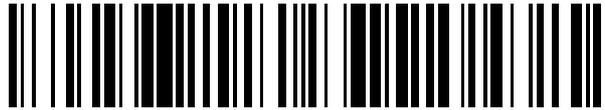


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 690**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2007 E 07714417 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2006680**

54 Título: **Indicador de carga biológica y método de medida de la carga biológica**

30 Prioridad:

17.02.2006 JP 2006041633

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

09.07.2014

73 Titular/es:

**SEKIYAMA, ATSUO (100.0%)
32-1, ESAKA-CHO 4-CHOME
SUITA-SHI, OSAKA 5640063, JP**

72 Inventor/es:

SEKIYAMA, ATSUO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 474 690 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

Indicador de carga biológica y método de medida de la carga biológica

Campo Técnico

- 5 La presente invención se refiere a indicadores de carga biológica y métodos para medir cargas biológicas. Específicamente, la presente invención se refiere al campo técnico para evaluar objetivamente cargas biológicas tales como estrés y fatiga por métodos de biología molecular.

Antecedentes de la Técnica

- 10 El estrés mental y/o el estrés físico afectan a los mecanismos de defensa del hospedador que incluyen los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico (véanse las referencias no de patente 1 y 2). Diversas citocinas (tales como IL-1 β , IL-6, y TNF- α) están reguladas en sentido creciente por estrés (véanse las referencias no de patente 1 y 3). Esto sugiere que las citocinas están involucradas probablemente en interferencias con la defensa del hospedador (véase la Referencia no de patente 4). Sin embargo, el mecanismo molecular de la inducción de las citocinas reductoras de la defensa del hospedador por el estrés no se conoce por completo.

- 15 La interleuquina-18 (IL-18) es una citocina que fue descubierta como factor inductor del interferón- γ (INF- γ) (véase la Referencia no de patente 5, y la referencia de patente 1). IL-18 tiene diversas actividades biológicas tales como inducción del ligando Fas, elevación de la actividad citolítica de las células T (véase la Referencia no de patente 6), y la producción de IL-4 e IL-13 (véase la Referencia no de patente 7). IL-18 activa el receptor tipo peaje 2 (véase la Referencia no de patente 9) y la proteína de diferenciación mieloide (Myd)-88 (véase la Referencia no de patente 10). Estas activaciones son necesarias para la inducción de IL-6 (véase la Referencia no de patente 11). Por tanto, IL-18 está implicada en la producción de ambas citocinas Th1 y Th2 (véase la Referencia no de patente 12).

- 20 IL-18 se produce como una proteína precursora de 24 kD que es procesada a una forma activa madura de 18 kD por una enzima convertidora de IL-1 β (ICE, denominada también caspasa-1) (véase la Referencia no de patente 13). La caspasa-1 es inducida como una proteína precursora inactiva procaspasa-1 que es activada por la caspasa-11 (véase la Referencia no de patente 14). Se ha informado que la expresión de mRNA de la caspasa-11 implica trans-activación de NF- κ B (véase la Referencia no de patente 15), que está mediada por la quinasa P38MAP (véase la Referencia no de patente 16). Se ha informado también que la inducción del mRNA de la caspasa-11 por LPS (lipopolisacárido) y la activación siguiente de la caspasa-1 son inhibidas por SB203580, un inhibidor de la quinasa P38MAP, en una línea C6 de células de glioma (véase la Referencia no de patente 17).

- 30 Estudios recientes informan que mRNA de IL-18 se expresa en una glándula adrenal en respuesta a una hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y al estrés por frío (véase la Referencia no de patente 18). Se ha informado también que se utilizan diferentes promotores para la expresión de mRNA de IL-18 en una glándula adrenal y una célula inmune (véase la Referencia no de patente 19). No obstante, ambos estudios arriba descritos guardan silencio acerca de la inducción de IL-18 madura. Por otra parte, se ha informado que IL-18 aumenta en el plasma sanguíneo de los pacientes psiquiátricos (véase la Referencia no de patente 20).

- 35 En la sociedad actual, la gente trabaja y vive bajo diversos tipos de estrés. En general, existen diferencias en la percepción sensorial del estrés entre los individuos, y no hay ningún indicador específico de la presencia o ausencia de estrés o de la intensidad del estrés. Como resultado de investigaciones, el inventor ha encontrado que el estrés causa un aumento en citocinas tales como IL-18 y ha revelado el flujo de transducción de señales con IL-18 en el extremo superior de la cascada de estrés, de tal modo que el estrés puede evaluarse objetivamente (véase la referencia de patente 2, y las referencias no de patente 21-23).

Referencia de patente 1: JP-A-8-193098

Referencia de patente 2: WO2006/003927

Referencia no de patente 1: Dugue, B. et al. Scand. J. Clin. Invest. 53, 555-561 (1993)

Referencia no de patente 2: Kiecolt-Glaser, J. K. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 3043-3047 (1996)

- 45 Referencia no de patente 3: Endocrinology 133, 2523-2530 (1993)

Referencia no de patente 4: Schubert, C. et al. Psychosom. Med. 61, 876-882 (1999)

Referencia no de patente 5: Zhou, D. et al. Nature 378, 88-91 (1995)

Referencia no de patente 6: Nakanishi, K. et al. Annu. Rev. Immunol. 19 423-474 (2001)

Referencia no de patente 7: Hoshino, T. et al. J. Immunol. 162, 5070-5077 (1999)

- 50 Referencia no de patente 8: Dinarello, C.A. et al. J. Leukoc. Biol. 63, 658-664 (1998)

Referencia no de patente 9: Blease, K. et al. *Inflamm. Res.* 50, 552-560 (2001)

Referencia no de patente 10: Adachi, O. et al. *Immunity* 9, 143-150 (1998)

Referencia no de patente 11: Takeuchi, O. et al. *J. Immunol.* 165, 5392-5396 (2000)

Referencia no de patente 12: Hoshino, T. et al. *J. Immunol.* 166, 7014-7018 (2001)

5 Referencia no de patente 13: Gu, Y. et al. *Science* 275, 206-209 (1997)

Referencia no de patente 14: Wang, S. et al. *Cell* 92, 501-509 (1998)

Referencia no de patente 15: Schaulvliege, R. et al. *J. Biol. Chem.* 277, 41624-41630 (2002)

Referencia no de patente 16: Vanden Berghe, W. et al. *J. Biol. Chem.* 273, 3285-3290 (1998)

Referencia no de patente 17: Hur, J. et al. *FEBS Lett.* 507, 157-162 (2001)

10 Referencia no de patente 18: Conti, B. et al. *J. Biol. Chem.* 272, 2035-2037 (1997)

Referencia no de patente 19: Sugama, S. et al. *J. Immunol.* 165, 6287-6292 (2000)

Referencia no de patente 20: Kokai, M. et al. *J. Immunother.* 25,68-71 (2002)

Referencia no de patente 21: Sekiyama, A. et al. *Immunity* 22(6), 669-677 (2005)

Referencia no de patente 22: Sekiyama, A. et al. *J Neuroimmunol.* 171(1-2), 38-44 (2006)

15 Referencia no de patente 23: Sekiyama, A. et al. *J Med Invest.* 52, 26-239 (2005)

Exposición de la Invención

Problemas a Resolver por la Invención

20 Un organismo vivo tiene un mecanismo para mantener constantes sus funciones biológicas en respuesta a cargas y estímulos. Dicho mecanismo se conoce como homeostasis o mecanismo de defensa del hospedador. Es sabido que el estrés mental, fisiológico, físico, o químico y/o la fatiga actúan como carga sobre la homeostasis o mecanismo de defensa del hospedador y que diversas enfermedades están causadas por fallo de la homeostasis o mecanismo de defensa del hospedador.

25 Una carga sobre la homeostasis o mecanismo de defensa del hospedador, tal como estrés, fatiga y tristeza puede causar ulteriormente trastornos mentales, trastornos físicos, e incluso el suicidio, y es un riesgo grave para la salud. Sin embargo, la evaluación de tales condiciones acompañadas básicamente por síntomas subjetivos ha sido posible únicamente por autovaloración. Ha sido también muy difícil detectar anormalidades por tests bioquímicos o psicológicos conocidos, y por tanto, ha sido imposible hacer evaluaciones objetivas, conocer la gravedad o desarrollar ciertos remedios. Se han propuesto diversos indicadores bioquímicos o fisiológicos. Sin embargo, las hormonas o aminos son inestables y difíciles de cuantificar, y por tanto, no son adecuadas como indicadores, aunque su nivel puede cambiar en asociación con el estrés.

30 Un objeto de la presente invención es proporcionar técnicas capaces de evaluar objetiva y específicamente diversas cargas sobre los organismos vivos, cuya evaluación era posible convencionalmente sólo por métodos subjetivos dependientes de síntomas, tales como la fatiga. Dado que los organismos vivos sienten incomodidad cuando reconocen cargas sobre la homeostasis biológica y el mecanismo de defensa del hospedador, el objeto de la presente invención abarca necesariamente proporcionar técnicas capaces de evaluar objetiva y específicamente una sensación de incomodidad o comodidad en los organismos vivos.

Medios para Resolver los Problemas

40 A la vista de los problemas arriba descritos, el inventor ha realizado investigaciones activas y ha encontrado que un estudio exhaustivo de variaciones en la expresión de citocinas o quimiocinas que constituyen una cascada biológica centrada en IL-18 permite la comprensión objetiva de diversas capas biológicas tales como estrés y fatiga, con lo cual se ha completado la invención.

Conforme a ello, la presente invención proporciona lo siguiente.

