular, deficiencia de carboxilasa Múltiple, síndrome de contractura Múltiple, Leiomiomas uterinos y cutáneos múltiples, Neoplasia endócrina múltiple, Displasia epifiseal múltiple, Fibrofoliculoma múltiple, síndrome de hamartoma múltiple, Queratoacantoma múltiple, síndrome de pterygium múltiple, Esclerosis múltiple, Deficiencia de sulfatasa múltiple, Atrofia de sistemas múltiples, Defectos septales ventriculares múltiples, síndrome de Mulvihill-Smith, Asociación de MURCS, síndrome de Murray-Puretic-Drescher, Canelopatía muscular, Distrofia Muscular, Vasos obstruidos multifocales de fibrosis muscular, síndrome de Mutchinick, eosinofilia mialgia asociada con triptofano, Myasthenia gravis, síndromes Miasténicos, Micetoma, Encefalitis de micoplasma, Micosis fungoides, Esclerosis difusa mielinoclástica, Myelinosis centralis difusa, desorden Mielocerebelar, enfermedad Mielodisplástica o mieloproliferativa, Mielofibrosis con metaplasia mieloide, Sarcoma Mieloide, Mieloma, síndrome de Myhre, Miiasis, Dystonia Mieloclónica, Epilepsia mioclónica, Miodisplasia, Miopatía Miofibrilar, Mioglobulinuria, Miopatía y diabetes mellitus, Miopatía, Miopía, Myositis ossificans progressiva, Miotilopatía, Miotonia Congénita, enfermedad Miotónica,

Miopatía Miotubular, Mixofibrosarcoma, Liposarcoma Mixoide, Histiocitoma fibroso maligno Mixoide, Mixoma con displasia fibrosa, síndrome de Möbius, síndrome N, deficiencia NACG, NAGS, síndrome de NAME, síndrome de NAO, síndrome de NARP, síndrome de NASH, NBS, NCL, NCMD, NF 1, síndrome de NFJ, NHL, NHPP, síndrome de NISCH, síndrome de NOMID, NPLCA, NSIP, NTD, síndrome de Naegeli, síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn, síndrome de Nager, síndrome de Naguib, Anomalia de uñas, Displasia de uñas, enfermedad de Naito-Oyanagi, Angioblastoma de Nakagawa, síndrome de Nakajo nishimura, síndrome de Nakajo, síndrome de Nakamura osame, síndrome de Nance-Horan, Narcolepsia sin cataplexia, Narcolepsia-Cataplexia, síndrome Nasodigitoacústico, cáncer Nasofaríngeo, enfermedad de Nasu-Hakola, síndrome de Nathalie, síndrome de tronco encefálico Navajo, enfermedad de Naxos, Hipofisitis Necrotizante, Mielitis Necrotizante, Miopatía de Nematina, Enfermedad Inflamatoria de Múltiples Sistemas de Inicio Neonatal, Inmuno deficiencia de muerte neonatal, Hemocromatosis neonatal, Neutropenia neonatal, Síndrome de tensión respiratoria neonatal, Nefroblastoma, Dermopatía fibrozante Nefrogénica, Fibrosis sistémica Nefrogénica, Nefrolitiasis, Nefronoftisis – fibrosis hepática, Nefropatía, Nefrosis, síndrome Nefrótico con esclerosis mesangial difusa, síndrome Nefrótico, Tumor de sistema nervioso, enfermedad de Netherton, síndrome de Neu-Laxova, síndrome de Neuhauser daly magnelli, síndrome de Neuhauser eichner opitz, anomalía de Neuhauser, tumor de Cresta neural, Neuroacantocitosis, Distrofia Neuroaxonal, Neuroblastoma, Melanosis Neurocutánea, Neurodegeneración debida a deficiencia de 3-hidroxiisobutil-CoA hidrolasa, Neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro (NBIA = Neurodegeneration with brain iron accumulation), enfermedad Neurodegenerativa, síndrome de Neuroectodermal, Neuroepitelioma, Neurofibromatosis, Neurolipomatosis, enfermedad de unión Neuromuscular, Neuromielitis óptica, Neuromiotonia, Neuropatía, Enfermedad de Almacenamiento de Lípidos Neutros, Neutropenia, síndrome de Nevo, Hiper melanosis Nevoide, síndrome de Nezelof, síndrome de Nicolaidis baraitser, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Nievergelt, síndrome de Niikawa-Kuroki, síndrome de Nijmegen breakage, síndrome de Nivelon-Nivelon-Mabille, síndrome de Noack, síndrome de Noble bass sherman, Nocardiosis, Linfoma de Hodgkin predominante de linfocitos nodulares, síndrome de Nodulosis-artropatía-osteolysis, Noma, síndrome de la fase de sueño retrasado-(Non-24-Hour Sleep-Wake síndrome), Distrofia de torsión idiopática No-DYT1, Linfoma maligno No-Hodgkin, Esteatohepatitis no-alcohólica, enfermedad de deposición inmunoglobulina monoclonal no-amiloide, arteritis temporal granulomatosa de células no gigantes con eosinofilia, Uveitis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo, Miopatía Nonaka, Tumor de células germinales no disgerminomatosa, Contractura tipo Noonan miopatía hiperpirexia, síndrome tipo Noonan, síndrome Noonan, Sialidosis Normomórfica, enfermedad de Norrie, enfermedad de Norum, síndrome de Nova, síndrome de Novak, Envelopatía de células nucleares, síndrome de O donnell pappas, síndrome de O'Doherty, síndrome de O'Sullivan-McLeod, OA-1, OCA, OCRL1, síndrome de OFC, síndrome de OFCD, OHSS, OLEDAID, síndrome de ONMR, OPPG, ORW 2, síndrome de OSLAM, OSMED, síndrome de OTUDP, Venopatía portal obliterativa, Arteriopatía infantil oclusiva, Alveolitis alérgica ocupacional, síndrome de Ochoa, Ocronosis, síndrome Óculo esquelético renal, síndrome óculo-osteocutáneo, síndrome Óculoectodermal, Distrofia muscular ologastrointestinal, parálisis Oculomotora, Parálisis oculomotriz, Miopatía óculofaringodistal, enfermedad Odontológica, Odontomatosis, síndrome de Oerter-Friedman-Anderson, Atresia esofágica, enfermedad de Oguchi, síndrome de Ohaha, síndrome de Ohdo madokoro sonoda, síndrome de Ohtahara, síndrome de Okamoto, síndrome de Okihiro, síndrome de Oligocono, Oligomeganfronía, síndrome de Oliver mcfarlane, síndrome de Oliver, enfermedad de Ollier, síndrome de Olmsted, síndrome de Omenn, Omodisplasia, síndrome de Onat, Oncocerciasis, síndrome de Ondine, enfermedad de Ondine-Hirschsprung, Onicodistrofia, síndrome de Oochs, Ictiosis- Oftálmica, Oftalmoplegia, síndrome de Opitz BBB/G, síndrome de Opitz reynolds fitzgerald, síndrome de Opitz-Caltabiano, síndrome de Opitz-Frias, Distrofia de Oppenheim, Opsismodisplasia, síndrome de Opsoclonus-myooclonus, Atrofia óptica, Hipoplasia de nervio óptico, Neuropatía óptica, Glioma de ruta óptica, Leiomioma orbital, enfermedad de Ormond, Deficiencia de Ornitina aminotransferasa, síndrome Orofaciadigital, Distrofia Oromandibular, Oroticaciduria, fiebre de Oroya, síndrome de Osebold-Remondini, enfermedad de Osgood-Schlatter, enfermedad de Osler-Vaquez, Osteoartropatía, Osteoblastoma, Osteocondritis, Osteocondromas, Osteocondrosis, Osteocraniosostenosis, Osteodisplasia, Osteoectasia, Sarcoma Osteogénico, Osteolisis, Osteomesoplicnosis, Osteonecrosis, Osteopenia, Osteopatía estriata – esclerosis craneal, Osteopetrosis, Osteopoiquilosis, Osteoporosis, Osteosarcoma, Osteoesclerosis, síndrome de Ostravik lindemann solberg, Otosclerosis, síndrome de Ouvrier billson, tumor de células de Sertoli-Leydig de ovario, cáncer de ovarios, Tumor maligno de células germinales de ovarios, Ovariocodistrofia, Oxalosis, PAF, síndrome de PAGOD, PAN, PANDAS, PAP, síndrome de PAPA, síndrome de PARC, PCA, PCARP, PCH con atrofia óptica, PCT, PDALS, síndrome de PEHO, PEL, síndrome de PELVIS, síndrome de PFAPA, PFIC, síndrome de PHACE, síndrome de PIBIDS, PJS, PLOSL, PMD, PNDM, POADS, síndrome de POEMS, POF, deficiencia de POMC, PPA, PPHS, PPM-X, PPoma, PSEK, PSP, PTC-RCC, PTLAH, PTLD, Paquigiria, Paquioniquia, Displasia de Pacman, Desórdenes Autoinmunes Pediátricos Asociados con infecciones de estreptococo, Desórdenes Neurosiquiátricos Autoinmunes Pediátricos Asociados con infecciones de estreptococos, Artritis granulomatosa pediátrica, enfermedad de Paget, síndrome de Pagon stephan, síndrome de Pai, síndrome de Pallister W, síndrome de Pallister-Hall, síndrome de Pallister-Killian, síndrome de Palmer pagon, enfermedad Palpebral, síndrome de Panayiotopoulos, Carcinoma pancreático, Pancreatitis, enfermedad de Panner, Panniculitis, Displasia fibrósica Panostótica, síndrome de Papillo-renal, Papilomatosis, Respiratoria recurrente, síndrome de Papillon-Leage-Psaume, síndrome de Papillon-Lefevre, Liquen mixedematoso esclerodermoide y Papular, Atriquia Papular, Mucinosi Papular de infancia, Paramiotonia, Penfigo Paraneoplásica, Retinopatía Paraneoplásica, Paraplegia, Carcinoma Paratiroides, enfermedad de hígado Parenquimatosa, Trombocitopenia de Paris-Trousseau, síndrome de Parkes-Weber, enfermedad de Parkinson, complejo Parkinson-demencia-ALS, Hemoglobinuria de frío Paroxismal, Disquinesia inducida por ejercicio Paroxístico, Fibrilación ventricular Paroxística, síndrome de Parry-Romberg, síndrome de Parsonage-Turner,

Quemaduras dérmicas profundas parciales y de espesor completo, Amiloidosis de Partington, enfermedad de Partington, síndrome de Partington-Anderson, síndrome de Partington-Mulley, infección antenatal de Parvovirus, síndrome de Pascual castroviejo, síndrome de Pashayan, síndrome de Passwell-Goodman-Siprkowski, síndrome de Patau, Distrofia de patrón del epitelio de pigmento retinal, síndrome de pseudoleprechaunismo Patterson, síndrome de Patterson stevenson, Displasia rizomélica de Patterson-Lowry, Artritis crónica Pauciarticular, síndrome de Pavone fiumara rizzo, síndrome de Pearson, síndrome de descamación de la piel, anomalía de Pelget-Huer, Esclerosis de cerebro de Pelizaeus-Merzbacher, Pelagra, Penfigus, síndrome de Pena-Shokeir, síndrome de Pendred, síndrome de Penta X, Pentosuria, enfermedad de Metabolismo de péptido, Deficiencia de factores de crecimiento peptídicos, síndrome de Perheentupa, Periartritis nodosa, Hernia diafragmática de defecto Pericardial, Pericarditis, Perineurioma, Cardiomiopatía Periparto, Linfoma de célula T periférica, Neuropatía periférica y atrofia óptica, Leiomiomatosis peritoneal, Edema Peritumoral derivado de tumores del cerebro, Heterotopia nodular Periventricular, síndrome de Perlman, Anemia Perniciosa, Síndrome de Perniola krajewska carnevale, enfermedad de Beta-oxidación Peroxisomal, síndrome de Perrault, síndrome de ducto Muleriano persistente, anomalía de Peters, síndrome de Peters-plus, síndrome de Petges-Clejat, síndrome de Petit-Fryns, síndrome de Petty laxova wiedemann, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Peyronie, síndrome de Pfeiffer mayer, síndrome de Pfeiffer palm teller, síndrome de Pfeiffer rockelein, síndrome de Pfeiffer, síndrome de Pfeiffer-Kapferer, síndrome de Pfeiffer-Singer-Zschesche, síndrome de Pfeiffer-Weber-Christian, Facomatosis, Faeocromocitoma, Anomalía de función de fagocitos, síndrome de Phaver, síndrome de Phelan-McDermid, Diarrea Fenotípica, Fenilcetonuria, Focomelia, Fitosterolemia, síndrome de Picardi-Lassueur-Little, enfermedad de Pick del cerebro, Piebaldismo, secuencia de Pierre Robin asociada con anomalías de arcos branquiales, secuencia de Pierre Robin asociada con enfermedades de colágeno, enfermedad pulmonar de criadores de palomas, síndrome de Pillay, Pilomatrixoma, síndrome de Pilotto, síndrome de Pinheiro freire maia miranda, síndrome de Pinsky-Di George-Harley, síndrome de Pitt-Hopkins, Braquidactilia de Pitt-Williams, síndrome de Pitt-rogers-danks, Adenoma Pituitario, Agenesia Pituitaria, deficiencia de hormona Pituitaria, adenoma lactotrófico Pituitario, Pityriasis rubra pilaris, síndrome de Piussan-Lenaerts-Mathieu, tumor de células de plasma, enfermedad de función de plaquetas, Displasia Platiespondílica, deficiencia de Plectina, Liposarcoma Pleomórfico, Blastoma Pleuro-pulmonar, Endometriosis Pleuro-pulmonar, síndrome de Plott, síndrome de Plum, síndrome de Plummer-Vinson, Neumoblastoma, Neumocistosis, Neumonía provocada por Pseudomonas Aeruginosa, Poiquilo-dermatomiositis, síndrome de Pollitt, Poliarteritis nodosa, Poliartritis, enfermedad renal policística, enfermedad de hígado policística, enfermedad de ovarios policística, Policitemia, Polidactilia, Displasia poliepifiseal, Polimicrogria, Taquicardia ventricular catecolérgica polimórfica, Polimiositis, Displasia fibrosa polioestótica, Poliposis, Polisindactilia – malformación cardíaca, enfermedad de Pompe, síndrome de red Popliteal, Poroqueratosis, Porfiria, Hipertensión portal, Trombosis de vena portal, síndrome de post polio, Disfunción de injerto post trasplante, síndrome Post-poliomielítico, enfermedad linfoproliferativa post-trasplantar, Siringomielia Post-traumática, Sepsis postanginal secundaria a infección orofaríngea, Atrofia cortical posterior, cardiomiopatía de post-parto, síndrome de Fatiga postviral, síndrome de Potocki-Shaffer, secuencia de Potter, síndrome de Powell chandra saal, síndrome de Powell venencie gordon, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Prata liberal goncalves, enfermedad renal de cavidades preauriculares, Leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras, Leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras, síndrome de Preeyasombat-Varavithya, Colestasis relacionadas a embarazo, Envejecimiento prematuro, Lipoatrofia localizada inducida por presión, síndrome de Prieto-Badia-Mulas, síndrome de Prieur-Griscelli, Cirrosis biliar primaria, Disquinesia ciliar primaria, Desórdenes linfoproliferativos de células T positivas-CD30 cutáneas primarias, Linfoma de efusión primaria, Linfoma de efusión primaria asociado con la infección de virus de inmunodeficiencia humano (VIH), Linfangiectasia intestinal primaria, Esclerosis lateral primaria, Lipodistrofia primaria, Linfoedema primario, Linfoma pulmonar primario, Colangitis esclerosante primaria, síndrome Primerose, Progeria, Parálisis bulbar progresiva de niñez, Distrofia de cono progresiva, Displasia diafiseal progresiva, Osteolisis masiva progresiva, Nefropatía progresiva con hipertensión, Degeneración neuronal progresiva de niñez con enfermedad de hígado, Prolactinoma, síndrome de Propping Zerres, cáncer de próstata, síndrome de Proteus, síndrome de Proud-Levine-Carpenter, síndrome de abdomen en ciruela pasa, Artritis sorliática, síndrome Hamartoma PTEN, Pterigia, Neuralgia pudendal, Neuropatía pudendal, Aneurisma arteriovenoso pulmonar, Histiocitosis de células de Langerhans pulmonares, Microlitiasis alveolar pulmonar, Proteinosis alveolar pulmonar, Estenosis aórtica pulmonar, Hipertensión arterial pulmonar, Fístula arterio-venosa pulmonar, Hipoplasia de arteria pulmonar, Atresia pulmonar, Blastoma pulmonar, Estenosis de rama pulmonar, Endometriosis pulmonar, Hemosiderosis pulmonar, Insuficiencia pulmonar, Linfangiectasia pulmonar, Linfangiomatosis pulmonar, Hiperplasia linfoide nodular pulmonar, Estenosis supraavalvular pulmonar, Anomalías de proteínas surfactantes pulmonares, Agenesia de válvula pulmonar (PVA = Pulmonary valve agenesis), enfermedad veno oclusiva pulmonar, nódulos pulpaes, Displasia pulpar, síndrome Purético, síndrome Purtilo, Picnodisostosis, Picnocondrogenesis, Picnolepsia, enfermedad de Pyle, Pioderma gangrenosa, Piomiositis, Piropoiquilocitosis, fiebre Q, síndrome de Qazi-Markouizos, síndrome de Quattrin mchpherson, síndrome de RAEB-1, RAPADILINO, RB-ILD, RECQ2, RECQL3, RHS, síndrome de Rabson-Mendenhall, síndromes de Radiación, síndrome Radio renal, síndrome de Raine, síndrome de Rajab-Spranger, síndrome de Rambam-Hasharon, síndrome de Rambaud galian, síndrome de Ramon, síndrome de Ramos arroyo clark, síndrome de Ramsay hunt, enfermedad de Randall, síndrome de displasia ectodérmica Rapp-Hodgkin, síndrome de Rapp-Hodgkin, síndrome de Rasmussen johnsen thomsen, síndrome de Rasmussen, enfermedad de Rathburn, síndrome de Ray peterson scott, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reardon-Baraitser, síndrome de Reardon-Hall-Slaney, enfermedad de hígado inducida por virus de hepatitis C recurrente en recipientes de trasplante de hígado, Aplasia de glóbulos rojos, síndrome de Refetoff, síndrome de distrofia simpática refleja, enfermedad de Refsum, síndrome de Reginato-Schiapachasse, síndrome de Reifenstein, síndrome de Reinhardt pfeiffer, síndrome de Reiter, Adisplasia renal, Carcinoma de células renales, Displasia renal, Glucosuria renal,

