

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 537**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/68** (2006.01)

**G01N 33/48** (2006.01)

**A61K 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2008 E 13167174 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2650378**

54 Título: **Uso de ensayo genómico y compuestos cetogénicos para tratamiento de una función cognitiva reducida**

30 Prioridad:

**31.07.2007 US 953074 P**

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

**18.01.2016**

73 Titular/es:

**ACCERA, INC. (100.0%)  
380 Interlocken Crescent, Suite 780  
Broomfield, Colorado 80021, US**

72 Inventor/es:

**HENDERSON, SAMUEL T.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 556 537 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Uso de ensayo genómico y compuestos cetogénicos para tratamiento de una función cognitiva reducida

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos de selección de pacientes para un tratamiento para la función cognitiva reducida, en los que el tratamiento comprende la administración al paciente de al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cetona en el organismo en una cantidad eficaz para el tratamiento de la función cognitiva reducida. La función cognitiva reducida está asociada a la Alteración de la Memoria Asociada a la Edad (AAMI), Enfermedad de Alzheimer (EA), Enfermedad de Parkinson, Ataxia de Friedreich (FRDA), Epilepsia deficiente en GLUT1, Leprechaunismo, y Síndrome de Rabson-Mendenhall, demencia por Derivación de la Arteria Coronaria por Injerto (CABG), pérdida de memoria inducida con anestesia, Enfermedad de Huntington y otras muchas.

15 **Antecedentes de la invención****Enfermedad de Alzheimer**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta principalmente a las personas de mayor edad. En 1984, Blass y Zemcov (Blass y Zemcov 1984) propusieron que la AD resultaba de una disminución de la tasa metabólica en subpoblaciones de neuronas colinérgicas. Las medidas del metabolismo de la glucosa cerebral indican que el metabolismo de la glucosa se reduce en un 20-40 % en la AD dando como resultado niveles críticamente bajos de ATP.

Algunos intentos para compensar la reducción de las tasas metabólicas cerebrales en la AD han encontrado algunos éxitos. El aumento de los niveles de cetona en suero en el organismo en pacientes con AD eleva las puntuaciones cognitivas (Reger, Henderson *et al.*, 2004) y USP.

**Enfermedad de Parkinson (EP)**

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que es la segunda enfermedad neurodegenerativa más habitual después de la enfermedad de Alzheimer. La prevalencia de EP calculada es de un 0,3 por ciento en la población general de Estados Unidos y una prevalencia de un 4 a un 5 por ciento en individuos mayores de 85 años. La EP se caracteriza por anomalías motoras, que incluyen temblores, rigidez muscular, falta de movimientos voluntarios, e inestabilidad postural. Una característica neuropatológica principal de la EP es la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia negra (SNpc) y la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas eosinófilas (cuerpos de Lewy) en las neuronas dopaminérgicas residuales.

Por lo tanto, existe una necesidad de tratamientos más eficaces para la EP y en particular de tratamientos que sean neuroprotectores.

Aunque la causa de la EP esporádica es incierta, varias líneas de evidencia sugieren que algunos defectos en la fosforilación oxidativa pueden contribuir a su patogénesis. Por ejemplo, la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), bloquea el complejo I (NADH-ubiquinona oxidoreductasa) de la cadena de transporte de electrones mitocondriales y provoca la pérdida de neuronas dopaminérgicas y los síntomas habituales de la EP. La reducción de la actividad del complejo I también se ha informado en tejidos con EP. Este defecto no se limita solamente al cerebro sino que también se ha encontrado en plaquetas de pacientes con EP.

La D-beta-hidroxibutirato (BHB) es un cuerpo cetónico producido por los hepatocitos y, en menor medida, por los astrocitos. La BHB actúa como una fuente de energía alternativa en el cerebro cuando el suministro de glucosa se delimitado tal como durante el periodo de ayunas. Se ha encontrado que la BHB protege de la inhibición del complejo I relacionado con MPTP, aumentando la fosforilación oxidativa (Tieu, 2003).