45 [1] Uso in vitro de un agente indicador en la evaluación de condiciones mentales seleccionadas del grupo constituido por fatiga mental, fatiga física, estrés, ansiedad, depresión y esquizofrenia, agente indicador que comprende al menos ocho clases de citocinas seleccionadas del grupo constituido por IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGF básica, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IFN- α , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF, CSF-2, TGF- β , neurotrofina 5, MCP-3, β -2-microglobulina,

angiotensina II, CSF-3, ligando de quimiocina CXC 1, ligando de quimiocina CXC 5 y HGF, en donde la cantidad de cada citocina se multiplica por un coeficiente de ponderación.

- 5 [2] Uso in vitro de un agente de test en condiciones mentales de test, condiciones mentales que se seleccionan del grupo constituido por fatiga mental, fatiga física, estrés, ansiedad, depresión y esquizofrenia, agente de test que comprende al menos ocho clases de anticuerpos seleccionados del grupo constituido por anticuerpos que reconocen específicamente IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGF básica, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IFN- α , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF, CSF-2, TGF- α , neurotrofina 5, MCP-3, β -2-microglobulina, angiotensina II, CSF-3, ligando de quimiocina CXC 1, ligando de quimiocina CXC 5 y HGF, respectivamente.
- 10 [3] Un método de medida de condiciones mentales seleccionadas del grupo constituido por fatiga mental, fatiga física, estrés, ansiedad, depresión y esquizofrenia, que comprende un paso de medida del nivel de las citocinas en una muestra biológica utilizando el agente de test del apartado [2] arriba mencionado, y un paso de comparación de la cantidad obtenida en el paso de medida mencionado anteriormente con la del agente indicador de la reivindicación 1 por ponderación proporcional.
- 15 [4] El método del apartado [3] arriba mencionado, en donde la muestra biológica mencionada anteriormente es plasma, suero, saliva u orina.

Efectos de la Invención

- 20 El uso in vitro del agente indicador de estrés o fatiga que comprende citocinas conforme a la presente invención permite una evaluación objetiva y de biología molecular del grado de estrés o fatiga en un mamífero tal como un humano. El uso in vitro del agente de test de estrés o fatiga que comprende anticuerpos capaces de reconocer las citocinas permite un test objetivo y cuantitativo del grado de estrés o fatiga en un mamífero tal como un humano. El método de medida del estrés o fatiga de la invención que incluye medir la concentración de citocinas en una muestra biológica con el agente de test permite una medida objetiva y cuantitativa del grado de estrés o fatiga en un mamífero tal como un humano.
- 25 Por tanto, la presente invención es útil para la reconstrucción de la base de la medicina preventiva y la administración de la salud pública, evaluación y control del nivel de actividad vital y salud mental de pacientes sometidos a tratamiento médico, evaluación y control del nivel de actividad vital y salud mental de pacientes convalecientes, determinación del rango de salud industrial u ocupacional o lesiones y enfermedades relacionadas con el trabajo, evaluación de los entornos de trabajo, evaluación de la intensidad de trabajo, evaluación de los entornos de vida o trabajo, evaluación de los entornos de higiene o aprendizaje o intensidad, evaluación ambiental, evaluación de enfermedades o trastornos caracterizados principalmente por estrés o fatiga, unificación internacional de los criterios de evaluación del estrés, y establecimiento de criterios internacionales para evaluación de cada uno de los anteriores.
- 30

Breve Descripción de los Dibujos

- 35 [Fig. 1a] Fig. 1a es un gráfico que muestra un patrón de correlación de niveles de citocinas o quimiocinas en plasma sanguíneo en un total de 402 individuos sanos (con coeficientes de correlación de 0,50 a 0,6499 en gris claro, 0,65 a 0,7999 en gris oscuro, 0,8 a 0,9999 en negro; concernientes al riesgo relativo de correlación, $p < 0,001$ cuando el coeficiente de correlación es 0,50; en la tabla, un sombreado más oscuro indica mayor correlación, y lo mismo es aplicable a las otras tablas de correlación descritas más adelante).
- 40 [Fig. 1b] Fig. 1b es un gráfico que muestra un patrón de correlación de los niveles de citocinas o quimiocinas en plasma sanguíneo antes del cambio de turno de noche en 142 individuos que están sanos pero que frecuentemente trabajan a turnos de noche.
- [Fig. 1c] Fig. 1c es un gráfico que muestra un patrón de correlación de citocinas o quimiocinas en plasma sanguíneo después del cambio de turno de noche en los individuos.
- 45 [Fig. 1d] Fig. 1d es una tabla de clasificación obtenida por análisis de regresión logística para determinar si es posible clasificar correctamente 90 personas muestreadas al azar de los individuos en un grupo antes del cambio de turno de noche y un grupo después del cambio de turno de noche conforme a la presente invención, en la cual la exactitud es 88% conforme a la invención.
- 50 [Fig. 2a] Fig. 2a es un gráfico que muestra un patrón de correlación de los niveles de citocinas o quimiocinas en plasma sanguíneo después de 1 hora de carga de Kraepelin (con coeficientes de correlación de 0,50 a 0,6499 en gris claro, 0,65 a 0,7999 en gris oscuro, 0,8 a 0,9999 en negro; concernientes al riesgo de correlación relativo, $p < 0,001$ cuando el coeficiente de correlación es 0,50; en la tabla, un sombreado más oscuro indica mayor correlación, y lo mismo es aplicable a las otras tablas de correlación descritas más adelante).
- 55 [Fig. 2b] Fig. 2b es un gráfico que muestra un patrón de correlación de los niveles de citocinas o quimiocinas en plasma sanguíneo después de 3 horas de carga de Kraepelin.

- [Fig. 2c] Fig. 2c es un gráfico que muestra un patrón de correlación de los niveles de citocinas o quimiocinas en plasma sanguíneo después de 3 horas de carga de Kraepelin y un descanso de 3 horas después de la carga.
- [Fig. 2d] Fig. 2d es una tabla de clasificación obtenida por un análisis de regresión logística de los datos al cabo de 1 hora de la carga de Kraepelin y 3 horas después de la carga de Kraepelin.
- 5 [Fig. 2e] Fig. 2e es una tabla de clasificación obtenida por el mismo análisis de los datos al cabo de 3 horas de la carga de Kraepelin y los datos tras el descanso de 3 horas después de la carga.
- [Fig. 2f] Fig. 2f es un gráfico que muestra un patrón de correlación de los niveles de citocinas o quimiocinas en plasma sanguíneo después de 1 hora de ejercicio en tapiz rodante.
- [Fig. 2g] Fig. 2g es un gráfico que muestra un patrón de correlación de los niveles de citocinas o quimiocinas en plasma sanguíneo después de 3 horas de ejercicio en tapiz rodante.
- 10 [Fig. 2h] Fig. 2h es un gráfico que muestra un patrón de correlación de los niveles de citocinas o quimiocinas en plasma sanguíneo después de 3 horas de ejercicio en tapiz rodante y un descanso de 3 horas después del ejercicio.
- [Fig. 2i] Fig. 2i es una tabla de clasificación obtenida por un análisis de regresión logística de los datos antes del ejercicio en tapiz rodante y los datos después de 1 hora de ejercicio en tapiz rodante.
- 15 [Fig. 2j] Fig. 2j es una tabla de clasificación obtenida por el mismo análisis de los datos después de ejercicio en tapiz rodante y los datos al día siguiente.
- [Fig. 2k] Fig. 2k es una tabla de clasificación obtenida por el mismo análisis de los datos al cabo de 1 hora de la carga de Kraepelin y los datos después de 1 hora de ejercicio en tapiz rodante.
- [Fig. 2l] Fig. 2l es una tabla de clasificación obtenida por el mismo análisis de los datos al cabo de 3 horas de la carga de Kraepelin y los datos después de 3 horas de ejercicio en tapiz rodante.
- 20 [Fig. 2m] Fig. 2m es una tabla de clasificación obtenida por el mismo análisis de los datos de 3 horas de carga de Kraepelin seguida por 3 horas de reposo y los datos después de 3 horas de ejercicio en tapiz rodante seguido por 3 horas de reposo.
- [Fig. 2n] Fig. 2n es una tabla de clasificación entre el grupo al día siguiente de la carga de Kraepelin y el grupo al día siguiente del ejercicio en tapiz rodante.
- 25 [Fig. 3a] Fig. 3a es un gráfico que muestra un patrón de correlación de los niveles de citocinas o quimiocinas en plasma sanguíneo de pacientes con depresión (con coeficientes de correlación de 0,50 a 0,6499 en gris claro, 0,65 a 0,7999 en gris oscuro, 0,8 a 0,9999 en negro; concerniente al riesgo relativo de correlación, $p < 0,001$ cuando el coeficiente de correlación es 0,50; en la tabla, un sombreado más oscuro indica mayor correlación)
- 30 [Fig. 3b] Fig. 3b es una tabla de clasificación obtenida por un análisis de regresión logística para determinar si es posible clasificar correctamente los individuos en un grupo sano y un grupo de pacientes de depresión conforme a la presente invención.
- [Fig. 4a] Fig. 4a es un gráfico que muestra un patrón de correlación de los niveles de citocinas o quimiocinas en plasma sanguíneo de pacientes con esquizofrenia (con coeficientes de correlación de 0,50 a 0,6499 en gris claro, 0,65 a 0,7999 in gris oscuro, 0,8 a 0,9999 en negro; concerniente al riesgo relativo de correlación, $p < 0,001$ cuando el coeficiente de correlación es 0,50; en la tabla, un sombreado más oscuro indica mayor correlación).
- 35 [Fig. 4b] Fig. 4b es una tabla de clasificación obtenida por un análisis de regresión logística para determinar si es posible clasificar correctamente los individuos en un grupo sano y un grupo de pacientes de esquizofrenia conforme a la presente invención.
- [Fig. 4c] Fig. 4c es una tabla de clasificación obtenida por el análisis para determinar si es posible clasificar correctamente los individuos en un grupo de pacientes de depresión y un grupo de pacientes de esquizofrenia conforme a la presente invención.
- 40

Modo Óptimo para Realización de la Invención

- 45 En la presente invención, las características a evaluar pueden clasificarse en el estado de cargas en un organismo vivo y la condición patológica de un organismo vivo. En la presente invención, la evaluación o nivel de determinación es, en el caso de un estado, el estado propiamente dicho y el grado de manifestación del estado, y en el caso de una condición patológica, el tipo y grado de la condición patológica manifestada. Concerniente a las condiciones patológicas que se manifiestan por sí mismas pero para las cuales no se ha encontrado convencionalmente criterio alguno objetivo de evaluación, la presente invención está orientada también a proporcionar criterios para evaluación
- 50 de dichas condiciones patológicas por el método de monitorización de las condiciones potenciales, específicamente, variaciones en citocinas o quimiocinas en un organismo vivo.