Hipertensión renal, Hipoplasia renal, síndrome de cascanueces renal, Acidosis tubular renal, desorden tubular renal, síndrome de coloboma renal, enfermedad de Rendu-Osler-Weber, síndrome de Renier-Gabreels-Jasper, síndrome de Renpenning, Resistencia a proteína C activada, Resistencia a hormona de estímulo de tiroides, Bronquiolitis respiratoria, síndrome de piernas inquietas, Cardiomiopatía restrictiva, Perineurioma reticular, Tortuosidad arteriolar retinal, Degeneración retinal, Distrofia retinal, Hemorragia retinal, Retinoblastoma, síndrome retinohepatoendocrinológico, Retinopatía de premadurez, Retinosquiasis con hemeralopía temprana, Retinosquiasis, síndrome de Retracción, Fibrosis retroperitoneal, síndrome tipo Rett, síndrome Revesz-Debuse, síndrome de Reye, síndrome de Reynolds, síndrome de deficiencia de Rh, Rabdomiosarcoma, fiebre reumática, Displasia Rizomélica, síndrome de Rhnul, síndrome de Richards-Rundle, síndrome de Richardson, síndrome de Richieri Costa-Guion Almeida-Cohen, síndrome de Richieri costa da silva, síndrome de Richieri costa gorlin, síndrome de Richieri-Costa-Colletto, síndrome de RichieriCosta-Pereira, síndrome de Richner-Hanhart, síndrome de Ricker, enfermedad de Rickettsiae, Tiroiditis de Riedel, síndrome de Rieger, Dilatación familiar de atrio derecho, Hipoplasia de ventrículo derecho, síndrome de médula ósea rígida, síndrome de Riley-Day, síndrome de Riley-Smith, síndrome de Ripberger aase, enfermedad del músculo ondulante, síndrome de Ritscher schinzel, síndrome de Rivera-Perez-Salas, síndrome de Roberts, síndrome de Robinow, síndrome de Robinow-Sorauf, síndrome de Robinow-Unger, síndrome tipo Robinow, Lipomatosis mesosomatosa de Roch-Leri, fiebre manchada de las Montañas Rocosas, síndrome de Rodini richieri costa, enfermedad de Roger, síndrome de Roifman-Melamed, síndrome de Rokitansky, síndrome QT largo de Romano-Ward, síndrome de Rombo, síndrome de Rommen mueller sybert, enfermedad de Rosai-Dorfman, síndrome de Rosenberg lohr, síndrome de Rosenberg Chutorian, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Rotor, síndrome de Roy maroteaux kremp, síndrome de Rozin-Hertz-Goodman, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Rudd-Klimek, síndrome de Rudiger, síndrome de Russell Silver, síndrome de Russell weaver bull, síndrome de Rutherford, síndrome de Ruvalcaba, síndrome de Ruvalcaba-Myhre-Smith, SADDAN, SANDO, síndrome de SAPHO, Focomedia SC, SCA, SCAN 2, SCAR1, síndrome de SCARF, SCASI, SCD, SCID, SCLC, SE(M)D, SGBS, SGS, síndrome de SHORT, SIADH, síndrome de SIBIDS, SJS, SLK, SMD, SMEI, SMMCI, SOD, síndrome de SOLAMEN, SPG, displasia SPONASTRIME, SPS, SRP, síndrome de SUNCT, síndrome de Saal-Greenstein, Saccharopinuria, síndrome de Sack-Barabas, síndrome de Saethre-Chatzen, síndrome de Saito kuba tsuruta, síndrome de Sakati, síndrome de Sakati-Nyhan, síndrome de Sakati-Nyhan-Tisdale, síndrome de Salcedo, enfermedad de Salia, Salmonelosis, síndrome de Salti salem, síndrome de Sammartino decreccio, síndrome de San Luis Valley, enfermedad de Sandhoff, síndrome de Sandifer, síndrome de Sandrow, enfermedad de Sanfilippo, síndrome de Sanjad-Sakati, enfermedad de Santavuori, síndrome de Santos-Mateus-Leal, Sarcocistosis, Sarcoidosis, Sarcosinemia, Sarcosporidiosis, síndrome de Satoyoshi, síndrome de Say barber hobbs, síndrome de Say barber miller, síndrome de Say field coldwell, síndrome de Say meyer, Cicatrización en procedimientos quirúrgicos de filtración de glaucoma, síndrome de Schaap taylor baraitser, síndrome de Scheie, enfermedad de Scheuermann, síndrome de Schilbach-Rott, enfermedad de Schilder, síndrome de Schimke, síndrome de Schimmelpenning, enfermedad de Schindler, síndrome de Schinzel, asociación de Squisis, Esquistosomiasis, síndrome de Schmidt, síndrome de Schmitt gillenwater kelly, Displasia de Schneckenbecken, síndrome de Schnitzler, síndrome de Schofer-Beetz-Bohl, síndrome de Scholte begeer van essen, síndrome de Schopf-Schulz-Passarge, síndrome de Schwannomatosis, Schwartz-Jampel, síndrome de la cimitarra, síndrome escleroatrófico, escleroderma, escleromixedema, Mediastinitis esclerosnate, Esclerosteosis, síndrome de Scott, síndrome de Scott-Bryant-Graham, síndrome de Scott-Taor, síndrome de Seaver cassidy, síndrome de Sebastian, síndrome tipo Secke, síndrome de Seckel, síndrome de Sedlackova, síndrome de Seemanova lesny, síndrome de Segawa, síndrome de Seghers, enfermedad de Seitelberger, síndrome de Selig-Benacerraf-Greene, síndrome de Sellars-Beighton, síndrome de Sengers, síndrome de Sengers-Hamel-Otten, síndrome de Senior, síndrome de Senior-Boichis, síndrome de Senior-Loken, síndrome de Sensenbrenner, síndrome de Senter, Sepsis, Flebitis séptica de la vena yugular interna, síndrome de Sequeiros sack, síndrome de Servelle-Martorell, síndrome de Setleis, lesión de cerebro traumática cerrada severa, Inmunodeficiencia T- B- combinada severa, Inmunodeficiencia combinada severa con hipereosinofilia, Inmunodeficiencia combinada severa con leucopenia, Neumococcemia severa, Linfoma de Sezary, síndrome de Shapiro, síndrome de Sharma Kapoor ramji, síndrome de Sharp, síndrome de Sheehan, Shigellosis, síndrome de Shokeir, síndrome de Shone, síndrome de QT corto, síndrome de intestino corto debido a enterocolitis necrotizante, síndrome de intestino corto debido a trombosis, síndrome de intestino corto, síndrome de Shprintzen omphalocele, síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de Shulman, síndrome de Shwachman-diamond, síndrome de Shy-drager, Sialidosis, Anemia de células falciformes, Anemia Sideroblástica, síndrome de Sidransky-Feinstein-Goodman, síndrome de Siegler brewer carey, síndrome de Silengo lerone pelizzo, síndrome de Sillence, síndrome de Simosa penchaszadeh bustos, síndrome de Simpson dysmorphia (SDYS), síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, enfermedad de Sinding-Larsen-Johansson, síndrome de Singh chhapparwal dhanda, síndrome de Singh-Williams-McAlister, defecto septal ventricular sencillo, Displasia Singleton-Merten, síndrome de Singleton-Merten, Bloqueo cardíaco Sino-auricular, enfermedad de nodo Sinusal y miopía, síndrome de Sipple, Sirenomelia, Sitosterolemia, Cardiopatía de Situs inversus viscerum, síndrome de Sjögren, síndrome de Sjögren-Larsson, Displasia esqueleto, enfermedad de músculo esquelético, enfermedad de colágeno de la piel, enfermedad vascular de la piel, Desorden de sueño, enfermedad de sueño, enfermedad de Sly, Adenocarcinoma de intestino delgado, Leiomiomasarcoma de intestino delgado, Linfoma de células pequeñas no hendidas, síndrome de Smith martin dodd, síndrome de Smith-Fineman-Myers, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Smith-Magenis, síndrome de Sneddon, enfermedad de Sneddon-Wilkinson, síndrome de Snyder-Robinson, Perineurioma de tejido suave, Sarcomas de tejido suave, síndrome de Sohval soffer, Plasmacitoma solitaria, síndrome de Solomon, Adenoma Somatotrofo, síndrome de Sommer hines, síndrome de Sommer rathbun battles, síndrome de Sommer-Young-Wee-Frye, síndrome de Sondheimer, síndrome de Sonoda, síndrome de Sorsby, Distrofia de fundus

de Sorsby, síndrome de Sotos, Paraplegia espástica, síndrome de Spellacy gibbs watts, Esferofaquia-braquimorfia, esfingolipidosis, Spina bifida, Atrofia espinal, Espirilos, Linfoma de zona marginal esplénica, Espondilartropatía, síndrome de Espondilo camptodactilia, Disostosis espondilocostal, Espondiloencondrodisplasia, Displasia espondiloepifiseal, Degeneración esponjosa de sistema nervioso central, Miocardio esponjoso, Neumotorax espontáneo tipo familiar, Esporotricosis, Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, encefalitis de St Louis, síndrome de Stalker chitayat, síndrome de Stampe sorensen, Anquilosis de Stapedo-vestibular, Neumonía necrotizante Estafilocócica, fiebre de escarlatina Estafilocócica, síndrome de choque tóxico Estafilocócico, enfermedad de Stargardt, síndrome de Stark-Kaaser, enfermedad de Startle, Esteatocistoma, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, síndrome de Stein-Leventhal, Distrofia miotónica de Steinert, síndrome de Steinfeld, síndrome de Stern-Lubinsky-Durrie, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Stickler, síndrome de rigidez muscular, enfermedad de Still, síndrome de Stimmler, síndrome de Stoelinga de koomen davis, síndrome de Stoll alembik finck, síndrome de Stoll geraudel chauvin, síndrome de Stoll kienny dott, síndrome de Stoll-Levy-Francfort, cáncer de estómago, síndrome de Stormorken-Sjaastad-Langslet, síndrome de Stratton garcia young, síndrome de Stratton parker, estreptobacilosis, síndrome de choque tóxico estreptocócico, Cardiomiopatía por tensión, enfermedad de Strumpell-Lorrain, síndrome de Sturge-Weber, Displasia de Stuve-Wiedemann, Linfoma de célula T tipo paniculitis subcutánea, Estenosis Subpulmonar, desorden para Succionar/tragar, síndrome de muerte infantil súbita, síndrome de Sugarman, síndrome de Sujansky-Leonard, Sulfocisteinuria, síndrome de Summerskill-Walsh-Tygstrup, síndrome de Summitt, Estenosis aórtica Supravalvar, síndrome de Susac, enfermedad de Sutton II, síndrome de Sweet, síndrome de Swyer, Sinfalangismo, Taquicardia paroxismal sincopal, Taquiarrítmia Sincopal, Diarrea Sidromática, Sinoviosarcoma, Sinovitis, Sinespondilismo congénito, Sintelencefalia, Siringocistadenoma papillíferum, Siringomielia, síndrome de fuga capilar sistémica, lupus sistémico eritematoso, Mastocitosis sistémica, Escleroderma sistémico (esclerosis sistémica), Vasculitis sistémica, inmunodeficiencia de células T, Leucemia de célula T, Leucemia linfocítica crónica de célula T, TAC, síndrome de TAR, TCP, síndrome de TDO, TEMF, TGA, síndrome de TINU, síndrome periódico asociado a receptor TNF 1, TOS, síndrome TRAPS, TTP, Cardiopatía amiloide TTR, Neuropatía amiloide TTR, síndrome de Tabatznik, síndrome de Takatsuki, Arteritis de Takayasu, Cardiomiopatía de Takotsubo, síndrome de Tang hsi ryu, enfermedad de Tangier, Disquinesia tardía, síndrome de túnel Tarsal, enfermedad de Tarui, Tauopatía, síndrome de Taussig-Bing, síndrome de Tay, enfermedad de Tay-Sachs, síndrome de Teebi, síndrome de Taybi-Linder, síndrome de Teebi al saleh hassoon, síndrome de Teebi kaurah, síndrome de Teebi naguib alawadi, síndrome de Teebi shalout, Telangiectasia, Telecanthus, síndrome de Telfer sugar jaeger, síndrome de Temtamy-Shalash, síndrome de Ter Haar, Teratoma, Tetraamelia, Tetralogía de Fallot, síndrome de Thakker donnai, síndrome de Thalassaemia, Displasia Tanatófórica, síndrome de Theodore, síndrome de Thiele, enfermedad de Thiemann, síndrome de Thies-Reis, síndrome de Thomas jewett raines, síndrome de Thomas, síndrome de Thompson baraitser, enfermedad de Thomsen y Becker, síndrome de Thong douglas ferrante, Aneurisma aórtico torácico y/o disección, síndrome de salida torácica, enfermedad o síndrome de Tres M, Thromboangiitis obliterans, Trombocitopenia, Púrpura trombocitopénica autoinmune, Púrpura trombocitopénica idiopática, Trombocitosis, Hipertensión pulmonar tromboembólica, enfermedad trombótica de origen hematológico, Aplasia tímica, Carcinoma tímico, Tumor tiroides, Encefalitis transportada por garrapatas, síndrome de Tietze, síndrome de Timothy, síndrome de Tollner horst manzke, síndrome de Tolosa-Hunt, Neuropatía Tomaculosa, síndrome de Tome brune fardeau, enfermedad de Toni-Debré-Fanconi, síndrome de Tonoki-Ohura-Niikawa, síndrome de TORCH, síndrome de Toriello, síndrome de Toriello-Carey, síndrome de Toriello-Higgins-Miller, síndrome de Toriello-Lacassie-Droste, síndrome de Torres ayber, síndrome de Tourette, síndrome de Townes-Brocks, Toxocariasis, Embriopatía de Toxoplasma, Toxoplasmosis, Traqueopatía osteoplástica, síndrome de Tranebjaerg-Svejgaard, Encefalopatías espongiiformes transmisibles, Transposición de las grandes arterias con estenosis pulmonar, Polineuropatía amiloide transtretina, síndrome de Treacher-Collins, neumonitis de Aspiración que requiere intubación y ventilación mecánica, choque Cardiogénico, síndrome de Treft-Sanborn-Carey, fiebre de Trench, enfermedad de Trevor, Corazón triatrial, Triquinosis, Displasia Trico oniquia, síndrome de Tricho-dento-osseous, síndrome de Trico-hepato-entérico, Tricorinofalangea, síndrome de Tricorrexis nodosa, Tricotodistrofia, Atresia tricúspide, Triopia, síndrome Triple A, síndrome Triple H (HHH), síndrome de Triplo-X, Trisomía, Tritanopia, Displasia Troclear, Pancreatitis crónica calcífica tropical, Fibrosis de endomiocardio tropical, síndrome de Trueb burg bottani, síndrome de Tsao-Ellingson, síndrome de Tsukahara-Kajii, síndrome de Tsukahara, enfermedad de Tsutsugamushi, fiebre de Tsutsugamushi, Tuberculosis, Esclerosis tuberosa, Duplicación tubular del esófago, Displasia tubular, enfermedad Renal tubular - cardiomiopatía, síndrome de Uveitis nefritis tubulointerstitial, síndrome de Tucker, síndrome de Tuffli-Laxova, Tularemia, Tungiasis, síndrome de Tunland-Bellman, Estenosis del túnel subaórtico, síndrome de Turcot, síndrome de Turner, síndrome de Turner-Kieser, síndrome de transfusión gemelo-gemelo, Tilosis, ULD, UPDM, UPDP, USH, anomalía Uhl, síndrome de Ulbright hodes, Colitis alcerativa, Ofriogenesis de uleritema, síndrome de Ulick, enfermedad de Ullrich, Ulceración de cordón umbilical, Cardiopatía univentricular, enfermedad de Unverricht-Lundborg, enfermedad de Upington, síndrome de Upshaw-Schulman, enfermedad de Urbach-Wiethe, síndrome de Urban-Rogers-Meyer, síndrome de Urban-Schosser-Spohn, Prurito urémico, síndrome de Urrets-Zavalía, síndrome de Usher, Neumonía intersticial usual (UIP = Usual interstitial pneumonia), Uveitis, VIPoma, VMCM, síndrome de VODI, VSD, VWS, síndrome de Vagneur triolle ripert, síndrome de Van Allen-Myhre, síndrome de Van Benthem-Driessen-Hanveld, enfermedad de Van Bogaert, síndrome de Van Der Woude, síndrome de Van biervliet hendrickx van erbruggen, síndrome de Van de berghe-Dequeker, síndrome de Van den Bosch, síndrome de Van den ende brunner, síndrome de Van der Knapp, síndrome de Van goethem, síndrome de Van maldergem wetzburger verloes, síndrome de Van regemorter pierquin vamos, síndrome de Varadi-Papp, leucoencefalopatía Vasular, Vasculitis, síndrome de Vasquez-Hurst-Sotos, distrofia de Vasterbotten, aneurisma de Vein of Galen, síndrome de Venencie powell winkelman, defecto septal Ventricular, defecto septal