**Ataxia de Friedreich (FRDA)**

La FRDA es una enfermedad recesiva caracterizada por ataxia progresiva, cardiomiopatía hipertrófica, inicio temprano de la diabetes resistente a insulina, invalidez y muerte prematura. La FRDA es un trastorno genético causado por una deficiencia de frataxina, una proteína mitocondrial de 210 aminoácidos codificada por el genoma nuclear. Los bajos niveles de la proteína se deben a la expansión de una repetición intrónica de GAA, que conduce a la disminución de los niveles de ARNm. Los pacientes con FRDA muestran una disminución de la actividad de la enzima aconitasa mitocondrial. La aconitasa es responsable de la conversión del citrato en isocitrato, la primera etapa del ciclo de Krebs (también conocido como el ciclo del ácido cítrico o TCA). Se cree que la deficiencia de frataxina en pacientes humanos conduce principalmente a defectos en el ciclo del TCA.

65

El trabajo reciente muestra que el aumento de los cuerpos cetónicos en la sangre, una respuesta normal al ayuno, puede aumentar los niveles mitocondriales de citrato e isocitrato, superando de este modo el bloqueo de la aconitasa encontrado en la FRDA. Una terapia basada en cuerpos cetónicos podría proporcionar un tratamiento eficaz para este grupo de pacientes.

5

### **Epilepsia deficiente en GLUT1**

La epilepsia deficiente en *GLUT1* se caracteriza por convulsiones infantiles, retraso del desarrollo y microcefalia adquirida con retraso mental. La epilepsia deficiente en GLUT1 da como resultado varios tipos de mutaciones del gen de GLUT1. El transportador 1 de glucosa (GLUT1) es la proteína principal responsable del transporte de glucosa desde el torrente sanguíneo al cerebro. En condiciones de dieta convencionales, el cerebro depende casi totalmente de la glucosa en sangre para tener energía. Sin embargo, en algunas circunstancias, tales como ayuno, los cuerpos cetónicos pueden proporcionar una fuente de energía diferente de la glucosa. Los cuerpos cetónicos no se basan en GLUT1 para transporte en el cerebro y por lo tanto pueden proporcionar energía en el síndrome deficiente en GLUT1. Por lo tanto, la terapia de cuerpos cetónicos se puede convertir en un método práctico para un tratamiento durante toda la vida de estos pacientes.

10

15

### **Leprechaunismo y Síndrome de Rabson-Mendenhall**

El Leprechaunismo y el síndrome de Rabson-Mendenhall son enfermedades raras caracterizadas por resistencia a la insulina, hiperglucemia persistente y retraso del crecimiento. Los sujetos sobreviven en raras ocasiones más de 20 años de edad. Estos síndromes resultan de mutaciones en el gen receptor de la insulina, que disminuye la afinidad de los receptores hacia la insulina. El tratamiento actual consiste en la administración de dosis crecientes de insulina (hasta varios miles de unidades al día). Este tratamiento proporciona solamente resultados débiles debido a la unión escasa de la insulina a su receptor. Se ha mostrado que los cuerpos cetónicos imitan los efectos de la estimulación de la insulina del complejo multienzimático de PDH, aumentando de este modo los niveles de metabolitos del ciclo de TCA de Krebs, aumentando la producción de energía en forma de ATP y aumentando la eficacia metabólica. Una dieta rica en cetonas, o cetogénica puede demostrar que es un tratamiento eficaz para estas afecciones.

20

25

### **Alteración de la Memoria Asociada a la Edad**

El envejecimiento causa deterioro de diversos aspectos de la fisiología en adultos normales, incluyendo el rendimiento de la memoria. Los médicos practicantes han reconocido desde hace tiempo tales disminuciones del rendimiento cognitivo relacionados con la edad. La alteración del rendimiento de la memoria las personas con mayor edad se ha detectado en varios ensayos de memoria convencionales, que incluyen la Escala de Memoria de Wechsler (WMS) y el Ensayo de Reproducción Visual inmediata y retardada (Trahan *et al.* Neuropsychology, 1988 19 (3) p. 173-89), el Ensayo de Aprendizaje Auditivo y Verbal de Rey (RAVLT) (Ivnik, R.J. *et al.* Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1990 (2): p. 304-312) y otros (para una revisión véase Larrabee y Crook, *Int. Psychogeriatr*, 1994 6(1): p. 95-104).

35

40

### **Otras enfermedades y síndromes**

Un gran número de otras enfermedades y síndromes están asociados a la disminución del metabolismo. Tales afecciones incluyen demencia por Derivación de la Arteria Coronaria por Injerto (CABG), pérdida de memoria inducida por anestesia, enfermedad de Huntington y otras muchas. Es evidente que una intervención metabólica puede ayudar a las personas que padecen de tales afecciones.