El agente indicativo de estrés o fatiga utilizado in vitro en la presente invención contiene al menos ocho clases de citocinas seleccionadas del grupo constituido por IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGF básica, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IFN- α , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF, CSF-2, TGF- β , neurotrofina 5, MCP-3, β -2-microglobulina, angiotensina II, CSF-3, ligando de quimiocina CXC 1, ligando de quimiocina CXC 5 y HGF.

Como se utiliza en esta memoria, el término "agente indicador" se refiere a marcadores in vivo que sirven para indicar objetivamente diversas condiciones mentales, para las cuales se han establecido sólo convencionalmente métodos de evaluación por autovaloración. El "agente indicador" puede ser también marcadores in vivo que sirven para indicar objetivamente la intensidad de los trastornos mentales.

10 Como se utiliza en esta memoria, el término "carga biológica" significa una carga química, física, mental, verbal, o de trabajo sobre la condición mental o física de un organismo vivo. Se considera que la "carga biológica" incluye cualquier carga endógena constante causada por condiciones patológicas en un organismo vivo. En la presente invención, por ejemplo, la carga biológica incluye también el fallo de la homeostasis biológica, carga del fallo de la homeostasis biológica, el estado precursor del fallo de la homeostasis biológica, el fallo del mecanismo de defensa del hospedador, carga del fallo del mecanismo de diferencia del hospedador, y un estado precursor del fallo del mecanismo de defensa del hospedador.

20 Como se utiliza en esta memoria, el término "estrés" significa diversas respuestas biológicas causadas por la aplicación de una carga temporal química, física, mental, verbal, o de trabajo a la condición mental o física de un organismo vivo. El "estrés" significa también diversas respuestas biológicas causadas por la aplicación de cualquier carga constante endógena en un organismo vivo.

Como se utiliza en esta memoria, el término "fatiga" significa cualquier tipo de fatiga con inclusión de fatiga física y fatiga mental.

25 Las citocinas contenidas en el agente indicador de la presente invención son al menos ocho clases seleccionadas del grupo arriba mencionado. Para proporcionar un índice de fatiga más específico, existen 8 a 41 clases, preferiblemente 8 a 28 clases, más preferiblemente 8 a 20 clases, y todavía más preferiblemente 8 a 12 clases.

30 En la presente invención, "IL-1 β " es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_000576 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-1 β " incluye también cualquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), cualesquiera variantes, cualesquiera derivados, cualesquiera formas maduras y análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

40 En la presente invención, "IL-1 ra" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_173841, NM_173842, NM_173843, NM_000577 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-1 ra" incluye también cualquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

55 En la presente invención, "IL-2" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_00586 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-2" incluye también cualquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no

naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por deleción, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "IL-4" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_000589, NM_172348 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-4" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por deleción, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "IL-5" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_000879 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-5" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por deleción, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "IL-6" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_000600 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-6" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por deleción, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "IL-7" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_000880, y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-7" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por deleción, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "IL-8" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_000584 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-8" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos

cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

10 En la presente invención, "IL-9" es un material cuya secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_000590 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-4" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies
 15 tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%,
 20 más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "IL-10" es un material cuya secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_000572 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-10" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies
 25 tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%,
 30 más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.
 35

En la presente invención, "IL-12" es un material cuya secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_002187, NM_000882 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-12" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos
 40 cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución,
 45 adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "IL-13" es un material cuya secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_002188 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-13" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos
 50 cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución,
 55 adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.
 60

En la presente invención, "IL-15" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_000585, NM_172174, NM_172175 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-15" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "IL-17" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_002190 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-17" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

"IL-18" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_001562 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-18" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "Eotaxin" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank D49372 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "Eotaxin" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "FGF básica" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_002006 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "FGF básica" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%,

más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos. "FGF básica" se conoce también como "FGF-2".

5 En la presente invención, "G-CSF" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por GenBank y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "G-CSF" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos y similares. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y
10 ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más
15 preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "GM-CSF" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank X03021, M10633 y que puede aislarse o producirse por
20 métodos públicamente conocidos. "GM-CSF" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene
25 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no
30 variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "IFN- γ " es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank NM_000619 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IFN- γ " incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos
35 cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no
40 variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "IP-10" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por GenBank y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IP-10" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes
45 cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de
50 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.
55

En la presente invención, "MCP-1" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por GenBank y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "MCP-1" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes
60 cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas

correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una

5 homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli) péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "MIP-1 α " es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por GenBank y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "MIP-1 α " incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de

10 bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli) péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "MIP-1 β " es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por GenBank y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "MIP-1 β " incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de

15 bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli) péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "PDGF-BB" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por GenBank y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "PDGF-BB" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli) péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

35 40 45

En la presente invención, "RANTES" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por GenBank y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "RANTES" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli) péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

50 55 60

En la presente invención, "TNF- α " es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por GenBank y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "TNF- α " incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "VEGF" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por GenBank y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "VEGF" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "IL-3" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por el No. de Acceso NCBI: Hs. 694 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-3" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "IL-11" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank: NM_000641 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IL-11" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "IFN- α " es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por GenBank y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "IFN- α " incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de

97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

5 En la presente invención, "CSF-2" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por GenBank y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "CSF-2" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

20 En la presente invención, "TGF- β " es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por el No. de Acceso NCBI: Hs. 645227 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "TGF- β " incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

30 En la presente invención, "neurotrofina 5" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por el No. de Acceso a NCBI: Hs. 534255 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "neurotrofina 5" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

45 En la presente invención, "MCP-3" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas bajo el No. de Acceso a GenBank: X72309 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "MCP-3" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

60 En la presente invención, " β -2-microglobulina" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por el No. de Acceso a NCBI: Hs. 534255 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. " β -2-microglobulina" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos

pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "angiotensina II" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas son conocidas públicamente y que pueden aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. La "angiotensina II" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "CSF-3" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por el No. de Acceso a NCBI: Hs. 2333 y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "CSF-3" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "ligando de quimiocina CXC 1" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por GenBank y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. El "ligando de quimiocina CXC 1" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "ligando de quimiocina CXC 1" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por GenBank y que puede aislarse o producirse por métodos públicamente conocidos. "ligando de quimiocina CXC 5" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, "HGF" es un material cuyas secuencia de aminoácidos y secuencia de bases humanas han sido publicadas por el No. de Acceso a NCBI: Hs. 396530 y que puede aislarse o producirse por métodos

públicamente conocidos. "HGF" incluye también cualesquiera congéneres (tales como homólogos y variantes de remodelación), variantes cualesquiera, derivados cualesquiera, formas maduras cualesquiera, análogos cualesquiera con modificaciones de aminoácidos. Ejemplos de sus homólogos incluyen proteínas de otras especies tales como ratones y ratas correspondientes a la proteína humana. Tales homólogos pueden identificarse deductivamente con la secuencia de bases del gen identificado conforme a HomoloGene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene/>). Sus variantes incluyen variantes alélicas naturales, variantes no naturales, y variantes con modificaciones de la secuencia de aminoácidos producidas por delección, sustitución, adición, o inserción artificial. Las variantes pueden tener una homología de al menos 70%, preferiblemente de 80%, más preferiblemente de 95%, y aún más preferiblemente de 97%, con la proteína o (poli)péptido original (no variante). Modificaciones de aminoácidos incluyen modificaciones de aminoácidos naturales y modificaciones de aminoácidos no naturales, e incluyen específicamente fosforilaciones de aminoácidos.

En la presente invención, las citocinas que constituyen el agente indicador están situadas preferiblemente en diferentes recipientes. En la presente invención, el agente indicador puede contener cualquier otro componente, con tal que el mismo esté compuesto principalmente por las citocinas. Ejemplos de otros componentes incluyen, pero sin carácter limitante, un disolvente tal como un tampón y una solución salina, un agente estabilizador, un agente bacteriostático, y un conservante.

En la presente invención, el uso in vitro de un agente indicador sirve para indicar que el estado fisiológico de un animal está acompañado por estrés o fatiga, preferiblemente fatiga causada por estrés mental. En particular, el grado de fatiga puede determinarse fácil y cuantitativamente utilizando las citocinas arriba descritas, para el indicador, en una muestra biológica de un animal, preferiblemente en plasma sanguíneo, suero, saliva u orina. Específicamente, se proporcionan preferiblemente al menos ocho citocinas constitutivas del agente indicador en cantidades que indican un nivel normal a un nivel de fatiga débil o un nivel de fatiga fuerte tal que pueda hacerse una comparación con las muestras.