5 Ventricular con insuficiencia aortica, síndrome de Verloes - Gillerot - Fryns, síndrome de Verloes bourguignon, síndrome de Verloes david, síndrome de Verloes van maldergem marneffe, síndrome de Verloes-Deprez, síndrome de Verloove vanhorick brubakk, enfermedad de Verneuil, síndrome de Viljoen winship, síndrome de Viljoen-Kallis-Voges, síndrome de Viljoen-Smart, fiebre hemorrágica Viral, hepatitis Viral, vasculitis Viral, neuropatía Viral, Vitiligo, degeneración Vitreoretinal, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de Vohwinkel, síndrome de Volcke-Soekarman, enfermedad de Von Gierke, enfermedad de Von Hippel-Lindau, enfermedad de Von Recklinghausen, síndrome de Von Voss-Cherstvoy, enfermedad de Von Willebrand, anomalía de Von hippel, síndrome de Vsr, enfermedad de Vuopala, síndrome de W, síndrome de WAGR, WARBM1, síndrome de WHIM, síndrome de WL, síndrome de sangre-extremidad WT, síndrome de Waaler-Aarskog, síndrome de Waardenburg, síndrome de
 10 Waardenburg-Shah, enfermedad de Wagner, síndrome de Waisman, macroglobulinemia Waldenström, enfermedad de Waldmann, síndrome de Walker-Dyson, síndrome de Walker-Warburg, síndrome de Wallis cremin beighton, síndrome de Wallis zieff goldblatt, síndrome de Warburg Micro, síndrome de Warburg thomsen, síndrome de Warburton-Anyane-Yebo, síndrome de Warman-Mulliken-Hayward, síndrome de Water-West, síndrome de Waterhouse-Friedrickson, síndrome de Watson, síndrome tipo Weaver, síndrome de Weaver, síndrome de Weaver-Williams, enfermedad de Weber-Christian (WCD = Weber-Christian disease), paniculitis de Weber-Christian, síndrome de Webster deming, granulomatosis de Wegener, síndrome de Weil, síndrome de Weill-Marchesani, síndrome de Weismann Netter Stuhl, síndrome de Weissenbacher-Zweymuller, síndrome de Wellesley-Carman-French, síndrome de Wells, síndrome de Wells-Jankovic, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, síndrome de Wermer, síndrome de Werner, encefalopatía de Wernicke, síndrome de Wernicke-Korsakoff, síndrome de West, encefalitis del
 15 Nilo Occidental, síndrome de Westerhof-Beemer-Cormane, encefalomiелitis equina Occidental, enfermedad de Westphall, síndrome de Whelan, enfermedad de Whipple, síndrome de cara Silbante, tosferina, síndrome de Whyte-Murphy, síndrome de Wieacker-Wolff, síndrome de Wiedemann grosse dibbern, síndrome de Wiedemann oldigs oppermann, síndrome de Wiedemann-Beckwith, síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, síndrome de Wildervanck, síndrome de Wilkes stevenson, síndrome de Wilkie-Taylor-Scambler, enfermedad de Willebrand, síndrome de Willi-Prader, síndrome de Williams, síndrome de Williams-Beuren, tumor de Wilms, enfermedad de Wilson, síndrome de Wilson-Turner, enfermedad de Winchester, síndrome de Winkelmann bethge pfeiffer, paniculitis citofagica de Winkelmann, síndrome de Winship viljoen leary, síndrome de Winter harding hyde, síndrome de Winter-Shortland-Temple, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de Wissler-Fanconi, síndrome de Witkop, síndrome de Wittwer, síndrome de Wolcott-Rallison, síndrome de Wolf-Hirschhorn, síndrome de Wolff zimmermann, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome de Wolfram, enfermedad de Wolman, síndrome de Woodhouse sakati, síndrome de Woods black norbury, síndrome de Woods leversha rogers, síndrome de Woods-Crouchman-Huson, síndrome de
 20 Worster drought, síndrome de Worth, síndrome de Wrinkly skin, síndrome de Wyburn-Mason, XHIGM, síndrome de XLAG, XMEA, XP, urolitiasis Xantica, Xantiniuria, hipofisitis Xantogranulomatosa, cerebrotendinosis Xantomatosis, Xerocitosis, Xeroderma pigmentosum, fiebre Amarilla, síndrome de uñas Amarillas, Yersiniosis, síndrome de Yorifuji-Okuno, síndrome de Yoshimura-takeshita, síndrome de Young maders, síndrome de Young, síndrome de Young-Hugues, síndrome de Young-Simpson, síndrome de Yunis-Varon, miopatía miofibrilar relacionada a ZASP, síndrome de Zadik-Barak-Levin, síndrome de Zellweger, síndrome tipo Zellweger, focomelia de Zimmer, síndrome de Zimmerman laband, síndrome de Zinsser-Cole-Engman, síndrome de Zlotogora-Ogur, síndrome de Zlotogura-Martinez, síndrome de Zollinger-Ellison, síndrome de Zori stalker williams, síndrome de Zurich-Kaye, Zigomicosis, urolitiasis de 2,8-dihidroxi-adenina, aciduria 2-aminoadípica, 2-hidroxiglutaricaciduria, aciduria 2-metilbutírica, aciduria 3-hidroxiisobutírica, aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica, 3-metilcrotonilglicinuria, aciduria 3-metilglutacónica, síndrome de 3C, síndrome de 3M, 4-hidroxibutíricaciduria, leismaniasis Visceral, queratoconjuntivitis Vernal, desórdenes de fotosensibilidad inducida por luz visible y UV-A (dermatitis actínica crónica, porfirias cutáneas, prurigo actínico y urticaria solar), prurito Urémico, envenenamiento de antidepresivos Tricíclicos, lesión de medula espinal
 25 Traumática, carcinoma de células Renales, cáncer de vejiga Superficial, bacteremia de *Staphylococcus aureus*, lesión de medula Espinal, Espina bífida, sarcoma de tejido suave, cáncer pulmonar de células pequeñas, enfermedad de células falciformes, epilepsia mioclonica Severa en infancia, Severa inmunodeficiencia combinada (SCID = Severe combined immunodeficiency), lesión de cerebro traumática cerrada Severa, Retinopatía de pre-madurez, Retinitis pigmentosa, síndrome de tensión Respiratoria en neonatos prematuros con menos de 32 semanas de edad gestacional, enfermedad hepática inducida por virus de hepatitis C Recurrente en recipientes de transplante de hígado, proctitis por Radiación, infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en fibrosis cística, epilepsias mioclonicas Progresivas, tumores de huesos malignos Primarios, apnea Primaria de recién nacidos prematuros, desordenes linfoproliferativos Post-transplante, hemorragia intracerebral Post-neonatal, disfunción de injerto Post-transplante, Policitemia vera, edema Peritumoral derivado de tumores de cerebro, linfomas de células T Periféricas (nodal, otro extranodal y leucémico/diseminado), Ductus arterioso en neonatos prematuros con menos de
 30 34 semanas de edad gestacional, quemaduras de grosor completo y dérmicas profundas Parciales, hemoglobinuria nocturna Paroxismal, cáncer Pancreático, neuropatía asociada con VIH Dolorosa, cáncer de Ovarios, Osteosarcoma, hipotensión Ortoestatica en pacientes con falla autonómica pura, hipotensión Ortoestatica en pacientes con atrofia de múltiples sistemas, deficiencia de Ornitina-transcarbamilasa, mucositis Oral en pacientes de cáncer de cabeza y cuello que se someten a terapia de radiación, cáncer Esofágico, osteonecrosis No traumática, hiperglicinaemia No cetótica, uveitis No infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo, síndrome de la fase del sueño retrasada en personas ciegas sin percepción de luz, Neuroblastoma, glaucoma Neovascular, síndrome Nefrítico, síndrome Mielodisplásticos, Miastenia gravis, lesión de cerebro traumática moderada y severa, leucodistrofia Metacromática, carcinoma tiroides Medular, Mastocitosis, linfoma de células del Manto, melanoma Maligno, tumores estromales gastrointestinales Malignos, Mala absorción debida a insuficiencia de enzima pancreática exocrina de bajo flujo, deficiencia de Lipoproteína lipasa, conjuntivitis Lígnea, neuropatía óptica hereditaria de Leber, amaurosis congénita
 35 40 45 50 55 60 65

de Leber, sepsis de inicio tardío en infantes prematuros con menos de o igual a 32 semanas de edad gestacional, leucemia mielomonocítica Juvenil, encefalitis Japonesa, enfermedad intestinal de injerto-contra-hospedero, linfoma no Hodgkin Indolente, errores Innatos en síntesis primaria de ácidos biliares, Hiperfenilalaninemia, síndrome Hipereosinofílico, Glioma, displasia de Alto grado en esófago de Barrett, queratitis estromal de virus *Herpes simplex*, deficiencia de factor Hereditaria XIII, carcinoma Hepatocelular, re-infección de Hepatitis B después de trasplante de hígado, enfermedad veno-oclusiva Hepática, infección pulmonar bacteriana Gram negativa en fibrosis quística, cáncer Gástrico, Gamma sarcoglicanopatía, linfoma Folicular, poliposis adenomatosa Familiar, Emfisema secundario a deficiencia de alfa-1 antitripsina congénita, distrofia muscular de Duchenne, linfoma de células B grandes Difuso, hemorragia alveolar Difusa, Diarrea asociada con infección microsporidea intestinal, linfoma de células T Cutáneas, formas cutáneas de lupus eritematoso, síndrome de Cushing secundario a secreción ACTH ectópica, rechazo de injerto Córneo, malformaciones venosas Congénitas, malformaciones linfáticas Congénitas, deficiencia de alfa-1 antitripsina Congénita, hiperplasia adrenal Congénita, dolor Crónico, envenenamiento por Cocaína, leucemia mielóide Crónica, leucemia linfocítica Crónica, terapia de quelación que requiere sobre carga Crónica de hierro, mielofibrosis idiopática Crónica, leucemia eosinofílica Crónica y el síndrome hipereosinofílico, Colangiocarcinoma, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A, choque Cardiogénico, displasia Broncopulmonar en neonatos prematuros con menos de 30 semanas de edad gestacional, leucemia linfocítica crónica de célula B, uveítis Autoinmune, síndrome Uremico Hemolítico Atípico (aHUS = Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome) asociado con una anomalía heredada del sistema de complemento, neumonitis de Aspiración que requiere intubación y ventilación mecánica, hemorragia subaracnoidea Aneurismal, cáncer de tiroides Anaplásico, fístula Anal, pérdida de audición sensorineural Aguda (trauma acústico agudo, sordera súbita y trauma acústico inducido por cirugía), oclusión arterial periférica Aguda, porfiria intermitente Aguda, fase Activa de la enfermedad de Peyronie, creatinuria de Acanthamoeba, A-mannosidosis, atrofia espinal/muscular 5q, Anastomosis Cavopulmonar, Defectos Septales Atriales (ASD = Atrial Septal Defects), Retorno Venoso Pulmonar Anómalo Parcial, Defecto de Cojín de Canal Endocárdico Atrio Ventricular Común Persistente. Ostium Primum, Aurícula sencilla, Ducto Arterioso Permeable (PDA = Patent Ductus Arteriosus), Retorno de Vena Pulmonar Anómalo Total, Defecto Septal Ventricular (VSD = Ventricular Septal Defects), Estenosis de Válvula Pulmonar, Estenosis de Arteria Pulmonar y Estenosis de Ramificaciones de Arterias Pulmonares, Atresia Pulmonar con Septo Ventricular Intacto, Enfermedad de Válvula Mitral Congénita, Estenosis Valvular Aórtica y Regurgitación Valvular Aórtica Congénita, Estenosis Aórtica Supraaórtica, Transposición de las Grandes Arterias, Ventriculo Derecho de Doble Salida, Transposición Corregida de las Grandes Arterias, Truncus Arteriosus, Ventana Aorto Pulmonar, Atresia Tricuspid, Anomalía de Ebstein, Malformaciones de la Vena Cava, Coartación de la Aorta, Atresia de Válvula Aórtica, Anomalías del Arco Aórtico, Origen Anómalo de la Arteria Subclaviana Derecha con Coartación de la Aorta, Dilatación Idiopática de la Arteria Pulmonar, Arteria Pulmonar Izquierda que Surge de la Arteria Pulmonar Derecha, Dextrocardia - Situs Inversus Totalis, Asociación de Malformaciones Cardíacas con Asplenia, Malformaciones de Vena Cava, Fístula Arterio Venosa de Arteria Coronaria Congénita, Origen Anormal de las Arterias Coronarias, Aneurisma del Seno de Valsalva (Aneurisma de Seno Aórtico), Fibroelastosis Endocárdica, Estenosis Subaórtica Hipertrofica Idiopática (IHSS = Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis), Prolapso de Válvula Mitral – Síndrome de Barlow, Corazón Izquierdo Hipoplástico.