45

Por lo tanto, en la técnica existe una necesidad de desarrollar composiciones y métodos para el tratamiento y/o prevención de la alteración cognitiva, en particular en mamíferos en proceso de envejecimiento o geriátrico tales como seres humanos.

50

El documento de patente US6835750 describe métodos y composiciones para tratar o prevenir, la aparición de demencia senil de tipo Alzheimer, hubo de las afecciones que surgen de la reducción del metabolismo neuronal y que conducen a una reducción de la función cognitiva. Se desvela la administración de triglicéridos o ácidos grasos con longitudes de cadena entre 5 y 12 a dicho paciente a un nivel para producir una mejora de la capacidad cognitiva.

55

Los documentos de patente WO2004/077938 y US2006/189545 se refieren a agentes terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades asociadas a la reducción del metabolismo neuronal que incluye Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington y epilepsia. Los agentes terapéuticos son sacáridos esterificados.

60

En toda la memoria descriptiva se mencionan diversas publicaciones, que incluyen patentes, solicitudes publicadas, artículos técnicos y artículos académicos. Una lista parcial de esas patentes y solicitudes a las que se hace referencia en el presente documento incluyen, por ejemplo, el documento USSN 60/953.074, "Genomic testing in Alzheimer's disease and other diseases associated with reduced neuronal metabolism", presentado el 31 de julio de 2007; documento USSN 60/917.886, "Inhibitors of Acetyl-CoA Carboxylase for Treatment of Hypometabolism",

65

presentado el 14 de mayo de 2007; USSN 11/123.706, "Method for Reducing Levels of Disease Associated Proteins", presentado el 3 de mayo de 2005; documento USSN 11/424.429, "Method To Reduce Oxidative Damage And Improve Mitochondrial Efficiency", presentado el 15 de junio de 2006; documento USSN 10/546.976, "Novel-Chemical Entities and Methods for their Use in Treatment of Metabolic Disorders", presentado el 25 de agosto de 2005; documento USSN 09/845.741, presentado el 1 de mayo de 2001; documento USSN 10/152.147, presentado el 28/12/2004, en la actualidad documento USPN 6,835.750; documento USSN 11/021.920, presentado el 22 de diciembre de 2004; documento USSN 11/331.673, presentado el 13 de enero de 2006; documento USSN 11/611.114, presentado el 14 de diciembre de 2006; y USSN 11/771.431, presentado el 29 de junio de 2007.

## 10 Sumario de la invención

En una realización, la invención comprende un método para seleccionar un paciente para el tratamiento de la función cognitiva reducida relacionada con la enfermedad causada por reducción del metabolismo neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer (EA), método que comprende:

- 15 a. seleccionar un paciente que tiene reducción de la función cognitiva relacionada con la enfermedad causada por reducción del metabolismo neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer (EA);
- b. determinar en el paciente la presencia de heterocigosis para A/C de rs405509 de apolipoproteína E (ApoE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 21; y
- 20 c. seleccionar para tratamiento un paciente que tiene el genotipo específico en (b), en el que el tratamiento comprende la administración al paciente de al menos un triglicérido de cadena media (MCT) en una cantidad eficaz para el tratamiento o la prevención de la reducción de la función cognitiva relacionada con la enfermedad por reducción del metabolismo neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer.

25 El paciente también puede tener al menos uno de los genotipos específicos que incluyen: heterocigosis para C/T para rs2551101 de Enzima Degradante de Insulina (IDE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 3, ausencia de homocigosis para C/C de rs2551101 de IDE en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 3, heterocigosis para A/C de apolipoproteína E (APOE) rs405509 en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 21, heterocigosis para G/A de rs1803274 de la Butirilcolina esterasa (BUCHE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 18, homocigosis para adenina de rs2229765 del Precursor del Receptor del Factor de Crecimiento de tipo Insulínico en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 6, homocigosis para timina de rs1143627 de la Interleuquina-1 beta (IL1B) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 9, homocigosis para citosina de rs16944 de IL1B en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 10, homocigosis para citosina de rs2738447 del Receptor de Lipoproteína de Baja densidad (LDLR) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 24, homocigosis para guanina de rs7259278 de LDLR en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 25, y homocigosis para citosina de rs1799898 de LDLR en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 15. El método comprende seleccionar un paciente que tiene los genotipos específicos para tratamiento, en el que el tratamiento comprende la administración al paciente de al menos un triglicérido de cadena media en una cantidad eficaz para el tratamiento o la prevención de la función cognitiva reducida causada por la reducción del metabolismo neuronal.