El agente para testar el estrés o la fatiga contiene característicamente al menos ocho clases de anticuerpos seleccionados del grupo constituido por anticuerpos que reconocen específicamente IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGF básica, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IFN- α , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF, CSF-2, TGF- β , neurotrofina 5, MCP-3, β -2-microglobulina, angiotensina II, CSF-3, ligando de quimiocina CXC 1, ligando de quimiocina CXC 5 y HGF, respectivamente.

Los anticuerpos pueden incluir anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos quiméricos, anticuerpos monocatenarios, y la parte de fijación de antígeno de los anticuerpos anteriores, tal como fragmentos F(ab')₂ o Fab' o fragmentos producidos con bibliotecas de expresión de Fab.

Los anticuerpos pueden producirse por métodos convencionales (Current Protocols in Molecular Biology, capítulo 11.12 - 11.13 (2000)). Específicamente, los anticuerpos policlonales pueden producirse por un proceso que incluye los pasos de inmunización de animales no humanos tales como conejos con cualquiera de las citocinas, que se expresa con E. coli o análogos y se purifica por técnicas convencionales, o con un oligopéptido sintético, que tiene parte de la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las citocinas, por técnicas convencionales, y obtención de anticuerpos policlonales a partir del suero de los animales inmunizados por técnicas convencionales. Alternativamente, pueden producirse anticuerpos monoclonales por un proceso que incluye los pasos de inmunización de animales no humanos tales como ratones con cualquiera de las citocinas, que se expresa con E. coli o análogos y se purifica por técnicas convencionales, o con un oligopéptido que tiene parte de la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las citocinas, preparación de células de hibridoma por fusión celular entre las células de bazo resultantes y células de mieloma, y cultivo de las células de hibridoma (Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley and Sons. Sección 11.4 - 11.11). Pueden producirse también anticuerpos quiméricos basados, por ejemplo, en las técnicas descritas en Jikken Igaku (Experimental Medicine), Edición Extra, Vol. 6, No. 10, 1988 o en la Publicación de Patente Japonesa (JP-B) No. 03-73280. Pueden producirse F(ab')₂ o Fab' por tratamiento de inmunoglobulinas con una enzima proteolítica tal como pepsina o papaína.

El agente de test puede contener el anticuerpo en una forma libre, una forma marcada o una forma inmovilizada. El agente de test puede contener también un vehículo, que está contenido generalmente en los agentes de diagnóstico. Ejemplos de un vehículo de este tipo incluyen, pero sin carácter limitante, un conservante, un agente estabilizador, un tampón, un disolvente tal como agua o una solución salina.

La presente invención proporciona un método para medir el estrés o la fatiga, e incluye el paso de medir las cantidades de las citocinas en una muestra biológica con el agente de test.

En el método de medida del estrés o la fatiga, las cantidades de las citocinas en una muestra biológica, preferiblemente en plasma sanguíneo, suero, saliva, u orina, pueden medirse cuantitativamente con los anticuerpos contenidos en el agente de test por métodos públicamente conocidos. Sistemas que permiten la medida simple y simultánea de cierto número de proteínas incluyen preferiblemente sistemas de redes de proteínas en fase líquida (tales como Bio-Plex (nombre comercial) Suspension Array System (fabricado por Bio-Rad Laboratories)) en los

cuales se utilizan microcuentas portadoras de sensores de reconocimiento de proteínas para realizar una reacción de fijación en una suspensión líquida de las microcuentas. Cuando se utilizan tales sistemas de redes, la medida es posible en un amplio intervalo desde unos cuantos pg/ml a varias decenas de ng/ml.

5 La cantidad medida de cada citocina en la muestra biológica puede compararse con el nivel del agente indicador de estrés o fatiga de tal modo que el grado de estrés o fatiga en el animal puede evaluarse objetiva y cualitativa o cuantitativamente.

10 El animal es preferiblemente un vertebrado con inclusión de humanos y de modo particularmente preferible un animal doméstico o de compañía tal como res vacuna, caballo, cerdo, oveja, cabra, pollo, perro o gato. El método de medida del estrés o fatiga de la invención puede aplicarse a un animal doméstico o de compañía. En el campo de la ganadería o el negocio de las mascotas en el que la crianza artificial tiende a causar estrés, por tanto, el estado de estrés o fatiga en un animal puede monitorizarse objetivamente, lo cual es ventajoso para entender y controlar bien la salud del animal.

15 Los anticuerpos pueden disponerse en diferentes recipientes. Los anticuerpos dispuestos en diferentes recipientes pueden formar un kit de test para determinar la intensidad de las condiciones o trastornos mentales como se describe más adelante. El kit de test puede incluir cualquier otro reactivo tal como un tampón para dilución del reactivo o la muestra biológica, un tinte fluorescente, una vasija de reacción, un control positivo, un control negativo, e instrucciones del protocolo de test. La intensidad de las condiciones o trastornos mentales puede medirse fácilmente utilizando el kit.

20 La presente invención puede proporcionar el uso in vitro de al menos ocho clases de citocinas ponderadas seleccionadas del grupo constituido por IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGF básica, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IFN- α , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF, CSF-2, TGF- β , neurotrofina 5, MCP-3, β -2-microglobulina, angiotensina II, CSF-3, ligando de quimiocina CXC 1, ligando de quimiocina CXC 5 y HGF, como agente indicador para evaluación de las condiciones mentales seleccionadas del grupo constituido por fatiga mental, fatiga física, estrés, ansiedad, depresión y esquizofrenia.

30 Las al menos ocho clases de citocinas ponderadas seleccionadas del grupo constituido por IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGF básica, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IFN- α , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF, CSF-2, TGF- β , neurotrofina 5, MCP-3, β -2-microglobulina, angiotensina II, CSF-3, ligando de quimiocina CXC 1, ligando de quimiocina CXC 5 y HGF, pueden utilizarse in vitro como agente indicador para evaluación de la intensidad de trastornos mentales seleccionados del grupo constituido por fatiga mental, estrés, depresión, esquizofrenia y ansiedad.

35 Todos los agentes indicadores hacen que sea posible evaluar no sólo condiciones, trastornos o desarrollo de enfermedades, sino también condiciones premórbidas (en las que los exámenes físicos no pueden revelar enfermedades explícitas, pero existe alguna condición patológica o algún signo patológico de tal modo que el riesgo de su desarrollo puede predecirse significativamente).

40 En la presente invención, "estrés" significa diversas respuestas biológicas causadas por la aplicación de una carga temporal química, física, mental, verbal, o de trabajo a la condición mental o física de un organismo vivo. Puede proporcionarse un índice de estrés específica causada por una carga específica dependiendo del modo de ponderación de las citocinas. Específicamente, cada citocina puede multiplicarse por un coeficiente de ponderación obtenido por cálculo de distribución de tal modo que puede proporcionarse un índice de estrés para una condición o trastorno mental.

45 En la presente invención, "fatiga" incluye fatiga física y fatiga mental. Cualquiera de un índice ponderado de fatiga física y un índice ponderado de fatiga mental puede proporcionarse dependiendo del modo de ponderar las citocinas. Específicamente, cada citocina puede multiplicarse por un coeficiente de ponderación obtenido por cálculo de distribución de tal modo que puede proporcionarse un índice de un trastorno mental basado en fatiga mental o un índice de una condición mental causada por fatiga física y fatiga mental.

Como se utiliza en esta memoria, el término "depresión" se refiere a los contenidos definidos en DSM-IV y un grupo de enfermedades denominadas "depresión mayor" en el campo de la psiquiatría.

En la presente invención, la "esquizofrenia" es como se define en DSM-IV.

50 En la presente invención, la "ansiedad" es como se define en DSM-IV.

55 En la presente invención, el uso in vitro del agente indicador de la intensidad de las condiciones o trastornos mentales incluye al menos ocho clases de citocinas que se seleccionan del grupo arriba descrito y están ponderadas cada una. Con objeto de hacer el agente indicador más específico para la intensidad de cada condición o trastorno mental, deberían seleccionarse 8 a 41 clases de citocinas, preferiblemente 8 a 28 clases, más preferiblemente 8 a 20 clases, y aún más preferiblemente 8 a 12 clases.

En la presente invención, las citocinas que constituyen el agente indicador de la intensidad de las condiciones o trastornos mentales se encuentran preferiblemente en diferentes recipientes. En la presente invención, el agente indicador de las condiciones mentales puede contener otros componentes, con tal que el mismo esté compuesto principalmente por las citocinas. Ejemplos de otros componentes incluyen, pero sin carácter limitante, un disolvente tal como un tampón y una solución salina, un agente estabilizador, un agente bacteriostático y un conservante.

El uso in vitro del agente indicador de la intensidad de una condición o trastorno mental conforme a la presente invención puede servir como indicador objetivo en el campo de la salud mental de un animal. En particular, las citocinas en una muestra biológica animal, preferiblemente en plasma sanguíneo, suero, saliva u orina, pueden ponderarse cada una para constituir el agente indicador de tal modo que puedan determinarse fácil y cuantitativamente diversas condiciones mentales.

En la presente invención, el agente indicador de fatiga o el agente indicador de la intensidad de una condición o trastorno mental pueden comprender una combinación de valores numéricos de citocinas ponderadas, es decir, una base de datos. Cuando el agente indicador es una base de datos, pueden determinarse fácil y cuantitativamente diversas condiciones mentales para cada partida a partir de los valores medidos con el agente de test.