40 **Composiciones farmacéuticas**

[0111] Todavía otro aspecto en la terapia antiangiogénica se refiere al uso del péptido como un ingrediente activo, junto con al menos un portador, excipiente y/o diluyentes farmacéuticos aceptables, para la fabricación de una composición farmacéutica en el tratamiento y/o profilaxis de esclerosis múltiple, mal de Sjögren, hemangioma cavernosa, tejido adiposo en obesidad, psoriasis, verrugas, dermatitis alérgica, cicatrices queloides, granulomas piogénicos, enfermedad de blisters, sarcoma Kaposi en pacientes con SIDA, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización coroidal, asma, pólipos nasales, rinitis, inflamación crónica de las vías aéreas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad periodontal, ascitis, adhesiones peritoneales, cirrosis hepática, endometriosis, quistes ováricos, hiperestimulación ovárica, artritis y sinovitis, formación osteófitas, angiogenesis de la médula ósea inducida por VIH, nefropatía diabética temprana, cáncer, metástasis de cáncer y tumores.

[0112] Estas composiciones farmacéuticas comprenden el péptido como un ingrediente activo, junto con al menos un portador, excipiente, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, diluyentes, lubricantes, agentes colorantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, conservadores o semejantes, farmacéuticos aceptables. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse en un portador o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y un adyuvante farmacéutico convencional a un nivel de dosis conveniente, de manera conocida.

[0113] De preferencia, el péptido es adecuado para administración intravenosa o adecuado para administración oral o adecuado para administración por inhalación.

[0114] Formas de Administración incluyen, por ejemplo, píldoras, tabletas, tabletas de película, tabletas revestidas, cápsulas, formulaciones liposomales, micro- y nano-formulaciones, polvos y depósitos. Además, la presente invención también incluye preparaciones farmacéuticas para aplicación parenteral, incluyendo aplicación dérmica, intradérmica, intragástrica, intracutánea, intravascular, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal,

intravaginal, intrabucal, percutánea, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, o transdérmica, éstas preparaciones además de vehículos y/o diluyentes típicos, contienen el péptido de acuerdo con la presente invención.

5 **[0115]** La presente invención también incluye la leche de mamífero, leche de mamífero artificial así como sustitutos de leche de mamífero como una formulación para administración oral del péptido a recién nacidos, pequeños que empiezan a andar, e infantes, ya sea como preparaciones farmacéuticas, y/o como complementos alimenticios de dieta.

10 **[0116]** El péptido también puede administrarse en la forma de sus sales farmacéuticamente activas. Sales farmacéuticamente activas convenientes comprenden sales de adición de ácido y sales alcalinas o alcalinotérreas. Por ejemplo, pueden obtenerse sales de sodio, potasio, litio, magnesio o calcio.

15 **[0117]** El péptido forma sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de ácidos convenientes para ésta formación de sal de adición de ácido son ácido hidrocloclorhídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido sulfónico, ácido fosfónico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido nitroso, ácido hidroxietansulfónico, ácido etilensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftilsulfónico, ácido sulfanílico, ácido canforsulfónico, ácido china, ácido mandélico, ácido o-metilmandélico, ácido hidrógeno-benzensulfónico, ácido pícrico, ácido adípico, ácido D-oliltartárico, ácido tartrónico, ácido α -toluico, ácido (o, m, p)-toluico, ácido naftilamina sulfónico, y otros ácidos minerales o ácidos carboxílicos bien conocidos por aquellos con destreza en la técnica. Las sales se preparan por contacto de la forma base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal en la forma convencional.

20 **[0118]** Las composiciones farmacéuticas típicamente se administrarán junto con materiales portadores convenientes seleccionados con respecto a la forma pretendida de administración, es decir para administración oral en la forma de tabletas, cápsulas (ya sea con relleno sólido, relleno semisólido o relleno líquido), polvos para constitución, preparaciones en aerosol consistentes con prácticas farmacéuticas convencionales. Otras formulaciones convenientes son geles, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones, cremas, lociones, soluciones, emulsiones, suspensiones, dispersiones y semejantes. Formas de dosis convenientes para liberación sostenida, incluyen tabletas que tienen capas de velocidades de desintegración variantes o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformadas como tabletas o cápsulas que contienen éstas matrices poliméricas porosas y encapsuladas o impregnadas. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender de 5 a 95% en peso del péptido.

30 **[0119]** Como portador, excipiente y/o diluyentes farmacéuticos aceptables pueden emplearse lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicalcio, sulfato de calcio, talco, manitol, etil alcohol (cápsulas con relleno líquido).

40 **[0120]** Aglutinantes convenientes incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, carboximetil-celulosa, polietilen glicol y ceras. Entre los lubricantes que pueden mencionarse para utilizar en éstas formas de dosis, están ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y semejantes. Desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y semejantes. Agentes endulzantes y saborizantes y conservadores también pueden incluirse cuando sea apropiado. Algunos de los términos anteriormente anotados, es decir desintegrantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y semejantes, se discuten con más detalle a continuación.

50 **[0121]** Adicionalmente, las composiciones pueden formularse en forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación de velocidad controlada de cualquiera uno o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos. Formas de dosis convenientes para liberación sostenida incluyen tabletas en capas que contienen capas de velocidades de desintegración variantes o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformadas como tabletas o cápsulas que contienen éstas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

55 **[0122]** Preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que en combinación pueden estar con un portador farmacéuticamente aceptable tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo nitrógeno.

60 **[0123]** Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos y ácidos grasos tales como manteca de cacao, primero se funde y el ingrediente reactivo se dispersa homogéneamente por agitación o mezclado similar. La mezcla homogénea fundida después se vacía en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y de esta manera solidificar.

65

[0124] También posibles son preparaciones de forma sólida que se pretenden convertidas, poco antes de uso, en preparaciones de forma líquida ya sea para administración oral o parenteral. Estas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

5 **[0125]** El péptido de la presente invención también puede ser suministrado en forma transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito, como es convencional en la técnica para este propósito.

10 **[0126]** Una formulación transdérmica del péptido se entiende que incrementa la biodisponibilidad del péptido en la sangre en circulación. Un problema en la administración de péptidos es la pérdida de bioactividad debido a la formación de insolubles en ambientes acuosos o debido a degradación. Por lo tanto, es necesario que se logre la estabilización de los péptidos para mantener su fluidez y mantener su actividad biológica ante administración a los pacientes que lo requieren.

15 **[0127]** Esfuerzos previos en proporcionar agentes activos para medicación, incluyen incorporar el medicamento en una matriz polimérica, con lo que el ingrediente activo se libera en la circulación sistémica. Medios de suministro de liberación sostenida conocidos de agentes activos, se describen por ejemplo en las patentes de los E.U.A. No. 4,235,988, 4,188,373, 4,100,271, 4,474,751, 4,474,752, 4,474,753, o 4,478,822, respecto a vehículos farmacéuticos poliméricos para suministro de materiales químicos farmacéuticamente activos a membranas mucosas. Los portadores farmacéuticos son soluciones acuosas de ciertos condensados de polioxietileno-polioxipropileno. Estos vehículos farmacéuticos poliméricos se describen que proporcionan incrementada absorción de droga por la membrana mucosa y acción prolongada de la droga por un factor de dos o más. Los sustituyentes son copolímeros de bloque de polioxipropileno y polioxietileno empleados para estabilización de drogas tales como insulina.

25 **[0128]** Soluciones acuosas de copolímeros de bloque polioxietileno-polioxipropileno (poloxámeros), son útiles como estabilizantes para el péptido. Además de servir como un estabilizante para el péptido, los poloxámeros proporcionan excelentes vehículos para el suministro del péptido, y son fisiológicamente aceptables. Los poloxámeros, también conocidos por la marca Pluronic (por ejemplo Pluronic F127, Pluronic P85, Pluronic F68) tienen propiedades surfactantes que les hacen útiles en aplicaciones industriales. Entre otras cosas, pueden emplearse para incrementar la solubilidad en agua de sustancias aceitosas hidrofóbicas o de otra forma incrementar la miscibilidad de dos sustancias con diferentes hidrofobicidades. Por esta razón, estos polímeros se emplean comúnmente en aplicaciones industriales, cosméticas y farmacéuticas. También se han empleado como sistemas modelo para aplicaciones de suministro de drogas. Gelación *in situ* de composiciones farmacéuticas con base en poloxámero que son activadas biológicamente, se conocen en la técnica (por ejemplo la patente de los E.U.A. No. 5,256,396), que describen composiciones que contienen poloxámero 407 y agua a concentraciones especificadas.

30 **[0129]** El término cápsula se refiere a un recinto o recipiente especial elaborado de metil celulosa, polivinil alcoholes, o gelatinas desnaturalizadas o almidón, para retener o contener composiciones que comprenden los ingredientes activos. Cápsulas de cubierta dura, típicamente se elaboran de mezclas de gelatinas de piel de puerco y hueso, de gel de alta resistencia. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificantes, plastificantes y conservadores.

40 **[0130]** Tabletas significa una forma de dosis sólida comprimida o moldeada que contiene los ingredientes activos con diluyentes convenientes. La tableta puede prepararse al comprimir mezclas o granulaciones que se obtienen por granulación en húmedo, granulación en seco o por compactación bien conocidas por una persona con destreza en la técnica.

45 **[0131]** Geles orales se refieren a los ingredientes activos dispersos o solubilizados en una matriz semisólida hidrofílica.

50 **[0132]** Polvos para constitución se refieren a mezclas de polvo que contienen los ingredientes activos y diluyentes convenientes que pueden ser suspendidos en agua o jugos. Un ejemplo para dicha forma de administración oral para recién nacidos, niños pequeños que empiezan a andar y/o menores, en un sustituto de leche materna humana, que se produce de polvo de leche y polvo de suero de leche, opcional y parcialmente sustituido con lactosa. La leche materna humana es un fluido complejo, rico en nutrientes y en componentes bioactivos no nutricionales. Contiene todos los nutrientes requeridos por el bebé recién nacido. Éstos incluyen los componentes metabólicos (grasa, proteína y carbohidratos), agua y las materias primas para crecimiento y desarrollo de tejido, tales como ácidos grasos, aminoácidos, minerales, vitaminas y elementos en trazas.

55 **[0133]** Más del 98% de la grasa está en la forma de triglicéridos. Ácido oleico y ácido palmítico son los ácidos grasos más abundantes en triglicéridos de leche materna, con proporciones comparativamente elevadas de los ácidos grasos esenciales y ácido linolénico, seguido por ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, tales como ácido araquidónico y ácido doicosahexaenoico. Estos ácidos grasos de cadena larga son constituyentes de tejido de cerebro y neural y se requieren en la fase temprana de la vida para desarrollo mental y visual. El componente lípido

60 **[0133]** Más del 98% de la grasa está en la forma de triglicéridos. Ácido oleico y ácido palmítico son los ácidos grasos más abundantes en triglicéridos de leche materna, con proporciones comparativamente elevadas de los ácidos grasos esenciales y ácido linolénico, seguido por ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, tales como ácido araquidónico y ácido doicosahexaenoico. Estos ácidos grasos de cadena larga son constituyentes de tejido de cerebro y neural y se requieren en la fase temprana de la vida para desarrollo mental y visual. El componente lípido

65 **[0133]** Más del 98% de la grasa está en la forma de triglicéridos. Ácido oleico y ácido palmítico son los ácidos grasos más abundantes en triglicéridos de leche materna, con proporciones comparativamente elevadas de los ácidos grasos esenciales y ácido linolénico, seguido por ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, tales como ácido araquidónico y ácido doicosahexaenoico. Estos ácidos grasos de cadena larga son constituyentes de tejido de cerebro y neural y se requieren en la fase temprana de la vida para desarrollo mental y visual. El componente lípido

de la leche materna es el vehículo de transporte para micronutrientes solubles en grasa tales como prostaglandinas y vitaminas A, D, E y K.

Las proteínas representan aproximadamente 75% de los compuestos que contienen nitrógeno en la leche materna.

5 Sustancias de nitrógeno sin proteína incluyen urea, nucleótidos, péptidos, aminoácidos libres y ADN. Las proteínas de la leche materna pueden dividirse en dos categorías: caseínas micelares y proteínas de suero acuosas, presentes en la proporción de aproximadamente 40:60. La caseína forma micelios con volumen relativamente pequeño y produce un cuajo floculento suave en el estómago infantil. Las principales proteínas del suero son lactalbúmina, lactoferrina, IgA secretoria y albúmina de suero, con una gran cantidad de otras proteínas y péptidos presentes en menores cantidades.

10 El carbohidrato principal es lactosa, un disacárido producido en la célula epitelial mamaria a partir de glucosa, por una reacción que involucra lactalbúmina.

Además de componentes nutricionales, la leche materna contiene una riqueza de componentes bioactivos que tienen funciones no nutricionales benéficas. Estas incluyen un amplio intervalo de factores antimicrobianos específicos y no específicos; citosinas y sustancias antiinflamatorias; y hormonas, moduladores de crecimiento y enzimas digestivas (Tabla 1), muchas de las cuales tienen múltiples actividades. Estos componentes pueden ser de importancia particular para los menores debido a la inmadurez de los sistemas de defensa hospedero y digestivo, temprano en su vida.