40 En otra realización, la presente invención incluye un triglicérido de cadena media (MCT) para uso en un método para tratamiento o prevención de función cognitiva reducida relacionada con la enfermedad causada por reducción del metabolismo neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer (EA) en un paciente, en la que el método de tratamiento comprende seleccionar el paciente de acuerdo con el método de la reivindicación 1.

Este método incluye las etapas de seleccionar un paciente que tiene reducción del metabolismo neuronal asociada a la enfermedad de Alzheimer de acuerdo con el método de la reivindicación 1. El paciente también puede tener uno de los genotipos específicos que incluyen: heterocigosis para C/T para rs2551101 de Enzima Degradante de Insulina (IDE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 3, ausencia de homocigosis para C/C de rs2551101 de IDE en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 3, heterocigosis para A/C de apolipoproteína E (APOE) rs405509 en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 21, heterocigosis para G/A de rs1803274 de la Butirilcolina esterasa (BUCHE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 18, homocigosis para adenina de rs2229765 del Precursor del Receptor del Factor de Crecimiento de tipo Insulínico en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 6, homocigosis para timina de rs1143627 de la Interleuquina-1 beta (IL1B) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 9, homocigosis para citosina de rs16944 de IL1B en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 10, homocigosis para citosina de rs2738447 del Receptor de Lipoproteína de Baja densidad (LDLR) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 24, homocigosis para guanina de rs7259278 de LDLR en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 25 y homocigosis para citosina de rs1799898 de LDLR en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 15.

## Breve descripción de las figuras

65 La Fig. 1 demuestra la interacción entre polimorfismos de IDE y APOE en el cambio de ADAS-Cog inducido por el Tratamiento.

**Descripción detallada de la invención**

La nueva visión de la presente invención es que algunos polimorfismos en particular pueden ser útiles para seleccionar pacientes para tratamiento de la función cognitiva reducida causada por reducción del metabolismo neuronal, en la que el tratamiento comprende la administración apacientes de al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos. Algunos polimorfismos en particular se asocian con "pacientes que responden", es decir, poblaciones de pacientes en las que los métodos de tratamiento comprenden la administración de compuestos capaces de aumentar la concentración de cuerpos cetónicos están asociados a la eficacia. En la presente divulgación también se incluyen métodos para tratar pacientes que tienen funciones cognitivas reducidas que incluyen someter a ensayo el paciente para polimorfismos en particular y seleccionar un paciente para tratamiento basándose en la presencia del polimorfismo en particular. En una realización, la invención comprende un método para seleccionar un paciente para tratamiento de la función cognitiva reducida relacionada con la enfermedad causada por reducción del metabolismo neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer (EA), método que comprende:

- a. seleccionar un paciente que tiene reducción de la función cognitiva relacionada con la enfermedad causada por reducción del metabolismo neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer (EA);
- b. determinar en el paciente la presencia de heterocigosis para A/C de rs405509 de apolipoproteína E (ApoE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 21; y
- c. seleccionar para tratamiento un paciente que tiene el genotipo específico en (b), en el que el tratamiento comprende la administración al paciente de al menos un triglicérido de cadena media (MCT) en una cantidad eficaz para el tratamiento o la prevención de la reducción de la función cognitiva relacionada con la enfermedad por reducción del metabolismo neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer.

El paciente también puede tener al menos uno de los genotipos específicos que incluyen: heterocigosis para C/T para rs2551101 de Enzima Degradante de Insulina (IDE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 3, ausencia de homocigosis para C/C de rs2551101 de IDE en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 3, heterocigosis para A/C de apolipoproteína E (APOE) rs405509 en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 21, heterocigosis para G/A de rs1803274 de la Butirilcolina esterasa (BUCHE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 18, homocigosis para adenina de rs2229765 del Precursor del Receptor del Factor de Crecimiento de tipo Insulínico en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 6, homocigosis para timina de rs1143627 de la Interleuquina-1 beta (IL1B) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 9, homocigosis para citosina de rs16944 de IL1B en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 10, homocigosis para citosina de rs2738447 del Receptor de Lipoproteína de Baja densidad (LDLR) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 24, homocigosis para guanina de rs7259278 de LDLR en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 25 y homocigosis para citosina de rs1799898 de LDLR en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 15. El paciente que tiene al menos uno de los genotipos específicos se selecciona para tratamiento, en el que el tratamiento comprende la administración al paciente de al menos un triglicérido de cadena media (MCT) en una cantidad eficaz para el tratamiento o la prevención de la función cognitiva reducida causada por la reducción del metabolismo neuronal.