El agente para ensayo de la intensidad de las condiciones mentales o trastornos mentales contiene característicamente al menos ocho clases de molécula seleccionada del grupo constituido por anticuerpos que reconocen específicamente las citocinas arriba mencionadas (IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGF básica, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IFN- α , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF, CSF-2, FGF- β , neurotrofina 5, MCP-3, β 0-2-microglobulin, angiotensina II, CSF-3, ligando de quimiocina CXC 1, ligando de quimiocina CXC 5 y HGF, respectivamente).

Los anticuerpos y otros componentes contenidos en el agente para ensayo de las condiciones o trastornos mentales pueden ser los mismos que los contenidos en el agente para ensayo del estrés o fatiga.

Un método para medir la intensidad de una condición o trastorno mental puede incluir los pasos de: medir las cantidades de citocinas en una muestra biológica con el agente para ensayo de la intensidad de una condición o trastorno mental; y ponderar proporcionalmente cada una de las cantidades obtenidas en el paso de medición y comparar las cantidades ponderadas con el agente indicador de la intensidad de la condición o trastorno mental.

En el método para medida de la intensidad de una condición o trastorno mental, las concentraciones de las citocinas en una muestra biológica, preferiblemente plasma sanguíneo, suero, saliva, u orina, pueden medirse con los anticuerpos del agente para ensayo de la intensidad de la condición o trastorno mental, por métodos públicamente conocidos. Por ejemplo, el sistema que permite la medida simple y simultánea de varias proteínas es preferiblemente Bio-Plex Suspension Array System (fabricado por Bio-Rad Laboratories).

El valor obtenido por multiplicación de la cantidad medida de cada citocina en la muestra biológica por un coeficiente se compara con el agente indicador de la condición mental de tal modo que la condición mental de un animal puede evaluarse objetiva y cuantitativamente.

El animal es preferiblemente un vertebrado con inclusión de un humano y de modo particularmente preferible un animal doméstico o de compañía tal como un res vacuna, caballo, cerdo, oveja, cabra, pollo, perro o gato. El método para medida de la intensidad de una condición o trastorno mental puede aplicarse a un animal doméstico o de compañía. En el campo de la ganadería o el negocio de las mascotas en el que la crianza artificial tiende a causar estrés, por consiguiente, la intensidad de la condición o trastorno mental de un animal puede monitorizarse objetivamente, lo cual es ventajoso para conocer la salud mental del animal.

Un kit para ensayo de la intensidad de una condición o trastorno mental puede incluir los anticuerpos, preferiblemente al menos ocho clases de anticuerpos, situados en diferentes compartimientos. El kit de test puede incluir cualquier otro reactivo tal como un tampón para dilución del reactivo o la muestra biológica, un tinte fluorescente, una vasija de reacción, un control positivo, un control negativo, e instrucciones del protocolo de test. Las condiciones mentales pueden medirse fácilmente utilizando el kit de test.

Los niveles de las citocinas en diversas condiciones o trastornos mentales pueden analizarse con alta capacidad. Pueden encontrarse también fácilmente diferencias individuales basándose en los hallazgos obtenidos por la presente invención. Por tanto, la presente invención puede aplicarse para descubrir nuevos genes basados en diferencias individuales en la respuesta del nivel de citocinas al estrés o pueden aplicarse para cribado respecto a resistencia al estrés. La presente invención puede utilizarse también para determinar el efecto anti-estrés de los fármacos anti-estrés. La presente invención puede proporcionar las ventajas siguientes:

1. Puede utilizarse para medida un conjunto desarrollado exclusivamente para indicación del estrés;
2. Todas las citocinas pueden medirse utilizando 50 μ l de una muestra de plasma sanguíneo o suero.
3. El proceso total puede completarse en aproximadamente 6 horas; y

4. La totalidad de los datos resultantes pueden recopilarse en una base de datos, que puede procesarse estadísticamente con facilidad.

5 Cuando las ventajas se aprovechan para medida del estrés y análogos, el estrés u otras condiciones mentales pueden conocerse de una manera significativamente económica y rápida, en comparación con métodos convencionales en los cuales los datos se recogen en una entrevista por un médico o psicólogo y con un cuestionario y se recopilan luego a lo largo de varios días para su evaluación (de tal modo que el resultado puede variar entre las instalaciones).

Ejemplos

10 La invención se describe a continuación más específicamente con algunos ejemplos y análogos que no pretenden limitar el alcance de la invención. En los ejemplos descritos a continuación, antes que los individuos voluntarios se sometieran a diferentes tests y recogida de sangre, se obtuvieron previamente la aprobación del comité ético de la instalación seguido por un consentimiento informado.

Ejemplo 1: Escalas de Condición Mental y Condición de Fatiga

15 Se llevaron a cabo tests psicológicos por métodos de cuestionario (SDS, MAS, GHQ, STAI, y CMI), un examen subjetivo de síntomas (preparado por el Instituto de Salud Ocupacional), y estudios con una escala de fobia social, una escala de antropofobia y un cuestionario de situación vital desarrollado específicamente sobre 402 individuos voluntarios, de tal modo que se confirmó que los mismos estaban sanos. Después de la comparación del estado de salud, se recogió 1 ml de sangre de cada individuo durante la mañana de un día festivo y al mismo tiempo después de un turno de noche, respectivamente, y se puso en un recipiente de recogida de sangre que contenía
20 anticoagulante. El plasma se separó luego de la sangre bajo enfriamiento a 4°C. El plasma sanguíneo se congeló y se guardó o almacenó en hielo, después de lo cual las citocinas que aparecían por separado se midieron simultáneamente con un sistema de red de proteínas en microcuentas (Bio-Plex Suspension Array System (fabricado por Bio-Rad Laboratories y modificado por los inventores). Las citocinas se midieron también por un método ELISA convencional, y se determinó la concentración de cada citocina en la sangre.

25 Un ejemplo del resultado se muestra en Fig. 1a. El resultado se obtuvo por un proceso que incluía determinación de la concentración de cada citocina en la sangre, seguido por cálculo de un coeficiente de correlación para la concentración de cada citocina en la sangre, y coloración de los valores de alta correlación (con coeficientes de correlación de 0,50 a 0,6499 en gris claro, 0,65 a 0,7999 en gris oscuro, 0,8 a 0,9999 en negro; concerniente al riesgo relativo de correlación, $p < 0,001$ cuando el coeficiente de correlación era 0,50). El resultado demuestra que
30 algunas citocinas tienen alta correlación en los individuos sanos. A continuación, se examinaron 142 individuos que estaban sanos pero trabajaban frecuentemente en turnos de noche en cuanto a si la correlación de las citocinas podría reflejar la presencia o ausencia de un turno de noche y era útil discriminar entre antes y después de un turno de noche. Es evidente que la correlación con la concentración de cada citocina en la sangre ha cambiado entre Fig. 1b (antes de un turno de noche) y Fig. 1c (después de un turno de noche). Está reconocido que las concentraciones
35 en el mismo momento después del cambio de turno de noche se desviaban significativamente de los valores normales. Basándose en la correlación de las citocinas, se realizó un análisis de regresión logística sobre los datos de 90 personas muestreadas aleatoriamente entre los individuos para determinar si era posible la discriminación entre antes y después de un turno de noche conforme a la presente invención. El resultado se muestra en Fig. 1d. En este ejemplo, la exactitud era 88%. El valor de cada citocina se multiplicó por un determinado coeficiente para
40 cada uno de los puntos de depresión, ansiedad, temor, y estrés en el test psicológico, a fin de producir registros. Los registros resultantes estaban conforme a los resultados de la entrevista por un psiquiatra más claramente que el test psicológico, y por tanto era posible detectar una tendencia a depresión, ansiedad o estrés. Esto demuestra que condiciones mentales diferentes (tales como depresión, excitación, tensión, ansiedad y análogas) pueden conocerse y evaluarse por el método de medida de la presente invención.

45 Ejemplo 2: Escala de Fatiga Mental o Fatiga Física y Escala de Estrés

Se sometieron 28 a 30 voluntarios sanos a un test Kraepelin en el cual se continuó el cálculo simple como una carga de fatiga mental durante 3 horas o un test en el cual se aplicó un ejercicio de tapiz rodante aeróbico para aumentar el ritmo de las pulsaciones durante 1 minuto hasta 180 como carga de fatiga física durante 3 horas. Antes y después de cada test, se recogió sangre y se sometió a la medida de citocinas de igual manera que en el Ejemplo 1. Las
50 citocinas se midieron también del mismo modo 24 horas después del comienzo de la carga (21 horas después del final de la carga). El resultado se obtuvo por cálculo de un coeficiente de correlación para cada concentración de citosinas en sangre y coloración de los valores de alta correlación.

El resultado demostró que la correlación con las citocinas totales cambiaba antes y después de cada test y durante el periodo de recuperación. Una comparación entre el cálculo para la carga mental y el cálculo para el ejercicio de
55 tapiz rodante como la carga física demostró que cierta combinación de citocinas establecía una diferencia en la solidez de la correlación y que las condiciones de fatiga y estrés pueden entenderse y evaluarse por el método de medida de la presente invención.