20 **TABLA 1: Ejemplos de los componentes no nutricionales de la leche materna**

Factores antimicrobianos	Factores de crecimiento
IgA, IgM, IgG secretorio lactoferrina lisozima complemento C3 leucocitos factor bifidus lípidos y ácidos grasos mucinas antivirales, GAGs oligosacáridos	de epidérmicos (EGF) de nervios (NGF) tipo insulina (IGF) de transformación (TGF) taurina poliaminas
Citoquinas y factores anti-inflamatorios	Enzimas digestivas
Factor de necrosis de tumor interleucinas interferonas prostaglandinas antiquimotripsina antitripsina factor de activación de plaquetas	amilasa esterasa estimulante de ácidos biliares lipasas estimulantes de ácidos biliares lipasa de lipoproteína
Hormonas	Transportadores
Inhibidor de realimentación de lactación (FIL = Feedback Inhibitor of Lactation) insulina prolactina hormonas tiroides corticosteroides ACTH oxitocina calcitonina hormona paratiroides eritropoyetina	lactoferrina (Fe) aglutinante folato aglutinante cobalamina aglutinante IgF aglutinante tiroxina aglutinante corticosteroide

60 **[0134]** Además de la leche materna, la fórmula infantil es la única otra leche infantil que la comunidad médica considera nutricionalmente aceptable para menores de un año de edad. La leche de vaca no se recomienda debido a su alto contenido de proteínas y electrolitos (sal), que pueden dañar los riñones inmaduros de los bebés. El contenido de nutrientes de la fórmula infantil deberá comprender: proteína, grasa, ácido linoleico, vitaminas: A, C, D, E, K, tiamina (B1), riboflavina (B2), B6, B12, niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, calcio, metales: magnesio, hierro, zinc, manganeso, cobre; fósforo, yodo, cloruro de sodio, cloruro de potasio. Además, fórmulas no elaboradas

- con leche de vaca deben incluir biotina, colina e inositol. Fórmulas hipoalergénicas reducen la probabilidad de ciertas complicaciones médicas en bebés con problemas específicos de salud. Fórmulas de bebés pueden sintetizarse a partir de aminoácidos en bruto. Éste tipo de fórmula en ocasiones se refiere como fórmula infantil elemental o como alimento médico debido a su naturaleza especializada.
- 5 Mezclas en polvo que contienen los ingredientes activos y diluyentes convenientes que pueden suspenderse en agua o jugos, pueden producirse por secado mediante rocío.
- 10 El secado mediante rocío se ha encontrado como el proceso más conveniente para retirar la última parte del agua, ya que el secado por rocío puede convertir el concentrado de leche en un polvo, mientras que aún mantiene las propiedades valiosas de la leche. El principio de todas las secadoras por rocío es transformar el concentrado en muchas pequeñas gotitas que se exponen a una corriente rápida de aire caliente. Debido a la muy grande área superficial de las gotitas, el agua se evapora casi instantáneamente y las gotitas se transforman en partículas de polvo.
- 15 Leche en polvo es un polvo elaborado de sólidos secos de leche. La leche en polvo tiene mucho mayor vida útil en almacenamiento que la leche líquida y no requiere ser refrigerada debido a su bajo contenido de humedad.
- 20 El polvo de leche instantánea se produce al rehidratar parcialmente las partículas de polvo de leche secas provocando que se vuelvan pegajosas y se aglomeren. El agua después se retira por secado, resultando en una cantidad incrementada de aire incorporado entre las partículas de polvo.
- 25 La fabricación de leche en polvo es un proceso que se lleva a cabo a gran escala. Involucra una suave eliminación de agua, mientras que retiene todas las propiedades naturales deseables de la leche como el color, sabor, solubilidad, valor nutricional.
- El proceso del polvo de leche incluye secar por rocío, procesamiento de lecho fluido, extracción, evaporación y secado por congelamiento. Otros procesos son concentración por congelamiento, filtrado y homogeneización.
- 30 Las formulaciones de leche materna artificial o sustitutos de leche materna de preferencia se preparan al agregar a una formulación de leche materna incluyendo formulaciones de leche materna comercialmente disponibles del péptido especialmente en forma de polvo. El péptido de preferencia se agrega en una cantidad de 3 – 100 µg de péptido o por 100 ml (comercialmente disponible) de formulación de leche materna, más preferible una cantidad de 5 – 70 µg / 100 ml y más preferiblemente una cantidad de 10 – 40 µg / 100 ml de formulación de leche materna.
- 35 **[0135]** Diluyentes convenientes o sustancias que usualmente constituyen la porción principal de la composición o forma de dosis. Diluyentes convenientes incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol, almidones derivados de trigo, maíz, arroz y papa, y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyentes en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% en peso de la composición total, de preferencia de aproximadamente 25 a aproximadamente 75%, más preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 60% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 40 a 50% en peso.
- 40 **[0136]** El término desintegrantes se refiere a materiales agregados a la composición para ayudarla a desmenuzarse o hacer pedazos (desintegrar) y liberar los medicamentos. Desintegrantes convenientes incluyen almidones, almidones modificados "solubles en agua fría" tales como carboximetil almidón sodio, gomas naturales y sintéticas tales como algarroba, caraya, guar, tragacanto y agar, derivados de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetil celulosa de sodio, celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas entrelazadas tales como croscarmelosa de sodio, alginatos tales como ácido algínico y alginato de sodio, arcillas tales como bentonitas y mezclas efervescentes. La cantidad de desintegrante en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso de la composición, de preferencia 2 a 30% en peso de la composición, más preferible de aproximadamente 3 a 20% en peso de la composición y más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10% en peso.
- 45 **[0137]** Los aglutinantes caracterizan sustancias que aglutinan o "adhieren" polvos entre sí y los hacen cohesivos al formar gránulos, de ésta manera sirviendo como el "adhesivo" en la formulación. Los aglutinantes agregan resistencia cohesiva ya disponible en los diluyentes o agente espesante. Los aglutinantes convenientes incluyen azúcares tales como sacarosa, almidones derivados de trigo, maíz, arroz y papa; gomas naturales tales como acacia, gelatina y tragacanto; derivados de algas tales como ácido algínico, alginato de sodio y alginato de calcio amonio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetil celulosa sodio e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; y compuestos inorgánicos tales como silicato de magnesio aluminio. La cantidad de aglutinante en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 a 30% en peso de la composición, de preferencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso de la composición, más preferible de aproximadamente de 3 a aproximadamente 10% en peso, aun más preferible de aproximadamente 3 a aproximadamente 6% en peso.
- 55
60
65

[0138] Lubricante se refiere a una sustancia agregada a la forma de dosis, para permitir que la tableta, gránulos, etc. después de que se ha comprimido, se libere del molde o matriz al reducir la fricción o desgaste. Lubricantes convenientes incluyen esteratos metálicos tales como esterato de magnesio, esterato de calcio o esterato de potasio; ácido esteárico; ceras de alto punto de fusión; y lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilen glicoles y D-l-leucina. Lubricantes usualmente se agregan en la etapa final antes de compresión, ya que deben estar presentes en las superficies de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa de tabletas o de tableteado. La cantidad de lubricante en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 15% en peso de la composición, de preferencia 0.2 a aproximadamente 5% en peso de la composición, más preferible de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 3% en peso de la composición y más preferiblemente de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 1.5% en peso de la composición.

[0139] Los deslizantes son materiales que evitan formación de torta y mejoran las características de flujo de granulaciones, de manera tal que el flujo es uniforme y suave. Deslizantes convenientes incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de deslizante en la composición puede estar en el intervalo desde aproximadamente 0.01 a 10% en peso de la composición, de preferencia 0.1% a aproximadamente 7% en peso de la composición total más preferible de aproximadamente 0.2 a 5% en peso y más preferible de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2% en peso.

[0140] Agentes colorantes son excipientes que proporcionan coloración a la composición o a la forma de dosis. Estos excipientes pueden incluir colorantes de grado alimenticio y colorantes de grado alimenticio adsorbidos en un adsorbente conveniente tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad de agente colorante puede variar de aproximadamente 0.01 a 10% en peso de la composición, de preferencia de aproximadamente 0.05 a 6% en peso, más preferible de aproximadamente 0.1 a 4% en peso de la composición y más preferible de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1%.

[0141] El péptido puede emplearse para formar multipartículas, partículas discretas, formas de dosis bien conocidas, cuya totalidad representa la dosis útil terapéutica pretendida de una droga. Cuando se toman en forma oral, las multipartículas en general se dispersan libremente en el tracto gastrointestinal y llevan al máximo la absorción. Un ejemplo específico se describe en la patente de los E.U.A. Número 6,068,859, que describe multipartículas que proporcionan liberación controlada de azitromicina. Otra ventaja de las multipartículas es la estabilidad mejorada de la droga. El componente poloxámico de las multipartículas es muy inerte, de ésta manera reduciendo al mínimo la degradación de la droga.

Sin embargo, problemas de formulación resultan del proceso de congelación-fusión, a menudo empleado para formar multipartículas. Las multipartículas de preferencia se forman en perlas redondas o esferas. Algunos portadores, cuando se funden y después solidifican, no forman perlas redondas sino pueden solidificarse en varillas, sartas u otras formas no esféricas. El resultado son multipartículas de forma muy irregular que son difíciles de procesar en forma de dosis.

Este problema se resuelve por ejemplo en WO 2007104173, en donde las partículas consisten de un poloxámico, una resina y/o un tocoferol, creando en conjunto con el medicamento (por ejemplo insulina) micelios. La formación de micelios es esencial para la absorción de muchos nutrientes dentro del cuerpo humano. Sales biliares formadas en el hígado y secretadas por la vesícula biliar permiten que se formen micelios de ácidos grasos. Esto permite la absorción de lípidos complicados y vitaminas solubles en lípidos dentro del micelio por el intestino delgado. Los micelios son de forma aproximadamente esférica. Se puede formular el péptido con un poloxámico y una resina para formar micelios adecuados para administración oral a pacientes que requieren el medicamento.

[0142] Preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo pueden mencionarse soluciones de agua y agua-propileno glicol para inyecciones parenterales o adición de endulzantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Preparaciones de formas líquidas también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

[0143] Otras composiciones farmacéuticas preferidas son soluciones reguladas. El término regulador, sistema regulador, solución reguladora y solución regulada, cuando se emplean con referencia a concentración de ión hidrógeno o pH, se refiere a la capacidad de un sistema, particularmente una solución acuosa, para resistir un cambio de pH al agregar ácido o álcali, o ante dilución con un solvente. Sistemas reguladores preferidos pueden seleccionarse del grupo que consiste de formiato (pKa=3.75), lactato (pKa=3.86), ácido benzoico (pKa=4.2) oxalato (pKa=4.29), fumarato (pKa=4.38), anilina (pKa=4.63), regulador acetato (pKa=4.76), regulador citrato (pKa=4.76, pKa3=6.4), regulador glutamato (pKa=4.3), regulador fosfato (pKa=7.20), succinato (pKa1=4.93; pKa2=5.62), piridina (pKa=5.23), ftalato (pKa=5.41); histidina (pKa=6.04), ácido MES (2-(N-morfolino)etansulfónico; pKa=6.15); ácido maléico (pKa=6.26); cacodilato (dimetilarsinato, pKa=6.27), ácido carbónico (pKa=6.35), ADA, ácido (N-(2-acetamido)imino-diacético (pKa=6.62); PIPES (ácido (4-piperazinabis-(etansulfónico); BIS-TRIS-propano (1,3-bis[tris(hidroxi)metil]metilamina]-propano), pKa=6.80), etilendiamina (pKa=6.85), ACES ácido 2-[(2-amino-2-oxoetil)amino]etansulfónico; pKa=6.9), imidazol (pKa=6.95), MOPS ácido (3-(N-morfina)-propansulfónico; pKa=7.20), ácido dietilmalónico (pKa=7.2), TES, (ácido (2-[tris (hidroxi)metil] metil] amino etansulfónico); pKa=7.50) y HEPES ácido (N-2-hidroxi)etilpiperazina-N'-2-etansulfónico; pKa=7.55) reguladores u otros reguladores que tienen un pKa entre 3.8 a 7.7.

[0144] Se prefiere el grupo de regulador de ácido carboxílico tales como reguladores de acetato y diácido carboxílico tales como fumarato, tartrato y ftalato y reguladores triácido carboxílico tales como citrato. Otro grupo de reguladores preferidos se representa por reguladores inorgánicos tales como sulfato, borato, carbonato, oxalato, hidróxido de calcio y fosfato. Otro grupo de reguladores preferidos son reguladores que contienen nitrógeno tales como imidazol, dietilendiamina y piperazina.

[0145] También se prefieren reguladores de ácido sulfónico tales como TES, HEPES, ACES, PIPES, [ácido (2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)amino]-1-propansulfónico (TAPS), ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-propansulfónico (EPPS), ácido 4-Morfolinpropansulfónico (MOPS) y ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetansulfónico (BES).

[0146] Otro grupo de reguladores preferidos son reguladores glicina tales como glicina, glicil-glicina, glicil-glicil-glicina, N,N-bis(2-hidroxietil)glicina y N-[2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil]glicina (Tricina).

[0147] Se prefieren también reguladores de aminoácidos tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, fenilalanina, tirosina, triptofano, lisina, arginina, histidina, aspartato, glutamato, asparagina, glutamina, cisteína, metionina, prolina, 4-hidroxiprolina, N,N,N-trimetil lisina, 3-metilhistidina, 5-hidroxisina, O-fosfoserina, γ -carboxilglutamato, ϵ -N-acetil lisina, ω -N-metilarginina, citrulina, ornitina y sus derivados.

TABLA 2 : También se prefieren los siguientes tampones:

Intervalo de pH efectivo	pKa 25°C	tampón
2.7-4.2	3.40	malato (pK1)
3.0-4.5	3.75	Formato
3.0-6.2	4.76	Citrato (pK2)
3.2-5.2	4.21	succinato (pK1)
3.6-5.6	4.76	Acetato
3.8-5.6	4.87	propionato
4.0-6.0	5.13	malato (pK2)
4.9-5.9	5.23	piridina
5.0-6.0	5.33	piperazina (pK1)
5.0-7.4	6.27	cacodilato
5.5-6.5	5.64	succinato (pK2)
5.5-6.7	6.10	MES
5.5-7.2	6.40	Citrato (pK3)
5.5-7.2	6.24	Maleato (pK2)
5.5-7.4	1.70, 6.04, 9.09	histidina
5.8-7.2	6.46	bis-tris
5.8-8.0	7.20	fosfato (pK2)
6.0-12.0	9.50	etanolamina
6.0-7.2	6.59	ADA
6.0-8.0	6.35	carbonato (pK1)
6.1-7.5	6.78	ACES
6.1-7.5	6.76	PIPES
6.2-7.6	6.87	MOPSO
6.2-7.8	6.95	imidazol
6.3-9.5	6.80, 9.00	BIS-TRIS propano
6.4-7.8	7.09	BES
6.5-7.9	7.14	MOPS
6.8-8.2	7.48	HEPES
6.8-8.2	7.40	TES
6.9-8.3	7.60	MOBS
7.0-8.2	7.52	DIPSO
7.0-8.2	7.61	TAPSO
7.0-8.3	7.76	trietanolamina (TEA)
7.0-9.0	0.91, 2.10, 6.70, 9.32	pirofosfato
7.1-8.5	7.85	HEPPSO
7.2-8.5	7.78	POPSO