En otra realización, la presente invención incluye un triglicérido de cadena media (MCT) para uso en un método para tratamiento o prevención de función cognitiva reducida relacionada con la enfermedad causada por reducción del metabolismo neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer (EA) en un paciente, en la que el método de tratamiento comprende seleccionar el paciente de acuerdo con el método de la reivindicación 1.

Este método puede incluir las etapas de seleccionar un paciente que tiene, o que está en riesgo de función cognitiva reducida causada por reducción del metabolismo neuronal y determinar en el paciente la presencia de heterocigosis para A/C de rs405509 de apolipoproteína E (ApoE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 21. El paciente también puede tener al menos uno de los genotipos específicos que incluyen: heterocigosis para C/T para rs2551101 de Enzima Degradante de Insulina (IDE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 3, ausencia de homocigosis para C/C de rs2551101 de IDE en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 3, heterocigosis para A/C de apolipoproteína E (APOE) rs405509 en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 21, heterocigosis para G/A de rs1803274 de la Butirilcolina esterasa (BUCHE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 18, homocigosis para adenina de rs2229765 del Precursor del Receptor del Factor de Crecimiento de tipo Insulínico en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 6, homocigosis para timina de rs1143627 de la Interleuquina-1 beta (IL1B) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 9, homocigosis para citosina de rs16944 de IL1B en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 10, homocigosis para citosina de rs2738447 del Receptor de Lipoproteína de Baja densidad (LDLR) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 24, homocigosis para guanina de rs7259278 de LDLR en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 25 y homocigosis para citosina de rs1799898 de LDLR en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 15. El método puede incluir adicionalmente la administración al paciente, que tiene al menos uno de los genotipos específicos, de al menos un MCT en una cantidad eficaz para el tratamiento o la prevención de la función cognitiva reducida causada por la reducción del metabolismo neuronal.

El ensayo del paciente para un genotipo específico se puede realizar con métodos usados normalmente en la técnica. De forma específica, basándose en el genotipo de interés en particular, la elección de cebadores apropiados

es algo rutinario para un experto. Existen numerosas herramientas en línea para la directriz de un diseño de cebador, tales como, por ejemplo, el algoritmo Primer3 (v. 0.4.0) que permite elegir los cebadores apropiados para detectar una secuencia de ADN dirigido, disponible en < frodo.wi.mit.edu>.

5 Una vez que se seleccionan los cebadores, la extracción del ADN se puede realizar extrayendo ADN genómico de sangre venosa anticoagulada EDTA, que se puede conseguir con métodos conocidos en la técnica tales como el conjunto de mini-reactivo de Sangre-ADN QIA-amp (Qiagen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para detectar polimorfismos específicos, se pueden usar conjuntos de cebador es diseñados apropiadamente para amplificar regiones que contienen el polimorfismo de interés, usando métodos conocidos en la técnica. La formación de genotipos se puede determinar a través de secuenciación directa de productos de PCR usando productos conocidos en la técnica tales como el Kit de Reacción de Secuenciación Rápida con Ciclo Terminador ABI PRISM BigDye y Secuenciador de ADN ABI PRISM 377 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

15 Además, el genotipo presenta heterocigosis (C/T) para SNP rs2251101 de IDE también conocido como IDE\_7 de Enzima Degradante de Insulina (IDE). En otra realización, el genotipo comprende ausencia de homocigosis para C/C para SNP rs2251101 también conocido como IDE\_7 de Enzima Degradante de Insulina (IDE). IDE (ID del Símbolo de HGNC). Este gen es un miembro del conjunto de CCDS humano: CCDS7421. ID Genética del Conjunto: ENSG00000119912. Posición en el Genoma: Este gen se puede encontrar en el Cromosoma 10 en la posición 94,201,421-94,323,813. El inicio de este gen se localiza en Contig AL356128.27.1.191935. Descripción: Enzima degradante de insulina (EC 3.4.24.56) (Insulinasa) (Insulina proteasa). Fuente: Uniprot/SWISSPROT P14735. La SEC ID N°: 3 muestra una porción seleccionada de este gen que identifica polimorfismos de SNP rs2251101.