Basándose en la correlación de las citocinas, se realizó un análisis de regresión logística sobre los datos para todos los individuos a fin de determinar si era posible discriminar entre el test Kraepelin como carga mental y el ejercicio en tapiz rodante como carga física. El resultado se muestra en los dibujos. El resultado demostró que: era posible distinguir entre un tiempo de carga prolongado y un tiempo de carga breve con respecto tanto al test de Kraepelin como al test del tapiz rodante (en el ejemplo, la exactitud era 100% para el test Kraepelin y 81% para el test en tapiz rodante); era posible también demostrar una diferencia en el tiempo de recuperación entre los individuos (en el ejemplo, la exactitud era 81% para el test Kraepelin y 100% para el test en tapiz rodante); y era posible también determinar qué carga (carga Kraepelin o carga en tapiz rodante) se aplicaba (en el ejemplo, la exactitud era 100%). Esto sugiere que, conforme a la presente invención, no sólo la presencia o ausencia de fatiga, sino también en el tipo y el nivel de fatiga puede clasificarse, identificarse, o evaluarse. Se sugiere también que el efecto de mejora o efecto de factores tales como fármacos, productos alimenticios y hábitos de vida sobre la fatiga mental o la fatiga física puede demostrarse claramente utilizando las exactitudes demostradas en las tablas de clasificación obtenidas conforme a la presente invención y teniendo en cuenta que el grado de recuperación en las condiciones estándar puede depender de fármacos, productos alimenticios, hábitos de vida, etcétera.

15 Ejemplo 3: Escalas para Diagnóstico y Evaluación de Trastornos Mentales

Se realizaron test psicológicos por métodos de cuestionario (SDS, MAS, GHQ, STAI, SCID y CMI), un estudio de síntomas subjetivos (preparado por el Instituto de Salud Ocupacional), y estudios con una escala de fobia social, una escala de antropofobia y un cuestionario de situación vital desarrollado específicamente, en la mayor medida posible, sobre 160 voluntarios diagnosticados por padecer trastornos mentales conforme a los criterios de diagnóstico internacional DSM-IV.

Simultáneamente con los estudios, se recogió 1 ml de sangre de cada individuo voluntario y se puso en un recipiente de recogida de sangre que contenía anticoagulante. Se separó luego el plasma de la sangre bajo enfriamiento a 4°C. Se congeló el plasma sanguíneo y se guardó o almacenó en hielo, después de lo cual las citocinas que aparecieron por separado se midieron simultáneamente con un sistema de red de proteínas en microcuentas (Bio-Plex Suspension Array System fabricado por Bio-Rad Laboratories y modificado por los inventores). Las citocinas se midieron también por un método ELISA convencional, y se determinó la concentración de cada citocina en la sangre. Por otra parte, todos y cada uno de los individuos voluntarios se sometieron a una entrevista estructurada psiquiátricamente a fin de conocer sus tendencias y condiciones psicológicas.

Se multiplicó el valor de cada citocina por cierto coeficiente para producir registros. Los registros resultantes estaban conforme a los resultados de la entrevista por un psiquiatra más claramente que el test psicológico, y por consiguiente fue posible detectar una tendencia a condiciones mentales (depresión, ansiedad, estrés, tensión y excitación). Aunque los registros del test psicológico no se exponen para mantenimiento de la confidencialidad de la información personal de cada paciente, Fig. 3 muestra coeficientes de correlación de citocinas para pacientes con depresión, y Fig. 4 muestra coeficientes de correlación de citocinas para pacientes con esquizofrenia. Los resultados se obtuvieron por cálculo de un coeficiente de correlación para la concentración de cada citocina en sangre y coloración de los valores de correlación alta. Es evidente que los resultados difieren cada uno de la tabla de coeficiente de correlación de los individuos sanos representada en Fig. 1. Se realizó un análisis de regresión logística para determinar si era posible diagnosticar correctamente la depresión conforme a la presente invención. Como resultado, la exactitud fue 91%.

Se realizó también un análisis de regresión logística para determinar si era posible diagnosticar correctamente la esquizofrenia conforme a la presente invención. Como resultado, la exactitud era 96%.

Los resultados demuestran que diferentes trastornos mentales (tales como depresión, esquizofrenia, excitación, tensión, ansiedad y análogos) pueden conocerse y evaluarse por el método de medida de las citocinas conforme a la presente invención. Los resultados demuestran también que la validación por diagnóstico o terapia psiquiátrica, que dependería significativamente con las técnicas convencionales de la determinación empírica y tendería a ser ambigua, puede hacerse claramente utilizando la medida de citocinas y que la medida de citocinas podría ser útil para evaluación de la eficacia del régimen terapéutico. Las condiciones mentales no se externalizan a menudo aun cuando se encuentren en estado patológico, y esto acrecienta el problema en la sociedad actual. Se ha encontrado, no obstante, que basándose en la correlación anterior encontrada conforme a la presente invención, el diagnóstico o la evaluación de la depresión y la esquizofrenia, dos enfermedades importantes en el campo de la psiquiatría, pueden realizarse satisfactoriamente conforme a la presente invención.

Predicciones acerca de la demencia (demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Pick) y enfermedades neurodegenerativas centrales (OPCA, enfermedad de Parkinson, y enfermedad de cuerpos de Lewy difusos), en caso de ser posible, podrían contribuir notablemente a la QOL de los pacientes. La discriminación entre depresión, demencia moderada y enfermedad neurodegenerativa central es posible en una etapa en la que la demencia o enfermedad neurodegenerativa central no se manifiesta. Por tanto, se espera que pueda conseguirse la agrupación de demencia moderada o enfermedad degenerativa moderada tal como se propone en el campo de la psiquiatría.

Conforme a la presente invención, el uso de la correlación encontrada entre condición mental, nivel de fatiga o estrés y niveles de las citocinas en sangre, orina o saliva permite una evaluación simple, económica y objetiva del riesgo o grado de estrés, fatiga o distimia (particularmente tristezas). La asignación del registro a cada una de las citocinas seleccionadas puede modificarse de tal modo que estrés y fatiga puedan evaluarse cada uno en una
5 escala óptima en un procedimiento de medida individual, y esto puede aplicarse generalmente.

Por tanto, el estrés y la fatiga pueden evaluarse objetivamente y su grado puede conocerse. Dado que las citocinas son agentes causantes o factores de exacerbación en diversas enfermedades, pueden proporcionarse medidas de cuidado y preventivas desde el punto de vista de la integración de la mente y el cuerpo.

Aplicabilidad Industrial

10 Conforme a la invención, la intensidad de las cargas externas o el efecto de las cargas pueden evaluarse o predecirse, cuando ocurren reacciones biológicas temporales. Específicamente, la fatiga inducida por cargas externas y el alivio de la fatiga pueden evaluarse, de tal modo que se puede evaluar la tendencia del individuo a encontrarse fatigado o la resistencia del individuo. Adicionalmente, el grado del efecto de una determinada citocina sobre la tendencia del individuo a encontrarse fatigado o la resistencia del individuo pueden evaluarse también. Por
15 tanto, la aplicación de la presente invención al campo de la salud ocupacional puede inducir la prevención de accidentes de trabajo. Adicionalmente, la presente invención puede contribuir al desarrollo de productos farmacéuticos para alivio del estrés, productos alimenticios, necesidades diarias, diseños, imágenes, sonidos, construcciones, entornos residenciales, etcétera.

20 Conforme a la presente invención, la evaluación in vitro de estados de enfermedad, el reconocimiento in vitro de condiciones potencialmente patológicas, y la detección in vitro de enfermedades antes de la manifestación de síntomas subjetivos son posibles en un organismo vivo con condiciones patológicas constantes. Para ello, la presente invención permite la detección precoz y el tratamiento temprano de condiciones patológicas, evaluación de los efectos del tratamiento, determinación de si las terapias son eficaces o ineficaces, y detección y gestión unificadas de muchas condiciones patológicas (tales como trastornos de la piel causados por rayos ultravioleta y
25 análogos, dermatitis atópica, psoriasis, acné vulgaris, pénfigo, ictiosis, hiperestesia óptica, quemaduras con inclusión de cambios inflamatorios de la piel como condiciones patológicas, dermatosis por radiación, enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, enfermedad de Pick, enfermedad de Binswanger, enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson, isquemia cerebral, lesión cerebral por isquemia-reperusión, envenenamiento por monóxido de carbono, envenenamiento por diluyentes, encefalopatía hemorrágica del recién nacido, encefalopatía hipóxica, encefalopatía hipertensiva, epilepsia, esclerosis múltiple,
30 encefalopatía por HIV, trastorno de la circulación cerebral, accidente cerebrovascular, alteración del ritmo circadiano, alteración del apetito, pituitarismo tal como la enfermedad de Addison, acromegalia e hipogonadismo, disfunción tiroidea, obesidad, control anormal del nivel de azúcar en sangre, aldosteronismo primario, disfunción adrenal tal como enfermedad de Cushing, osteodistrofia, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes,
35 disregulación de los sistemas de defensa del hospedador, enfermedades con inflamación de las articulaciones tales como la condición patológica esencial, tal como artritis reumatoide, gota y artritis, insuficiencia renal, disregulación de fluidos, fallo del equilibrio entre los iones potasio, sodio y cloro, edema, tolerancia deteriorada a la glucosa, tal como diabetes, emaciación, convulsión, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, hipoproteinemia, tendencia a sufrir hemorragias, deflucción del epitelio del túbulo urinífero renal, enfermedades con inflamación tales como la condición patológica esencial, anormalidad de la menstruación, endometriosis, y enfermedades inducidas por disfunción de la
40 hipófisis, tales como pérdida del deseo sexual). La presente invención puede contribuir no sólo a una mejora en la eficiencia de tratamiento de condiciones patológicas sino también a una mejora en la eficiencia de la medicina preventiva. Conforme a la presente invención, la selección de grupos de test se facilita en el desarrollo de fármacos o productos alimenticios.