- [0148]** Se prefieren los reguladores que tienen un intervalo de pH efectivo desde 2.7 a 8.5 y más se prefiere de 3.8 a 7.7. El intervalo de pH efectivo para cada regulador puede definirse como $pK_a - 1$ a $pK_a + 1$, en donde K_a es la constante de ionización para el ácido débil en el regulador y $pK_a = -\log K$.
- 5 **[0149]** Más se prefieren reguladores adecuados para uso farmacéutico, por ejemplo reguladores adecuados para administración a un paciente tales como reguladores acetato, carbonato, citrato, fumarato, glutamato, lactato, fosfato, ftalato y succinato. Ejemplos particularmente preferidos de reguladores farmacéuticos comúnmente empleados son regulador acetato, regulador citrato, regulador glutamato y regulador fosfato. También más se prefiere el grupo de regulador de ácido carboxílico. El término "regulador de ácido carboxílico" como se emplea aquí, 10 habrá de referirse a reguladores de monoácido carboxílico y reguladores de diácido carboxílico así como reguladores de triácido carboxílico. Por supuesto están también combinaciones de reguladores, en especial de los reguladores mencionados aquí son especialmente útiles para la presente invención.
- 15 **[0150]** Algunos reguladores farmacéuticos convenientes son un regulador citrato (de preferencia a una concentración de formulación final desde aproximadamente 20 a 200 mM, más preferible a una concentración final de aproximadamente 30 a 120 mM) o un regulador acetato (de preferencia a una concentración de formulación final de aproximadamente 20 a 200 mM) o un regulador fosfato (de preferencia a una concentración de formulación final de aproximadamente 20 a 200 mM).
- 20 **[0151]** Técnicas para la formulación y administración del péptido pueden encontrarse en "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Publishing Co., Easton PA. Una composición conveniente que comprende el péptido aquí mencionado puede ser una solución del péptido en un portador farmacéutico líquido conveniente o cualquier otra formulación tal como tabletas, píldoras, tabletas de película, tabletas revestidas, grageas, cápsulas, polvos y depósitos, geles, jarabes, fangos, suspensiones, emulsiones y semejantes.
- 25 **[0152]** Una composición farmacéutica particularmente preferida es una preparación liofilizada (seca por congelamiento) (liofilizado), adecuada para administración o inhalación o para administración intravenosa. Para preparar la preparación liofilizada preferida, el péptido se solubiliza en una solución de manitol de 4 a 5% (p/v) y la solución después se liofiliza. La solución de manitol también puede prepararse en una solución reguladora 30 conveniente como se describió con anterioridad.
- [0153]** Ejemplos adicionales de criio/lioprotectores convenientes (de otra forma referidos como agentes espesantes o estabilizantes) incluyen albúmina libre de tiol, inmunoglobulinas, polialquilenóxidos (por ejemplo PEG, polipropilén glicoles), trealosa, glucosa, sacarosa, sorbitol, dextrano, maltosa, rafinosa, estaquiosa y otros sacáridos 35 (ver por ejemplo WO 97/29782), mientras que manitol se emplea de preferencia. Estos se pueden emplear en cantidades convencionales en técnicas de liofilización convencionales. Métodos de liofilización son bien conocidos en la técnica para preparar formulaciones farmacéuticas.
- 40 **[0154]** Para administración por inhalación, el diámetro de partícula de la preparación liofilizada, de preferencia está entre 2 a 5 μm , más preferiblemente entre 3 a 4 μm . La preparación liofilizada es particularmente conveniente para administración utilizando un inhalador, por ejemplo el inhalador OPTINEB[®] o VENTA-NEB[®] (NEBU-TEC, Elsenfeld, Alemania). El producto liofilizado puede ser rehidratado en agua destilada estéril o cualquier otro líquido conveniente para administración por inhalación.
- 45 **[0155]** En forma alterna para administración intravenosa, el producto liofilizado puede ser rehidratado en agua destilada estéril o cualquier otro líquido conveniente para administración intravenosa.
- 50 **[0156]** Después de rehidratación para administración en agua destilada estéril u otro líquido conveniente, la preparación liofilizada deberá tener la osmolalidad fisiológica aproximada del tejido objetivo para la preparación de péptido rehidratado, es decir sangre para administración intravenosa o tejido pulmonar para administración por inhalación. De esta manera, se prefiere que la formulación rehidratada sea sustancialmente isotónica.
- 55 **[0157]** La concentración de dosis preferida ya sea para administración intravenosa, oral o inhalación está entre 100 a 2000 $\mu\text{moles/ml}$, y más preferible está entre 200 a 800 $\mu\text{moles/ml}$. También están los intervalos preferidos del péptido en el sustituto de leche materna o formulación de leche materna artificial o las composiciones farmacéuticas aquí descritas.
- 60 **[0158]** Los términos "profilaxis" o "tratamiento" se refieren al uso del péptido para evitar, inhibir o frenar los síntomas en una terapia antiangiogénica de cáncer, tumores y sus metastasis, esclerosis múltiple, mal de Sjögren, hemangioma cavernosa, tejido adiposo en obesidad, psoriasis, verrugas, dermatitis alérgica, cicatrices queloides, granulomas piogénicos, enfermedad de blisters, sarcoma Kaposi en pacientes con SIDA, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización coroidal, asma, pólipos nasales, rinitis, inflamación crónica de las vías aéreas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad periodontal, ascitis, adhesiones peritoneales, cirrosis hepática, endometriosis, quistes ováricos, hiperestimulación ovárica, artritis y sinovitis, formación osteófitas, 65 angiogenesis de la médula ósea inducida por VIH, nefropatía diabética temprana.

5 [0159] El término "agente activo" o "agente terapéutico" se refiere al uso de un péptido que puede evitar, inhibir o frenar los síntomas y/o el avance en una terapia antiangiogénica de cáncer, tumores y sus metastasis, esclerosis múltiple, mal de Sjögren, hemangioma cavernosa, tejido adiposo en obesidad, psoriasis, verrugas, dermatitis alérgica, cicatrices queloides, granulomas piogénicos, enfermedad de blisters, sarcoma Kaposi en pacientes con SIDA, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización coroidal, asma, pólipos nasales, rinitis, inflamación crónica de las vías aéreas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad periodontal, ascitis, adhesiones peritoneales, cirrosis hepática, endometriosis, quistes ováricos, hiperestimulación ovárica, artritis y sinovitis, formación osteófito, angiogenesis de la médula ósea inducida por VIH, nefropatía diabética temprana.

10 [0160] El término "efecto terapéutico" como se emplea aquí, se refiere al suministro efectivo de efectos de protección para evitar, inhibir o frenar los síntomas y/o el avance en una terapia antiangiogénica de cáncer, tumores y sus metastasis, esclerosis múltiple, mal de Sjögren, hemangioma cavernosa, tejido adiposo en obesidad, psoriasis, verrugas, dermatitis alérgica, cicatrices queloides, granulomas piogénicos, enfermedad de blisters, sarcoma Kaposi en pacientes con SIDA, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización coroidal, asma, pólipos nasales, rinitis, inflamación crónica de las vías aéreas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad periodontal, ascitis, adhesiones peritoneales, cirrosis hepática, endometriosis, quistes ováricos, hiperestimulación ovárica, artritis y sinovitis, formación osteófito, angiogenesis de la médula ósea inducida por VIH, nefropatía diabética temprana.

20 [0161] La expresión "una cantidad terapéuticamente efectiva" como se emplea aquí, significa una cantidad suficiente del péptido para producir un efecto terapéutico, como se definió con anterioridad, en un sujeto o paciente que requiere tratamiento.

25 [0162] Los términos "sujeto" o "paciente" como se emplean aquí, significan cualquier mamífero, incluyendo pero no limitado a seres humanos, incluyendo un paciente o sujeto humano al cual pueden administrarse las composiciones de la invención. El término mamífero incluye pacientes humanos y primates no humanos, así como animales experimentales tales como conejos, ratas y ratones y otros animales.

30 [0163] El péptido puede emplearse para la producción de una composición farmacéutica para una terapia antiangiogénica y la profilaxis y/o tratamiento en una terapia antiangiogénica de cáncer, tumores y sus metastasis, esclerosis múltiple, mal de Sjögren, hemangioma cavernosa, tejido adiposo en obesidad, psoriasis, verrugas, dermatitis alérgica, cicatrices queloides, granulomas piogénicos, enfermedad de blisters, sarcoma Kaposi en pacientes con SIDA, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización coroidal, asma, pólipos nasales, rinitis, inflamación crónica de las vías aéreas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad periodontal, ascitis, adhesiones peritoneales, cirrosis hepática, endometriosis, quistes ováricos, hiperestimulación ovárica, artritis y sinovitis, formación osteófito, angiogenesis de la médula ósea inducida por VIH, nefropatía diabética temprana en administración combinada con otro compuesto terapéutico. Como se emplea aquí, el término "administración combinada" de un compuesto, agente terapéutico o droga conocida con el péptido significa administración de la droga y el péptido al tiempo tal que tanto la droga conocida como el péptido tengan un efecto terapéutico. En algunos casos, éste efecto terapéutico será sinérgico. Ésta administración concomitante puede involucrar administración concurrente (es decir, al mismo tiempo) antes o subsecuente a la administración de la droga con respecto a la administración del péptido. Una persona con destreza ordinaria en la especialidad no tendrá dificultad para determinar la sincronización, secuencia y dosis de administración apropiadas para drogas particulares y el péptido.

45 **Definición de actividad de péptido**

[0164] Un péptido se considera que tiene actividad terapéutica si demuestra cualquiera de las siguientes actividades citadas en a) a g).

- 50 a) El péptido puede inhibir la actividad de una ruta biológica activa excesiva.
 b) El péptido puede inhibir la producción de cualquier molécula biológica producida en exceso.
 c) El péptido puede inhibir la actividad de una molécula biológica producida en exceso.
 d) El péptido puede incrementar la actividad de una ruta biológica de sub-actividad.
 55 e) El péptido puede incrementar la producción de una molécula biológica sub-producta.
 f) El péptido puede imitar la actividad de una molécula biológica sub-producta.
 g) El péptido puede evitar, inhibir o frenar los síntomas y/o progreso de cáncer, tumores y sus metastasis, esclerosis múltiple, mal de Sjögren, hemangioma cavernosa, tejido adiposo en obesidad, psoriasis, verrugas, dermatitis alérgica, cicatrices queloides, granulomas piogénicos, enfermedad de blisters, sarcoma Kaposi en pacientes con SIDA, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización coroidal, asma, pólipos nasales, rinitis, inflamación crónica de las vías aéreas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad periodontal, ascitis, adhesiones peritoneales, cirrosis hepática, endometriosis, quistes ováricos, hiperestimulación ovárica, artritis y sinovitis, formación osteófito, angiogenesis de la médula ósea inducida por VIH, nefropatía diabética temprana.

65 [0165] Como se emplea aquí "inhibición" se define como una reducción de la actividad o producción de una ruta biológica o actividad de molécula entre 10 a 100%. Más preferiblemente, la reducción de la actividad o producción

de una ruta biológica o actividad de molécula está entre 25 a 100%. Aún más preferible, la reducción de la actividad o producción de una ruta biológica o actividad de molécula está entre 50 a 100%.

5 **[0166]** Como se emplea aquí, "incremento" se define como un incremento o aumento de la actividad o producción de una ruta biológica o molécula entre 10 a 100%. Más preferiblemente, el incremento de la actividad o producción de una ruta biológica o actividad de molécula está entre 25 a 100%. Aún más preferible, el aumento de la actividad o producción de una ruta biológica o actividad de molécula, está entre 50 a 100%.

10 **[0167]** Como se emplea aquí, "imitar" se define como un aumento de la actividad de una ruta biológica dependiente de la molécula biológica sub-producida entre 10 a 100%. Más preferiblemente, el aumento de la actividad de la ruta biológica está entre 25 a 100%. Aún más preferiblemente, el aumento de la actividad de la ruta biológica está entre 50 a 100%.

15 **Péptido**

20 **[0168]** El péptido fue probado para la actividad como un agente terapéutico para la profilaxis y/o tratamiento de cáncer, tumores y sus metastasis, esclerosis múltiple, mal de Sjögren, hemangioma cavernosa, tejido adiposo en obesidad, psoriasis, verrugas, dermatitis alérgica, cicatrices queloides, granulomas piogénicos, enfermedad de blisters, sarcoma Kaposi en pacientes con SIDA, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización coroidal, asma, pólipos nasales, rinitis, inflamación crónica de las vías aéreas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad periodontal, ascitis, adhesiones peritoneales, cirrosis hepática, endometriosis, quistes ováricos, hiperestimulación ovárica, artritis y sinovitis, formación osteófito, angiogenesis de la médula ósea inducida por VIH, nefropatía diabética temprana: el péptido tiene la secuencia de aminoácidos:

25 Pro-His-Pro-Phe-His-Leu-Phe-Val-Tyr-OH (Inhibidor de Renina).

[0169] El término "Inhibidor de Renina" entre corchetes después de la secuencia de péptidos Pro-His-Pro-Phe-His-Leu-Phe-Val-Tyr-OH es una abreviación o sinónimo de dicho péptido.

30 **[0170]** La ventaja del péptido es que el péptido es menos tóxico en comparación con las drogas comúnmente empleadas para las ciertas indicaciones aquí mencionadas y que el péptido tiene menos efectos secundarios, puede emplearse para un tratamiento de largo plazo de ciertas enfermedades y puede administrarse fácilmente. Aún más, el péptido es selectivo para ciertos objetivos y bajo condiciones fisiológicas no se forman productos de degradación nocivos o tóxicos.

35 **[0171]** Como se emplea aquí, el término "péptido" también habrá de referirse a sales, forma desprotegida, forma acetilada del péptido, forma desacetilada del péptido e hidratos del péptido anteriormente mencionado.

40 **[0172]** Grupos protectores convenientes para grupos amino son el grupo benciloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo (BOC), formilo y acetilo o acilo. Grupos protectores convenientes para el grupo de ácido carboxílico son ésteres tales como bencil ésteres o t-butil ésteres.

45 **[0173]** En las secuencias péptido citadas "Ac" indica un grupo acetilado y "NH₂" indica un grupo amidado, "ciclo" indica un péptido cíclico y "D" indica un isómero D óptico. Grupo amino o grupo NH desacetilado se refiere al grupo amino libre (-HH₂).

TABLA 3:

Las siguientes abreviaturas se emplean para los aminoácidos comunes referidos aquí.

Abreviatura	Aminoácido
Ala	Alanina
Arg	Arginina
Asn	Asparagina
Asp	Ácido aspártico (Aspartato)
Cys	Cisteína
Gln	Glutamina
Glu	Ácido glutámico (Glutamato)
Gly	Glicina
His	Histidina
Ile	Isoleucina
Leu	Leucina
Lys	Lisina
Met	Metionina
Phe	Fenilalanina

(Continuación)

5	Pro	Prolina
	Pyl	Pirrolisina
	Ser	Serina
	Sec	Selenocisteína
	Thr	Treonina
	Trp	Triptofano
10	Tyr	Tirosina
	Val	Valina
	Asx	Ácido aspártico o Asparagina
	Glx	Glutamina o Ácido glutámico
	Xaa	Cualquier aminoácido
15	Xle	Leucina o Isoleucina

[0174] Algunos aminoácidos modificados se indican como sigue:

- "D-2-Nal" es 2-naftil-D-alanina,
- "SertBu" es t-butil serina,
- "Azagly" es aza glicina,
- "Me" es metilo,
- Met(O) es sulfóxido de metionina,
- "Pyr" y "pGlu" son ácido piroglutámico,
- "Tyr(SO₃H)" es tirosina sulfatada,
- "Tyr(Me)" es metiltirosina,
- "NHET" es etilamida.

EJEMPLOS

[0175] El péptido como se citó anteriormente se probó por actividad utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos 1 a 17. El péptido probado está comercialmente disponible.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1:

Experimentos VIH-1

[0176] Células CEM-SS se pasaron en matraces T-75 antes de uso en el ensayo antiviral. El día precedente al ensayo, las células se dividieron 1:2 para asegurar que estuvieron en una fase de crecimiento exponencial al tiempo de infección. Se realizó cuantificación de viabilidad celular total utilizando un hemacitómetro y exclusión de azul triptano. La viabilidad celular fue mayor que 95% para las células a utilizarse en el ensayo. Las células se resuspendieron a 5×10^4 células/ml en medio de cultivo de tejido y agregaron a las placas de microtitulación que contienen péptido en un volumen de 50 microlitros.

[0177] El virus empleado fue el virus VIH-1_{IIIB} de cepa linfocitotrópica, se obtuvo del Programa de Reagentes de Referencia e Investigación sobre el SIDA del Servicio de Salud Pública (NIH AIDS Research and Reference Reagent Program) y se desarrolló en células CEM-SS para la producción de acumulados de virus de inventario. Para cada ensayo, una alícuota pretitulada o pre-valorada del virus se retiró del congelador (-80°C) y dejó que descongelara lentamente a temperatura ambiente en un gabinete de seguridad biológica. El virus fue de nuevo suspendido y diluido en medio de cultivo de tejido, de manera tal que la cantidad de virus agregada a cada pozo en un volumen de 50 microlitros, fue la cantidad determinada para dar entre 85% a 95% de exterminio celular después de 6 días posteriores a infección. Cálculos de TCID₅₀ por titulación de punto extremo en células CEM-SS, indicaron que la multiplicidad de infección fue aproximadamente 0.01. Se emplearon AZT (inhibidor de transcriptasa inversa nucleósido (NRTI = Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)) e indinavir (inhibidor de proteasa (PI = Protease Inhibitor)) como compuestos antivirales de control positivo.

Formación de placas

[0178] Cada placa contiene pozos para control de células (sólo células), pozos para control de virus (células más virus), pozos de citotoxicidad de droga (células más péptido solamente), pozos para control colorimétrico de péptido (sólo péptido) así como pozos experimentales (péptido - 10 microgramos por ml - más células más virus). Las muestras se evaluaron para eficacia antiviral con mediciones en triplicado y con mediciones en duplicado para determinar la citotoxicidad celular, si es detectable.