25 Adicionalmente, el genotipo puede presentar homocigosis para A para rs2229765 del factor 1 del crecimiento de tipo insulínico (IGF-1). El IGF1R (ID del Símbolo de HGNC). Este gen es un miembro del conjunto de CCDS humano: CCDS10378. ID Genética del Conjunto: ENSG00000140443. Posición en el Genoma: Este gen se puede encontrar en el Cromosoma 15 en la posición 97,010,302-97,319,034. El inicio de este gen se localiza en Contig AC118658.4.1.168727. Descripción del precursor del receptor del factor 1 de crecimiento de tipo Insulínico (EC 2.7.10.1) (receptor del factor I de crecimiento de tipo Insulínico) (receptor de IGF-I) (antígeno CD221) [Contiene: cadena alfa del receptor del factor 1 de crecimiento de tipo Insulínico; cadena beta del receptor del factor 1 de crecimiento de tipo Insulínico]. Fuente: Uniprot/SWISS-PROT P08069. La SEC ID N°: 6 muestra una porción seleccionada de este gen que identifica polimorfismos de SNP rs2229765.

35 Adicionalmente, el genotipo puede presentar homocigosis para T en rs1143627 de IL1B. Adicionalmente el genotipo presenta homocigosis para C en rs16944 de IL1B. IL1B (ID del Símbolo de HGNC). Este gen es un miembro del conjunto de CCDS humano, CCDS2102 con ID Genética del Conjunto ENSG00000125538. Este gen se puede encontrar en el Cromosoma 2 en la posición 113,303,808-113,310,827. El inicio de este gen se localiza en Contig AC079753.7.1.154214. La descripción es precursor beta de Interleuquina-1 (IL-1 beta) (Catabolina). Fuente: Uniprot/SWISSPROT P01584. Rs1143627 es una sustitución de C/T y la SEC ID N°: 9 muestra una porción seleccionada de este gen que identifica la colocación de este SNP. rs16944 (dbSNP125) es una sustitución de A/G y la SEC ID N°: 10 muestra una porción seleccionada de este gen que identifica polimorfismos de este SNP.

45 Adicionalmente, el genotipo puede presentar homocigosis para C en rs2738447 de LDLR. Este gen es un miembro del conjunto de CCDS humano: CCDS 12254 con una ID Genética del Conjunto ensg00000130164. Este gen se puede encontrar en el Cromosoma 19 en la posición 11,061,155-11,103,838 y el inicio de este gen se localiza en Contig AC011485.6.1.128618. La descripción es precursor del receptor de lipoproteína de baja densidad (receptor de LDL). Fuente: Uniprot/SWISSPROT P01130. La SEC ID N°: 24 muestra una porción seleccionada de este gen que identifica polimorfismos de este SNP.

50 Adicionalmente, el genotipo puede presentar homocigosis para G en rs7259278 de LDLR. Este gen es un miembro del conjunto de CCDS humano: CCDS12254 con una ID Genética del Conjunto ensg00000130164. Este gen se puede encontrar en el Cromosoma 19 en la posición 11,061,155-11,103,838 y el inicio de este gen se localiza en Contig AC011485.6.1.128618. La descripción es precursor del receptor de lipoproteína de baja densidad (receptor de LDL). Fuente: Uniprot/SWISSPROT P01130. La SEC ID N°: 25 muestra una porción seleccionada de este gen que identifica polimorfismos de este SNP.

60 Adicionalmente, el genotipo puede presentar homocigosis para C en rs1799898 de LDLR. LDLR (ID del Símbolo de HGNC). Este gen es un miembro del conjunto de CCDS humano: CCDS12254 con una ID Genética del Conjunto ensg00000130164. Este gen se puede encontrar en el Cromosoma 19 en la posición 11,061,155-11,103,838 y el inicio de este gen se localiza en Contig AC011485.6.1.128618. La descripción es precursor del receptor de lipoproteína de baja densidad (receptor de LDL). Fuente: Uni-prot/SWISSPROT P01130. La SEC ID N°: 15 muestra una porción seleccionada de este gen que identifica polimorfismos de SNP rs1799898.