45

REIVINDICACIONES

1. Uso in vitro de un agente indicador en la evaluación de condiciones mentales seleccionadas del grupo constituido por fatiga mental, fatiga física, estrés, ansiedad, depresión y esquizofrenia, agente indicador que comprende al menos ocho clases de citocinas seleccionadas del grupo constituido por IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGF básica, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IFN- α , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF, CSF-2, TGF- β , neurotrofina 5, MCP-3, β -2-microglobulina, angiotensina II, CSF-3, ligando de quimiocina CXC 1, ligando de quimiocina CXC 5 y HGF, en donde la cantidad de cada citocina se multiplica por un coeficiente de ponderación.
- 5
2. Uso in vitro de un agente de test en el ensayo de condiciones mentales, condiciones mentales que se seleccionan del grupo constituido por fatiga mental, fatiga física, estrés, ansiedad, depresión y esquizofrenia, agente de test que comprende al menos ocho clases de anticuerpos seleccionados del grupo constituido por anticuerpos que reconocen específicamente IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGF básica, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IFN- α , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF, CSF-2, TGF- α , neurotrofina 5, MCP-3, β -2-microglobulina, angiotensina II, CSF-3, ligando de quimiocina CXC 1, ligando de quimiocina CXC 5 y HGF, respectivamente.
- 10
- 15
3. Un método de medida de condiciones mentales seleccionadas del grupo constituido por fatiga mental, fatiga física, estrés, ansiedad, depresión y esquizofrenia, que comprende un paso de medida del nivel de las citocinas en una muestra biológica utilizando el agente de test de la reivindicación 2, y un paso de comparación de la cantidad obtenida en el paso de medida mencionado anteriormente con la del agente indicador de la reivindicación 1 por ponderación proporcional.
- 20
4. El método de la reivindicación 2, en donde la muestra biológica mencionada anteriormente es plasma, suero, saliva u orina.

Fig. 1b

Matriz de Correlación		IL-1b	IL-5	IL-12	IL-17	IFN- γ	TNF- α	IL-1ra	IL-4	IL-10	IL-13	IL-2	IL-7	IL-9	IL-15	IL-18	G-CSF	GM-CSF	PDGF	VEGF	FGF-4	RANTES	IL-6	IP-10	stroma	MCP-1	MIP-1 β	MIP-1 α		
IL-1b	1	0.673	0.776	0.933	0.644	0.617	0.309	0.606	0.762	0.662	-0.109	0.48	-0.278	0.02	0.71	0.665	0.737	0.817	0.284	0.237	-0.262	0.490	0.56	0.164						
IL-5	0.673	1	0.916	0.636	0.674	0.341	0.616	0.603	0.317	-0.102	0.295	0.326	-0.282	0.724	0.488	0.725	0.777	0.498	0.174	-0.394	0.392	0.741	0.585	0.071						
IL-12	0.776	0.916	1	0.74	0.782	0.329	-0.016	0.607	0.668	0.684	-0.197	0.464	-0.171	0.638	0.768	0.463	0.739	0.739	0.092	0.483	0.018	0.392	0.741	0.585	0.071					
IL-17	0.933	0.636	0.74	1	0.832	0.61	0.651	0.783	0.507	0.103	-0.123	0.475	-0.28	0.774	0.723	0.692	0.814	0.833	0.27	0.725	-0.251	0.253	0.222	0.230						
IFN- γ	0.617	0.603	0.607	0.782	1	0.351	-0.046	0.681	0.434	0.411	-0.287	0.232	0.319	-0.114	0.343	0.452	0.478	0.483	0.046	0.425	-0.029	0.094	0.379	0.441						
TNF- α	0.309	0.603	0.607	0.329	0.351	1	0.134	0.452	0.118	0.436	-0.007	0.225	0.188	0.343	0.452	0.478	0.483	0.046	0.34	-0.215	0.038	0.271	0.125							
IL-1ra	0.117	0.074	0.032	0.032	0.032	-0.049	0.134	1	0.056	0.071	0.066	0.182	0.138	0.09	0.332	0.382	0.278	0.037	0.208	0.121	0.088	-0.017	0.13	0.117	0.037	0.438	0.321	0.097	-0.023	
IL-4	0.606	0.603	0.607	0.61	0.603	0.607	0.668	0.507	0.507	0.789	0.681	0.49	0.751	-0.072	0.425	0.431	-0.217	0.652	0.71	0.653	0.718	0.322	-0.32	0.65	0.721					
IL-10	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662
IL-13	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662
IL-2	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662
IL-7	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662	0.662
IL-9	-0.109	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102	-0.102
IL-15	0.48	0.295	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464	0.464
IL-18	0.02	0.71	0.665	0.737	0.817	0.284	0.237	-0.262	0.490	0.56	0.164	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071
G-CSF	0.02	0.71	0.665	0.737	0.817	0.284	0.237	-0.262	0.490	0.56	0.164	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071
GM-CSF	0.02	0.71	0.665	0.737	0.817	0.284	0.237	-0.262	0.490	0.56	0.164	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071
PDGF	0.02	0.71	0.665	0.737	0.817	0.284	0.237	-0.262	0.490	0.56	0.164	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071
VEGF	0.02	0.71	0.665	0.737	0.817	0.284	0.237	-0.262	0.490	0.56	0.164	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071
FGF-4	0.02	0.71	0.665	0.737	0.817	0.284	0.237	-0.262	0.490	0.56	0.164	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071
RANTES	0.02	0.71	0.665	0.737	0.817	0.284	0.237	-0.262	0.490	0.56	0.164	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071
IL-6	0.02	0.71	0.665	0.737	0.817	0.284	0.237	-0.262	0.490	0.56	0.164	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071
IP-10	-0.262	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394	-0.394
stroma	0.237	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082	-0.082
MCP-1	0.490	0.56	0.164	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071
MIP-1 α	0.56	0.164	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071
MIP-1 β	0.164	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071	0.071

Se utilizaron para el cálculo 142 datos médicos

Se omitieron dos casos debido a la falta de medidas

Fig. 1c

Métrica de Correlación		IL-4	IL-5	IL-6	IL-7	IL-8	IL-9	IL-10	IL-11	IL-12	IL-13	IL-14	IL-15	IL-16	G-CSF	GM-CSF	PDGF	VEGF	FGF-3	RANTES	IL-6	IP-10	potaxina	MCP-1	MP-1a	MP-1b	
IL-4	1																										
IL-5	0.75	1																									
IL-6	0.75	0.474	1																								
IL-7	0.574	0.371	0.301	1																							
IL-8	0.78	0.666	0.487	0.397	1																						
IL-9	0.383	0.444	0.227	0.212	0.212	1																					
IL-10	0.27	0.379	0.301	0.325	-0.001	0.456	1																				
IL-11	0.78	0.776	0.706	0.706	0.456	0.456	0.456	1																			
IL-12	0.596	0.596	0.596	0.596	0.596	0.596	0.596	0.596	0.596	1																	
IL-13	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	1																
IL-14	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	1															
IL-15	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	1														
IL-16	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	1													
G-CSF	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	1												
GM-CSF	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	1											
PDGF	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	1										
VEGF	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	1									
FGF-3	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	1								
RANTES	0.271	0.208	0.043	0.321	0.014	0.086	0.388	0.372	0.372	0.372	0.372	0.372	0.372	0.372	0.372	0.372	0.372	0.372	0.372	1							
IL-6	0.359	0.465	0.233	0.474	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	1						
IP-10	0.197	0.007	0.324	0.137	0.335	-0.24	0.316	0.223	0.223	0.223	0.223	0.223	0.223	0.223	0.223	0.223	0.223	0.223	0.223	0.223	0.223	1					
potaxina	0.242	0.253	0.47	0.376	0.308	-0.084	0.219	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	1				
MCP-1	0.397	0.497	0.407	0.444	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	0.441	1			
MP-1a	0.363	0.653	0.336	0.317	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	0.326	1	
MP-1b	0.312	0.087	0.407	0.356	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	1

Se utilizaron para el cálculo 142 datos médicos
Se omitieron dos casos debido a la falta de medidas

Fig. 1d

Tabla de Clasificación: Turno de Noche			
	Número Predicho (Presente)	Número Predicho (Ausente)	Grado de Concordancia
Número Medido (Presente)	79	11	87,78%
Número Medido (Ausente)	10	79	88,76%
Total			88,27%

Fig. 2a

	Matriz de Correlación	L-5	L-12	L-17	FP-2	TNP-2	L-71a	L-4	L-10	L-13	L-2	L-7	L-9	L-15	L-1	L-10	G-CSF	GM-CSF	PDGF-β	VEGF	FGF básica	RANTES	L-9	p-10	Erastina	MCP-1	MP-1a	MP-1b						
L-1b	1																																	
L-5	0.444	1																																
L-12	0.444	0.444	1																															
L-17	0.444	0.444	0.444	1																														
FP-2	0.723	0.723	0.723	0.723	1																													
TNP-2	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1																												
L-71a	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1																											
L-4	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1																										
L-10	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1																									
L-13	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1																								
L-2	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1																							
L-7	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1																						
L-9	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1																					
L-15	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1																				
L-8	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1																			
L-18	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1																		
G-CSF	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1																	
GM-CSF	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1																
PDGF-β	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1															
VEGF	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1														
FGF básica	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1													
RANTES	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1												
L-9	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1											
p-10	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1										
Erastina	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1									
MCP-1	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1								
MP-1a	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1							
MP-1b	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	0.405	1						