[0179] Al terminar el ensayo, las placas se tiñeron con el colorante basado en tetrazolio soluble MTS (CellTiter 96 Reagent, Promega), para determinar la viabilidad celular y cuantificar la toxicidad del péptido. MTS se metaboliza por enzimas mitocondriales de células metabólicamente activas para dar un producto de formazán soluble,

5 permitiendo el análisis cuantitativo rápido de viabilidad celular y citotoxicidad de péptido. Este reactivo es una solución sencilla, estable, que no requiere preparación antes de uso. Al terminar el ensayo, 20-50 microlitros de reactivo MTS se agregan por pozo y las placas de microtitulación se incubaron por 5 horas a 37°C y CO₂ al 5% para estimar la viabilidad celular. Selladores de placa adhesiva se emplearon en lugar de tapas, las placas selladas se invirtieron varias veces para mezclar el producto de formazán soluble y la placa se leyó espectrofotométricamente a

10 El desempeño de ensayo total fue válido con base en el juicio de los compuestos de control positivo AZT e indinavir que exhiben los niveles esperados de actividad antiviral. Observación macroscópica de las células en cada pozo de la placa de microtitulación confirmó los resultados de citotoxicidad que se obtienen después de tinción de las células con el colorante metabólico MTS.

[0180] Resultados de experimentos con VIH:

Compuesto	% de reducción de CPE en células CEM-SS infectadas con VIH-1	% de viabilidad celular
Inhibidor de Renina	0.0	100
AZT (control positivo)	99	97
Indinavir (control positivo)	100	93

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Sistema de Ensayo Experimental HVB

30 [0181] HepG2-2.2.15 es una línea celular estable que contiene el genoma de cepa ayw del virus de hepatitis B (VHB) (ATCC Cat. Número CRL-11997). Compuestos antivirales que bloquean cualquier etapa posterior de replicación viral tal como transcripción, traducción, encapsidación de pregenoma, transcripción inversa, ensamblado y liberación de partículas, pueden ser identificados y caracterizados utilizando esta línea celular. En este ensayo, un compuesto activo reducirá la producción de VHB secretado de células, medido al utilizar ensayo PCR cuantitativo en tiempo real (TaqMan) para medir en forma directa y precisa las copias de ADN del VHB. El análisis de estos datos permite calcular:

- * Actividad antiviral
- * Citotoxicidad de compuesto

40 [0182] Células HepG2-2.2.15 se revistieron en placas de microtitulación de 96 pozos. Después de 16-24 horas, la mono capa confluyente en células HepG2-2.2.15 se lavó y el medio se reemplazó con medio completo que contiene el péptido de prueba – 10 microgramos por ml – en duplicado. Lamivudina (3TC) se empleó como el control positivo, mientras que medio solo se agregó a las células como un control negativo (control de virus). Tres días después, el medio de cultivo se reemplazó con medio fresco que contiene el péptido. Seis días después de la administración inicial del péptido, los sobrenadantes de cultivo celular se recolectan, tratan con pronasa y ADNasa y después utilizan en un ensayo TaqMan PCR cuantitativo de tiempo real. El ADN del VHB amplificado por PCR se detectó en tiempo real al supervisar aumentos en señales de fluorescencia que resultan de la degradación exonucleolítica de una molécula sonda fluorescente neutralizada o apagada que hibridiza al ADN del VHB amplificado. Por cada amplificación PCR, se generó simultáneamente una curva estándar utilizando diluciones de ADN del VHB purificado. Actividad antiviral se calcula de la reducción en niveles de ADN del VHB (por ciento de control de virus). Un ensayo de absorción del colorante novedoso se empleó para medir la viabilidad celular, que se utiliza para calcular la toxicidad (por ciento de control celular).

Resultados de experimentos VHB:

Compuesto	% de inhibición de replicación VHB en células HEP G2	% de viabilidad celular
Inhibidor de Renina	0.0	94.7
3TC (control positivo)	92.0	95.8

EJEMPLO DE REFERENCIA 3:**Sistema de Ensayo Experimental HCMV**

5 **[0183]** Se obtuvieron células MRC-5 (fibroblastos de pulmón embrional humano) de la Colección de Cultivo Tipo Americano (ATCC CCL-171; Rockville, Maryland) y crecidas en el Medio Esencial Mínimo de Eagle con BSS de Earle (EMEM) complementado con 10% de suero bovino fetal (FBS), 0.1 mM de aminoácidos no esenciales, 1.0 mM de piruvato de sodio, 2.0 mM de L-Glutamina, 100 unidades/ml de Pencillinand, 100 microgramos/ml de Streptomina. Las células se separaron dos veces a la semana 1:2.

10 **[0184]** La cepa AD169 de HCMV se obtuvo de la ATCC (ATCC VR-538. Se prepararon reservas de virus infectando 80% de las células MRC-5 confluentes en una multiplicidad mínima de infección en medio de crecimiento MRC-5 que contenía 2% de FBS. Las monocapas fueron incubadas a 37°C, 5% de CO₂ hasta 90%-95% de efecto citopático viral (CPE) se observó (10-13 días). Luego se recolectó el medio de cultivo de las células, se centrifugó a baja velocidad para eliminar los desechos celulares, se porcionó en volúmenes de 1ml y almacenó a -80°C como virus de reserva. Se sembraron células MRC-5 en 75,000 células/pozo en 24 placas de pozo utilizando el medio de crecimiento MRC-5. Las placas fueron incubadas durante la noche a 37°C, 5% de CO₂. Al día siguiente, se removió el medio y se agregaron 100 unidades formadoras de placa (pfu) de HCMV a los pozos. Se dejó que el virus se absorbiera en las células durante 1 hora a 37°C, 5% de CO₂. El péptido se diluyó -10 microgramos por ml- en un medio de ensayo que contenía 0.5% de Metilcelulosa. Después del periodo de incubación, se agregó 1 ml de cada solución de péptido a los pozos sin aspirar los inóculos del virus. Las placas fueron incubadas durante 7 a 10 días para permitir la formación de placa. Se usó ganciclovir como control positivo. Los cultivos fueron examinados microscópicamente y se notaron toxicidades. El medio fue aspirado de los pozos y se fijaron y tiñeron las células utilizando 20% de metanol que contenía Cristal Violeta, seguido de la enumeración de placas mediante inspección microscópica.

25 Para la prueba de citotoxicidad, se sembraron células MRC-5 a 2,500 células/pozo en 96 placas de pozo utilizando el medio de crecimiento. Las placas fueron incubadas durante la noche a 37°C, 5% de CO₂. Al siguiente día, se agregó el péptido y se probó en duplicados. Después de un periodo de 6 días de incubación, se midió la viabilidad celular utilizando una Solución CellTiter 96 (Promega). Las placas fueron incubadas durante 4 horas adicionales a 37°C. Se usaron selladores de placa adhesivos en lugar de tapas, las placas selladas se invirtieron varias veces para mezclar el producto de formazan soluble y la placa se leyó espectrofotometricamente a 490/560 nm con un lector de placa de Dispositivos Moleculares Vmax.

30 Todo el desarrollo del ensayo fue válido con base en el juicio del Ganciclovir del compuesto de control positivo que exhibió los niveles esperados de actividad antiviral. La observación macroscópica de las células en cada pozo de la placa de microtítulo confirmó los resultados de citotoxicidad obtenidos con el tinte subsiguiente de las células con el tinte metabólico MTS.

35 Resultados del ensayo de HCMV:

40 **[0185]**

Compuesto	% de reducción de placa	% de viabilidad celular
Inhibidor de Renina	0.0	100
Ganciclovir (control positivo)	100	100

50 **EJEMPLO DE REFERENCIA 4:**

Ensayo de *Staphylococcus Aureus* resistente a meticilina (MRSA = Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*)

55 **[0186]** El ensayo antibacteriano se realizó utilizando placas de microtitulación de 96 pozos de fondo en U, claras. Caldo Mueller-Hinton (MHB = Mueller-Hinton Broth) ajustado por cationes, se empleó para probar MRSA. El péptido (0.1 ml de cada uno – 10 microgramos por ml) se surte en pozos en duplicado. Después se inocularon los pozos con 5×10^5 CFU/mL de MRSA en 0.1 ml en volumen. Para propósitos de control, cada placa incluyó 4 pozos que contienen medio sin inóculo bacteriano y 4 pozos que contienen medio con inóculo pero sin péptido. Las placas se incubaron por 12 horas a 37°C y leyeron visualmente 18-24 horas posterior a incubación. El control de crecimiento de MRSA se examina primero para determinar lo adecuado de las preparaciones de medio y las condiciones de crecimiento. Crecimiento aceptable se define como un botón con ancho de 2mm de células en el fondo de cada pozo de muestra, u obvia turbidez en el sobrenadante de cultivo. Los pozos de prueba se examinaron y calificaron como positivo/negativo para actividad. Una calificación positiva para actividad se basa en inhibición completa de crecimiento macroscópico del MRSA de prueba.

Resultados del ensayo MRSA:

5

Compuesto	% de inhibición
Inhibidor de Renina	0.0

10 EJEMPLO DE REFERENCIA 5:

Ensayo de *Pseudomonas aeruginosa*

15

[0187] El ensayo antibacteriano se realizó utilizando placas de microtitulación de 96 pozos de fondo U claras. Caldo Mueller-Hinton (MHB = Mueller-Hinton Broth) ajustado por cationes, se empleó para probar *Pseudomonas aeruginosa*. El péptido (0.1 ml de cada uno – 10 microgramos por ml) se surte en pozos en duplicado. Después, los pozos se inoculan con 5×10^5 CFU/mL de *Pseudomonas aeruginosa* en 0.1 ml de volumen. Para propósitos de control, cada placa incluyó 4 pozos que contienen medio sin inóculo bacteriano y 4 pozos que contienen medio con inóculo pero sin péptido. Las placas se incubaron por 12 horas a 37°C y leyeron visualmente 18-24 horas post incubación. El control de crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* se examinó primero para determinar lo adecuado de las preparaciones de medio y las condiciones de crecimiento. Crecimiento aceptable se define como un botón con ancho de ≥ 2 mm de células al fondo de cada pozo de muestra, o evidente turbidez en el sobrenadante de cultivo. Pozos de prueba se examinaron y calificaron como positivo/negativo para actividad. Una calificación positiva para actividad se basa en inhibición completa de crecimiento macroscópico de *Pseudomonas aeruginosa* de prueba.

20

25

[0188] Resultados del ensayo de *Pseudomonas aeruginosa*:

30

Compuesto	% de inhibición
Inhibidor de Renina	0.0

35 EJEMPLO DE REFERENCIA 6:

Ensayo de *Streptococcus pneumoniae*

40

[0189] El ensayo antibacteriano se realizó utilizando placas de microtitulación de 96 pozos con fondo de U claras. Caldo Mueller-Hinton (MHB = Mueller-Hinton Broth) ajustado por cationes se empleó para probar *streptococcus pneumoniae*. El péptido (0.1 ml de cada uno – 10 microgramos por ml) se surte en pozos en duplicado. Después, los pozos se inocularon con 5×10^5 CFU/mL de *streptococcus pneumoniae* en un volumen de 0.1 ml. Para propósitos de control, cada placa incluyó 4 pozos que contienen medio sin inóculo bacteriano y 4 pozos que contienen medio con inóculo pero sin péptido. Las placas se incubaron por 12 horas a 37°C y leyeron visualmente 18-24 horas posteriores a incubación. El control de crecimiento de *Streptococcus pneumoniae* se examina primero para determinar lo adecuado de las preparaciones de medio y condiciones de crecimiento. Crecimiento aceptable se define como un botón con ancho de ≥ 2 mm de células al fondo de cada pozo de muestra, o evidente turbidez en el sobrenadante de cultivo. Los pozos de prueba se examinaron y calificaron como positivo/negativo para actividad. Una calificación positiva para actividad se basa en inhibición completa de crecimiento macroscópico del *Streptococcus pneumoniae* de prueba.

45

50

[0190] Resultados del ensayo *Streptococcus pneumoniae*

55

Compuesto	% de inhibición
Inhibidor de Renina	0.0

60

EJEMPLO DE REFERENCIA 7:

Ensayo de *Mycobacterium tuberculosis*

65

[0191] El ensayo antibacteriano se realiza utilizando placas de microtitulación de 96 pozos con fondo de U claras. Medio de ensayo Middlebrook 7H12 se emplea para probar *Mycobacterium tuberculosis* resistente a droga. El

péptido (0.1 ml de cada uno – 10 microgramos por ml) se surte en pozos en duplicado. Después, los pozos se inoculan con 5×10^5 CFU/mL de *Mycobacterium tuberculosis* en un volumen de 0.1 ml. Para propósitos de control, cada placa incluyó 4 pozos que contienen medio sin inóculo bacteriano y 4 pozos que contienen medio con inóculo pero sin péptido. Las placas se incubaron por siete días a 37°C y leyeron visualmente después. El control de crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* se examina primero para determinar lo adecuado de preparaciones de medio y condiciones de crecimiento. Un crecimiento aceptable se define como un botón con anchos de 2 mm de células al fondo de cada pozo de muestra, o turbiedad evidente en el sobrenadante de cultivo. Pozos de prueba se examinaron y calificaron como positivo/negativo para actividad. Una calificación positiva para actividad se basa en inhibición completa de crecimiento macroscópico del *Mycobacterium tuberculosis* de prueba. *Mycobacterium tuberculosis* resistente a droga que se empleó en el ensayo es resistente contra los siguientes medicamentos: ácido para-aminosalicílico (PAS = Para-Aminosalicylic Acid), estreptomina y isoniazid (INH)

Resultados del ensayo de *Mycobacterium tuberculosis*

Compuesto	% de inhibición
Inhibidor de Renina	0.0

EJEMPLO DE REFERENCIA 8:

Ensayo de ciclo celular

[0192] Células A549 humanas (células epiteliales basales alveolares humanas carcinómicas) se utilizaron y los experimentos que emplean el ensayo de ciclo celular de yoduro de propidio. El ciclo de células eucariótico es una serie de eventos que se lleva a cabo en una célula que lleva a su replicación.

La regulación del ciclo celular involucra etapas cruciales para la célula, incluyendo detección y reparación de daño genético, y sin suministro de diversas verificaciones para evitar división celular descontrolada. los eventos moleculares que controlan el ciclo celular son ordenados y direccionales; esto es, cada proceso ocurre en una forma secuencial.

El ciclo celular consiste de cuatro fases distintas: fase g_1 , fase s, fase g_2 (conocidas colectivamente como interfase) y fase m. la fase m por sí misma está compuesta por dos procesos acoplados cercanamente: mitosis, en donde los cromosomas de la célula se dividen entre las dos células hijas y citoquinesis, en donde el citoplasma de las células se divide formando células distintas. la activación de cada fase depende del propio progreso y terminación de la previa. células que temporalmente o en forma reversible han dejado de dividirse se dice que han entrado en un estado de reposo denominado fase g_0 . la fase m relativamente breve consiste de división nuclear y división citoplásmica. la primer fase dentro de interfase, del fin de la fase m previa hasta el inicio de la síntesis de adn, se denomina g_1 (g indica espacio o crecimiento, por su inicial en inglés "gap" o "growth"). durante esta fase, las actividades biosintéticas de la célula se reanudan a una alta velocidad. ésta fase está marcada por síntesis de diversas enzimas que se requieren en la fase s, primordialmente aquellas requeridas para replicación de adn. la siguiente fase s empieza cuando se inicia la síntesis de adn; cuando está completa, todos los cromosomas se han replicado. la célula entra entonces a la fase g_2 , que dura hasta que la célula entra a mitosis. ocurre significante síntesis de proteína durante ésta fase, primordialmente que involucra la producción de microtúbulos, que se requieren durante el proceso de mitosis. la inhibición de síntesis de proteína durante la fase g_2 evita que la célula se someta a mitosis.

Desregulación de los componentes de ciclo celular puede llevar a formación de tumor.