65 Adicionalmente, el genotipo puede presentar heterocigosis para G/A para la variante rs1803274 de K de la Butirilcolina esterasa (BUCHE). BCHE (ID del Símbolo de HGNC). Este gen es un miembro del conjunto de CCDS humano CCDS3198. La ID Genética del Conjunto es ENS00000114200. Este gen se puede encontrar en el

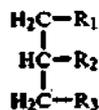
Cromosoma3 en la posición 166,973,387-167,037,944. El inicio de este gen se localiza en Contig AC009811.14.1.171083. Precursor de la colinesterasa (EC 3.1.1.8) (Acilcolina acilhidrolasa) (Colina esterasa II) (Butirilcolina esterasa) (Pseudocolinesterasa). Fuente: Uniprot/SWISSPROT P06276. La SEC ID N°: 18 muestra una porción seleccionada de este gen que identifica polimorfismos de SNP rs1803274.

El genotipo presenta heterocigosis para A/C de la variante rs405509 de promotor de apolipoproteína E (APOE). Rs405509 es la variante -219 y tiene un alelo de A/C. APOE (ID del Símbolo de HGNC). Este gen es un miembro del conjunto de CCDS humano: CCDS12647. La ID Genética del Conjunto es ENSG00000130203. Este gen se puede encontrar en el Cromosoma 19 en la posición 50,100,879-50,104,489. El inicio de este gen se localiza en Contig AC011481.4.1.107567. Precursor de apolipoproteína E (Apo-E). Fuente: Uniprot/SWISSPROT P02649. La SEC ID N°: 21 muestra una porción seleccionada de este gen que identifica polimorfismos de SNP rs405509.

Como se usa en el presente documento, reducción del metabolismo neuronal se refiere a todos los posibles mecanismos que podrían conducir a una reducción del metabolismo neuronal. Tales mecanismos incluyen, pero no se limitan, disfunción mitocondrial, ataque de radicales libres, generación de especies reactivas del oxígeno (ROS), apoptosis neuronal inducida por ROS, transporte defectuoso de glucosa o glucólisis, desequilibrio en el potencial iónico de la membrana, disfunción en el flujo de calcio y similares. El paciente tiene o está en riesgo de desarrollar función cognitiva reducida relacionada con la enfermedad causada por reducción del metabolismo neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer (EA).

De acuerdo con la presente invención, los niveles elevados de cetona en sangre proporcionarán una fuente de energía a las células cerebrales que tengan metabolismo de glucosa comprometido, lo que conduce al aumento del rendimiento de la función cognitiva. Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a cualquier mamífero, incluyendo seres humanos que se pueden beneficiar del tratamiento de enfermedad y afecciones que resultan de la reducción del metabolismo neuronal.

Los compuestos capaces de aumentar la concentración de cuerpos cetónicos en el organismo de un mamífero son "triglicéridos de cadena media" o "MCT", haciendo referencia a cualquier molécula de glicerol unida por enlace de éster a tres moléculas de ácido graso, teniendo cada molécula de ácido graso una cadena de carbono de 5-12 carbonos. El MCT se puede representar con la siguiente fórmula general:



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son ácidos grasos que tienen 5-12 carbonos en la cadena principal de carbono esterificados a la cadena principal de glicerol. Los lípidos estructurados de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier proceso productivo en la técnica, tal como esterificación directa, transposición, fraccionamiento, transesterificación, o similares. Por ejemplo, los lípidos se pueden preparar mediante la transposición de un aceite vegetal tal como aceite de coco. La longitud y distribución de la longitud de la cadena puede variar dependiendo del aceite usado como fuente. Por ejemplo, los MCT que contienen un 1-10 % de C6, un 30-60 % de C8, un 30-60 % de C10, un 1-10 % de C10 se derivan normalmente de aceites de palma y coco. Los MCT que contienen más de aproximadamente un 95 % de C8 en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se pueden preparar mediante esterificación semisintética de ácido octanoico en glicerina. Tales MCT se comportan del mismo modo y se incluyen dentro del término MCT como se usa en el presente documento.