Fig. 2c

Índice de Correlación		IL-1b	IL-5	IL-12	IL-17	TNF- α	IL-1 α	IL-4	IL-10	IL-13	IL-2	IL-7	IL-9	IL-15	IL-18	G-CSF	GM-CSF	PDGF bb	VEGF	GF básica	RANTES	IL-3	IP-10	Endostatina	MCP-1	MIP-1 α	MIP-1 β							
IL-1b	1	0.285	0.244	0.456	0.307	0.074	0.378	0.277	0.383	0.286	0.025	0.33	0.489	0.259	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
IL-5	0.285	1	0.244	0.456	0.307	0.074	0.378	0.277	0.383	0.286	0.025	0.33	0.489	0.259	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
IL-12	0.456	0.244	1	0.307	0.456	0.074	0.378	0.277	0.383	0.286	0.025	0.33	0.489	0.259	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
IL-17	0.307	0.307	0.456	1	0.307	0.074	0.378	0.277	0.383	0.286	0.025	0.33	0.489	0.259	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
TNF- α	0.074	0.074	0.307	0.307	1	0.074	0.378	0.277	0.383	0.286	0.025	0.33	0.489	0.259	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
IL-1 α	0.378	0.378	0.378	0.378	0.378	1	0.378	0.277	0.383	0.286	0.025	0.33	0.489	0.259	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
IL-4	0.277	0.277	0.277	0.277	0.277	0.277	1	0.277	0.383	0.286	0.025	0.33	0.489	0.259	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
IL-10	0.383	0.383	0.383	0.383	0.383	0.383	0.383	1	0.383	0.286	0.025	0.33	0.489	0.259	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
IL-13	0.286	0.286	0.286	0.286	0.286	0.286	0.286	0.286	1	0.286	0.025	0.33	0.489	0.259	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
IL-2	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	1	0.025	0.33	0.489	0.259	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
IL-7	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	0.33	1	0.33	0.489	0.259	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
IL-9	0.489	0.489	0.489	0.489	0.489	0.489	0.489	0.489	0.489	0.489	0.489	1	0.489	0.259	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
IL-15	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	1	0.259	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
IL-18	-0.259	-0.259	-0.259	-0.259	-0.259	-0.259	-0.259	-0.259	-0.259	-0.259	-0.259	-0.259	-0.259	1	0.011	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
G-CSF	0.328	0.328	0.328	0.328	0.328	0.328	0.328	0.328	0.328	0.328	0.328	0.328	0.328	0.328	1	0.328	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
GM-CSF	0.197	0.197	0.197	0.197	0.197	0.197	0.197	0.197	0.197	0.197	0.197	0.197	0.197	0.197	0.197	1	0.197	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
PDGF bb	0.442	0.442	0.442	0.442	0.442	0.442	0.442	0.442	0.442	0.442	0.442	0.442	0.442	0.442	0.442	0.442	1	0.442	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
VEGF	0.147	0.147	0.147	0.147	0.147	0.147	0.147	0.147	0.147	0.147	0.147	0.147	0.147	0.147	0.147	0.147	0.147	1	0.147	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
GF básica	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	0.282	1	0.282	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257								
RANTES	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	1	-0.5	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257							
IL-3	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	0.682	1	0.682	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257						
IP-10	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	0.418	1	0.418	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257					
Endostatina	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	0.377	1	0.377	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257				
MCP-1	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	0.231	1	0.231	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257			
MIP-1 α	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	0.288	1	0.288	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257	
MIP-1 β	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	1	0.257	0.3	0.3	0.377	0.277	0.286	0.257

Fig. 2d

Tabla de Clasificación: Kraepelin			
	Número Predicho (1 Hora)	Número Predicho (3 Horas)	Grado de Concordancia
Número Medido (1 Hora)	29	0	100,00%
Número Medido (3 Horas)	0	29	100,00%
Total			100,00%

Fig. 2e

Tabla de Clasificación: Kraepelin			
	Número Predicho (Inmediatamente Después)	Número Predicho (Mas Tarde)	Grado de Concordancia
Número medido (Inmediatamente después de la carga)	23	6	79,31%
Número Medido (3 Horas más tarde)	5	24	82,76%
Total			81,03%

Fig. 2h

3 horas		Respuesta del Tapiz rodante																								
IL-1b	IL-5	IL-12	IL-17	IFN- γ	TNF- α	IL-1a	IL-4	IL-10	IL-13	IL-2	IL-7	IL-9	IL-15	IL-18	C-CSF	GM-CSF	PDGF bb	VEGF	EGF bialco	RANTES	IL-8	IP-10	Enfermas	MCP-1	MP-1a	MP-1b
0.950	0.442	0.491	0.311	0.481	0.404	0.189	0.289	0.287	0.663	-0.057	0.818	0.339	0.712	0.448	0.198	0.442	0.228	0.288	0.283	0.243	0.412	0.436	0.354	0.481	0.255	
0.850	0.691	0.691	0.403	0.659	0.659	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413	0.413
0.42	0.691	0.332	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334
0.722	0.676	0.31	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334
0.722	0.676	0.31	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334	0.334
0.437	0.405	0.229	0.067	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481	0.481
0.859	0.638	0.478	0.775	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487	0.487
0.311	0.888	0.188	0.068	0.407	0.207	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259	0.259
0.491	0.658	0.421	0.421	0.659	0.369	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719	0.719
0.464	0.669	0.365	0.299	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371	0.371
0.189	0.412	0.316	0.305	-0.06	0.45	0.157	0.203	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422	0.422
0.288	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287
0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287	0.287
0.659	0.495	0.391	-0.31	-0.003	0.385	0.453	0.28	0.484	0.722	0.655	0.48	0.475	0.979	0.668	0.244	0.677	0.217	0.232	0.232	0.232	0.232	0.232	0.232	0.232	0.232	0.232
0.689	0.712	0.449	0.452	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485	0.485
0.389	0.166	0.171	0.469	0.237	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228	0.228
0.657	0.278	0.462	-0.074	-0.092	0.167	0.124	0.089	0.207	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216	0.216
0.225	0.819	0.427	0.34	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136	0.136
0.427	0.193	0.008	0.391	0.086	0.398	0.209	-0.115	0.319	0.053	0.12	0.174	0.418	0.174	0.418	0.174	0.418	0.174	0.418	0.174	0.418	0.174	0.418	0.174	0.418	0.174	0.418
0.409	0.412	0.295	0.742	0.12	0.262	0.235	0.401	0.191	0.441	0.465	0.47	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28
0.438	0.346	0.243	0.419	0.282	0.326	0.305	0.408	0.041	0.275	0.284	0.117	0.13	-0.05	0.251	0.187	0.032	0.138	0.158	0.158	0.158	0.158	0.158	0.158	0.158	0.158	0.158
0.554	0.191	0.077	0.045	0.431	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331	0.331
0.495	0.475	0.235	0.482	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424	0.424
0.419	0.455	0.753	0.424	0.369	0.136	0.408	0.121	0.187	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202	0.202
0.555	0.283	0.17	0.388	0.260	0.223	0.178	0.216	0.173	0.025	0.15	0.132	0.278	0.147	0.062	0.031	0.177	0.062	0.372	0.111	0.332	0.111	0.332	0.111	0.332	0.111	0.332

Fig. 2i

Tabla de Clasificación: 1 Hora Tapiz Rodante			
	Número Predicho (Presente)	Número Predicho (Ausente)	Grado de Concordancia
Número Medido (Presente)	24	4	85,71%
Número Medido (Ausente)	3	25	89,29%
Total			87,50%

Fig. 2j

Tabla de Clasificación: Tapiz Rodante			
	Número Predicho (Inmediatamente Después)	Número Predicho (Día Siguiente)	Grado de Concordancia
Número Medido (Inmediatamente Después)	28	0	100,00%
Número Medido (Día Siguiente)	0	28	100,00%
Total			100,00%

Fig. 2k

Tabla de Clasificación:

	Número Predicho (1 Hora Kraepelin)	Número Predicho (1 Hora Tapiz Rodante)	Grado de Concordancia
Número Medido (1 Hora Kraepelin)	29	0	100,00%
Número Medido (1 Hora Tapiz Rodante)	0	28	100,00%
Total			100,00%

Fig. 21

Tabla de Clasificación:

	Número Predicho (3 Horas de Kraepelin)	Número Predicho (3 Horas de Tapiz Rodante)	Grado de Concordancia
Número Medido (3 Horas de Kraepelin)	29	0	100,00%
Número Medido (3 Horas de Tapiz Rodante)	0	28	100,00%
Total			100,00%

Fig. 2m

Clasificación:			
	Número Predicho (Reposo de Kraepelin)	Número Predicho (Reposo de Tapiz Rodante)	Grado de Concordancia
Número Medido (Reposo de Kraepelin)	29	0	100,00%
Número Medido (Reposo Tapiz Rodante)	0	28	100,00%
Total			100,00%

Fig. 2n

Clasificación:			
	Número Predicho (Día Siguiente Después de Kraepelin)	Número Predicho (Día Siguiente Después de Tapiz Rodante)	Grado de Concordancia
Número Medido (Día Siguiente Después de Kraepelin)	29	0	100,00%
Número Medido (Día Siguiente Después de Tapiz Rodante)	0	28	100,00%
Total			100,00%

Fig. 3b

Tabla de Clasificación: Depresión			
	Número Predicho (Presente)	Número Predicho (Ausente)	Grado de Concordancia
Número Medido (Presente)	132	28	82,50%
Número Medido (Ausente)	20	382	95,02%
Total			91,46%

Fig. 4b

Tabla de Clasificación: SCH			
	Número Predicho (Presente)	Número Predicho (Ausente)	Grado de Concordancia
Número Medido (Presente)	110	6	94,83%
Número Medido (Ausente)	12	390	97,01%
Total			96,53%

Fig. 4c

Tabla de Clasificación: Depresión Frente a Esquizofrenia			
	Número Predicho: Depresión	Número Predicho: Esquizofrenia	Grado de Concordancia
Número Medido: Depresión	50	0	100,00%
Número Medido: Esquizofrenia	0	70	100,00%
Total			100,00%