[0193] El yoduro de propidio es un agente de intercalado y una molécula fluorescente que puede emplearse para teñir ADN. Las células se incubaron por 24 horas con el péptido de prueba - 10 microgramos por ml – o se dejan sin tratar. Después de que esas células se tripsinizaron, suspenden en medio + FCS al 10%, centrifugan (1000 rpm, 5 min) y el precipitado celular se resuspende en PBS (1 ml). Las células se transfirieron por pipeta en 2.5 ml de EtOH absoluto (concentración final aproximada de 70%) e incuban en hielo por 15 minutos. Posteriormente, las células se precipitaron a 1500 rpm por 5 minutos y resuspendieron en solución de yoduro de propidio en PBS. Después de incubación por 40 min a 37 grados C, las células se analizan en FACS.

Resultados del ensayo de ciclo celular:

Compuesto	Análisis de ciclo celular		
	G0/G1	S	G2/M
Inhibidor de Renina	57.2	33.2	9.5

EJEMPLO DE REFERENCIA 9:**Ensayo de proliferación de células T**

5 **[0194]** Células Mononucleares de Sangre Periférica Humana (PBMC = Human Peripheral Blood Mononuclear Cells) se obtuvieron de donadores humanos normales. La proliferación de células T se induce al estimular las células con fitohemaglutinina mitógeno de célula T (PHA = phytohemagglutinin), ya sea en la ausencia (control de proliferación positivo), o en la presencia del péptido de prueba - 10 microgramos por ml – para examinar sus efectos en la respuesta de proliferación de células T. 10⁵/pozo de PBMC se revisten en placas de mitrotitulación de 96-pozos y ensayan en duplicado con el péptido. Se incubaron cultivos celulares a 37 grados C por 3 días en una incubadora de CO₂ al 5% y posteriormente se pulsaron con 1 microCi/pozo ³H-timidina por 12 horas adicionales de cultivo. Al final del tiempo de incubación, las placas se cosecharon y las células contaron por centelleo de líquido por la incorporación de ³H-timidina como una medida de proliferación de célula T.

10 Resultados del ensayo de proliferación de células T:

15

Compuesto	% de control inducido por PHA
Inhibidor de Renina	96.4

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 10:**Ensayo de proliferación celular B**

25 **[0195]** Células Mononucleares de Sangre Periférica Humana (PBMC) se obtuvieron de donadores humanos normales. La proliferación de células B se induce por estímulo de las células con el mitógeno de célula B Staphylococcus aureus Cowans I (SAC) más Interleucina-2, ya sea en la ausencia (control de proliferación positivo), o en la presencia del péptido de prueba - 10 microgramos por ml – para examinar sus efectos en la respuesta de células B. 10⁵/pozo de PBMC se revisten en placas de microtitulación de 96-pozos y ensayan en duplicado con el péptido. Cultivos celulares se incubaron a 37 grados C por 3 días en una incubadora de CO₂ al 5% y posteriormente se pulsaron con 1 microCi/pozo de ³H-timidina por 12 horas adicionales de cultivo. Al final del tiempo de incubación, las placas se cosecharon y las células se contaron por centelleo de líquido por la incorporación de ³H-timidina como una medida de proliferación de células B.

30 Resultados del ensayo de proliferación de células B:

35

Compuesto	% de control inducido por SAC/IL2
Inhibidor de Renina	106.2

40

EJEMPLO DE REFERENCIA 11:**Ensayo de fagocitosis**

50 **[0196]** Células RAW 264.7 (línea celular de macrófago monocito leucémico de ratón) se obtuvieron de ATCC y desarrollaron en medio RPMI 1640 que contiene FBS al 10%. Las células se incubaron en tubos de 12x75 mm a 37 grados C con péptido de ensayo - 10 microgramos por ml – por 30 minutos, antes de agregar bacterias de *Escherichia coli* etiquetadas con Fluoresceína como el agente a ingerir. Después de que las células se incubaron por 60 minutos adicionales a 37 grados C y dejó que ingirieran la bacteria *Escherichia coli* etiquetada con fluoresceína, las células se fijaron con paraformaldehído al 1%. Las muestras después se analizaron por citometría de flujo para determinar la cantidad de fagocitosis como una función de brillantez (entre mayor sea la actividad fagocítica, es más fluorescente la población de macrófagos). Se reportan datos como % positivo y la intensidad de fluorescencia promedio (MFI = Mean Fluorescence Intensity) de células teñidas en forma positiva.

55 Resultados de ensayo de fagocitosis:

60

Compuesto	% de control de fagocitosis
Inhibidor de Renina	102.9

65

EJEMPLO DE REFERENCIA 12:**Ensayo de inducción de apoptosis**

5 [0197] Células A549 humanas (células epiteliales basales alveolares humanas carcinómicas) se utilizaron en el experimento empleando el ensayo de apoptosis de Annexina-5. Annexina-5 es un miembro de una familia de proteínas altamente conservada que liga fosfolípidos ácidos en una forma dependiente de calcio. La Annexina-5 posee una alta afinidad de fosfatidilserina. La fosfatidilserina es traslocada desde el lado interior de la membrana de plasma a la capa exterior cuando las células se someten a muerte por apoptosis o necrosis celular celular, y sirve como una señal por la cual la célula destinada para muerte se reconoce por fagocitos. El péptido de prueba - 10 microgramos por ml – se expone por 24 horas a las células A549 antes de analizarse por signos de apoptosis. Resultados de ensayo de inducción de apoptosis:

Compuesto	% de inducción
Inhibidor de Renina	0.7

EJEMPLO DE REFERENCIA 13:**Ensayo de prevención de apoptosis**

25 [0198] Células A549 humanas (células epiteliales basales alveolares humanas carcinómicas) se utilizaron en los experimentos empleando el ensayo de apoptosis de Annexina-5. Annexina-5 es un miembro de una familia de proteínas altamente conservada que liga fosfolípidos ácidos en una forma dependiente de calcio. Annexina-5 posee una alta afinidad por fosfatidilserina. Fosfatidilserina se trasloca del lado interior de la membrana de plasma a la capa exterior cuando las células se someten a muerte por Apoptosis o necrosis celular y sirve como una señal con la cual la célula destinada para muerte se reconoce por fagocitos. Células A549 se pretratan por 30 min con el péptido de prueba - 10 microgramos por ml – seguido por exposición a la C2 ceramida. La ceramida media la apoptosis celular a través de la activación de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK = Mitogen Activating Protein Kinase) y la cinasa activada por tensión (JNK/SAPK). C2 ceramida es un análogo soluble de membrana sintético de ceramida. Resultados del ensayo de prevención de apoptosis:

Compuesto	% de prevención de apoptosis inducida por ceramida
Inhibidor de Renina	0.0

EJEMPLO DE REFERENCIA 14:**Ensayo de perfilado de citoquina Th1/Th2**

50 [0199] Los ratones Balb/c (originados en 1923, es una cepa popular y se utilizan en muchas disciplinas de investigación diferentes. También se clasifican como generados de la producción de 20 o más acoplamientos sucesivos hermano-hermana, los ratones Balb/c son albinos y de tamaño pequeño) fueron inmunizados los Días 1, 15 y 29 con Ovalbúmina (Ovalbúmina es la proteína principal que se encuentra en la clara de huevo, comúnmente empleada para estimular una reacción inmunológica en animales de prueba) en PBS (5 microgramos/inyección). El día 50, los bazo de los ratones se recolectaron (3 semanas después del último refuerzo con Ovalbúmina). Las células se cultivaron (2×10^5 /pozo en triplicado) e incubaron con medio de cultivo o péptido de prueba - 10 microgramos por ml – por 30 min. Posteriormente, se agrega Ovalbúmina adicional a las células a 10 microgramos/ml para reestimulación *in vitro* de las células. 72 horas después, sobrenadantes celulares se recolectan y ensayan utilizando el Equipo Becton Dickinson Mouse Th1/Th2 Cytokine CBA. Este equipo puede emplearse para medición de niveles de proteínas de Interleucina-2 (IL-2), Interleucina-4 (IL-4), Interleucina-5 (IL-5), Interferona- γ (IFN- γ) y Factor de Necrosis de Tumor- α (TNF- α) en una sola muestra. El desempeño del equipo se ha optimizado para análisis de concentraciones fisiológicamente relevantes (niveles de pg/ml) de proteínas de citocina específicas en sobrenadantes de cultivo de tejido y muestras de suero. Resultados del ensayo de Th1/Th2 Citocina:

65

5	Compuesto	Células de bazo TNF-a ; respuesta TH1 (% de control)	Células de bazo IFNγ ; respues-ta TH1 (% de control)	Células de bazo IL-2 (% de control)	Células de bazo IL-4 ; respuesta TH2 (% de control)	Células de bazo IL-5 ; respuesta TH2 (% de control)
10	Inhibidor de Renina	111.8	76.6	70.7	113.5	57.6

EJEMPLO DE REFERENCIA 15:

Ensayo de producción de TNF alfa

[0200] Células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) se obtienen de donadores humanos normales. Los macrófagos se prepararon por adherencia de PBMC a las paredes de plástico de las placas. Después de 8 días en cultivo en la presencia de factor de estímulo de colonia de macrófagos humanos recombinantes a 2ng/ml, diferentes macrófagos fueron preincubados con el péptido de prueba - 10 microgramos por ml – por 30 minutos, seguido por estímulos dentro del pozo por adición de lipopolisacárido a una concentración final de 200 ng/ml. Macrófagos no estimulados sirvieron como un control de fondo negativo. Después de incubación durante la noche, los sobrenadantes de control y los cultivos estimulados con LPS se recolectaron y ensayaron para producción de TNF alfa empleando un ELISA específico de TNF alfa. Resultados del ensayo de TNF alfa:

Compuesto	% de inducción de LPS
Inhibidor de Renina	117.8

EJEMPLO 16:

Ensayo de migración de células endoteliales

[0201] La migración de células endoteliales es un pre-requisito para el proceso de neo-vascularización o angiogénesis que es crucial para el reclutamiento en sitio de formación de vasos sanguíneos. Se sembraron células endoteliales humanas (HUVEC) primarias en cámaras de inserto con tamaño de poro de 3 micrómetros de placa de múltiples trans-pozos por 6 horas a 37 grados C en Medio Basal Celular Endotelial (EBM = Endothelial Cell Basal Medium) suplementado con albúmina de suero bovino 0.1%. Posteriormente, la concentración designada de péptido de prueba - 10 microgramos por ml – se agrega en pozos duplicados. Los endotelios se dejan migrar por 22 horas a 37 grados C, después las células migradas se fijan y tiñen con colorante Hoechst 33342. Imágenes de 3 campos por insertos se toman y el número de células migradas por campo, se cuantifican utilizando el programa ImageProPlus. Los datos se analizaron para el número promedio de células migradas y desviación estándar de seis puntos de datos para cada condición de tratamiento. El péptido de prueba activo contra migración HUVEC se determina con base en 50% de inhibición de células migradas en comparación con el control. Valores p estadísticos se calculan utilizando la prueba T de Student. Resultados del ensayo de migración celular endotelial:

Compuesto	% de inhibición de migración
Inhibidor de Renina	33

EJEMPLO 17:

Ensayo de formación de tubo endotelial

[0202] El ensayo de formación de tubo endotelial se basa en la capacidad de células endoteliales para formar estructuras tubulares tipo capilar tri-dimensionales, cuando se cultivan en un gel de extracto de membrana basal. El ensayo de formación de tubo endotelial representa un modelo poderoso para estudiar la inhibición e inducción de angiogenesis. HUVEC pre-etiquetado con Calceína AM se siembran en una placa de cultivo de 96-pozos revestida con matriz extracelular (Chemicon international Cat. ECM625) y trata con péptido de prueba - 10 microgramos por ml – en medio de crecimiento completo. Control positivo fue solo el vehículo. Se dejó que las células endoteliales formaran tubos por 20 horas y después examinaron bajo un microscopio fluorescente invertido. Pozos duplicados para cada tratamiento se fotografiaron y cuantitativamente analizaron para una longitud de túbulo promedio utilizando el programa para análisis de imagen ImageProPlus. Los datos en crudo se expresaron como longitudes de túbulo promedio en píxeles ± de desviación estándar. Valores p estadísticos se calcularon utilizando la prueba t de Student.

Resultados del ensayo de formación de tubo endotelial:

Compuesto	% de inhibición de formación de tubo
Inhibidor de Renina	27

EJEMPLO 18

Formulación de leche materna

[0203] Métodos para preparar formulaciones de leche materna o artificial o sustitutos de leche materna, se describen en WO03043429, US5962062, WO0030461, EP0527283, EP0832565

A continuación se proporciona un ejemplo de una formulación de leche materna o artificial o sustituto de leche materna, mientras que también las otras formulaciones descritas en las referencias anteriormente mencionadas, pueden emplearse.

[0204] El sustituto de leche contiene en peso, aproximadamente 15% de sólidos de leche descremada, aproximadamente 75% de agua desmineralizada, aproximadamente 9% de aceite de soya, aproximadamente 0.02% de carragenatos, 0.2% de lecitina y aproximadamente 0.2% de hidrógenofosfato disodio.

[0205] En una primera etapa, el medio acuoso solubilizante se produce, comprende en peso aproximadamente 75% de agua, aproximadamente 0.02% de carragenato y aproximadamente 0.2% de hidrógenofosfato disodido.

El polvo de leche descremada se agrega a la solución por 10 minutos a 60 grados C y disuelve en el líquido. Después se agregan aceite de soya y lecitina a la composición de sustituto de leche a 60 grados C. La composición de leche se deja que repose por 30 minutos a 55 grados C. Después de pasteurización, el péptido se agrega en forma de líquido o polvo en una cantidad tal que la composición de leche obtenida comprende una cantidad de 5-50 microgramos, de preferencia 10-40 microgramos por 100 ml de composición de leche.

EJEMPLO 19

[0206]

Formulación de gel

- 0.5 g de péptido
- 1.6 g de isopropanol
- 1.0 g de glicerol
- 1.6 g de copolímero de polioxietileno-polioxi-propileno 12500 (Pluronic F127)
- 5.3.g de agua

se mezclan por 10 minutos y después calientan a 85 grados C bajo agitación continua por 15 minutos. La solución se enfría a temperatura ambiente bajo agitación. Durante la fase de enfriamiento, la solución empieza a gelificar a una temperatura de aproximadamente 45 grados C para formar un gel claro. El gel contiene 5% del péptido para uso médico.

EJEMPLO 20

[0207]

5

Formulación de loción

0.5 g de péptido

1.9 g de isopropanol

1.0 g de dimetilisorbida

10

1.0 g de copolímero de polioxietilen-polioxipropileno

12500 (Pluronic F127)

5.6 g de agua

se agitan y calientan a 50 grados C, hasta que se ha formado una solución clara. Entonces, la composición se enfría a temperatura ambiente bajo agitación. La loción contiene 5% del péptido para uso médico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso del péptido Pro-His-Pro-Phe-His-Leu-Phe-Val-Tyr-OH para la fabricación de una composición farmacéutica para una terapia antiangiogénica para el tratamiento y/o profilaxis de cáncer, tumores y sus metastasis, esclerosis múltiple, mal de Sjögren, hemangioma cavernosa, tejido adiposo en obesidad, psoriasis, verrugas, dermatitis alérgica, cicatrices queloides, granulomas piogénicos, enfermedad de blisters, sarcoma Kaposi en pacientes con SIDA, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, neovascularización coroidal, asma, pólipos nasales, rinitis, inflamación crónica de las vías aéreas, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad periodontal, ascitis, adhesiones peritoneales, cirrosis hepática, endometriosis, quistes ováricos, hiperestimulación ovárica, artritis y sinovitis, formación osteófito, angiogenesis de la médula ósea inducida por VIH, nefropatía diabética temprana.
- 10 2. Uso del péptido de conformidad con la reivindicación 1, en que la composición farmacéutica es una formulación para administración oral a recién nacidos, niños pequeños que empiezan a andar y/o infantes.
- 15 3. Uso del péptido de conformidad con la reivindicación 1, en que la composición farmacéutica es una formulación formulación liofilizada o una formulación líquida tamponada.
4. Uso del péptido de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 3, en que la composición farmacéutica es para administración intravenosa, administración oral o para administración por inhalación.