Los MCT están formados por ácidos grasos con una longitud de la cadena entre 5-12 carbonos y se han investigado de forma extensa. Los MCT se metabólica de forma diferente a los Triglicéridos de Cadena Larga (LCT) más comunes. En particular, cuando se comparan con los LCT, los MCT digieren más fácilmente para liberar ácidos grasos de cadena media (MCFA) que presentan aumento de las tasas de absorción portal y alimentan oxidación obligada. Los MCFA tienen puntos de fusión mucho menores que los ácidos grasos de cadena larga (LCFA), y por lo tanto los MCFA y los MCT correspondientes son líquidos a temperatura ambiente. Los MCFA son más pequeños y más ionizados a pH fisiológico en comparación con los LCFA, y por lo tanto los MCFA son mucho más solubles en soluciones acuosas. El tamaño pequeño y la disminución de la hidrofobia de los MCT aumentan la tasa de digestión y absorción relativa con respecto a los LCT.

Cuando se ingieren, los MCT se profesan primero por las lipasas, que extienden las cadenas de ácido graso de la cadena principal de glicerol. Algunas lipasas en el pre-duodeno hidrolizan preferentemente los MCT con respecto a los LCT y los MCFA liberados se absorben a continuación en partes de forma directa por la mucosa estomacal. Los MCFA que no se absorbe en el estómago se absorben directamente en la vena portal y no se empaquetan en lipoproteínas. Los LCFA derivados de la grasa de una dieta normal se vuelven a esterificar en LCT y se empaquetan en quilomicrones para transporte en la linfa. Esto ralentiza en gran medida el metabolismo de los LCT con respecto a los MCT. Dado que la sangre realiza al transporte de forma mucho más rápida que la linfa, los MCFA llegan rápidamente al hígado.

En el hígado, los MCFA experimental oxidación obligada. En el estado alimentado los LCFA experimentan poca oxidación en el hígado, debido principalmente a los efectos inhibitorios desde la malonil-CoA. Cuando las condiciones favorecen el almacenamiento de grasa, la malonil-CoA se produce como un compuesto intermedio en la lipogénesis. La malonil-CoA inhibe de forma alostérica la carnitina palmitoiltransferasa I y de este modo inhibe el transporte de LCFA en la mitocondria. Este mecanismo de retroalimentación evita ciclos inútiles de lipólisis y lipogénesis. Los MCFA son, en gran medida, inmunes a las regulaciones que controlan la oxidación de LCFA. Los MCFA entran en la mitocondria sin el uso de la carnitina palmitoiltransferasa I, por lo tanto de los MCFA desvían esta etapa reguladora y se oxidan independientemente del estado metabólico del organismo. De forma importante dado que los MCFA entran en el hígado rápidamente y se oxidan rápidamente, se producen fácilmente grandes cantidades de cuerpos cetónicos a partir de los MCFA y una gran dosis oral de MCT (aproximadamente 20 ml) dará como resultado una hipercetonemia sostenida. La nueva visión del inventor es que los MCT se puedan administrar fuera del contexto de una dieta cetogénica. Por lo tanto, en la presente invención los carbohidratos se pueden consumir al mismo tiempo que los MCT.

"Cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto, material, o composición, como se describe en el presente documento que es eficaz para conseguir un resultado biológico en particular. La eficacia del tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente se puede evaluar mediante la mejora de resultados a partir de al menos un ensayo neuropsicológico. Estos ensayos neuropsicológicos se conocen en la técnica e incluyen Impresión de Cambio Clínico Global (CGIC), Ensayo de Aprendizaje Auditivo y Verbal de Rey (RAVLT), Ensayo de Asociación de Nombres y Apellidos (FLN), Ensayo de Marcado Telefónico (TDT), Escala de Auto-Clasificación Clínica de Evaluación de Memoria (MAC-S), Codificación de Dígitos y Símbolos (SDC), Tarea de Recuerdo Retardado de SDC (DRT), Ensayo de Atención Dividida (DAT), Comparación de Secuencias Visuales (VSC), Tarea Doble de DAT (Doble DAT), Examen de Estado Mini-Mental (MMSE) y Escala de Depresión Geriátrica (GDS), entre otros.

La expresión "función cognitiva" se refiere a la actividad fisiológica especial, normal, o apropiada del cerebro, que incluye, sin limitación, al menos uno de los siguientes: estabilidad mental, capacidades de memoria/recuerdo, capacidades para resolver problemas, capacidades de razonamiento, capacidades de pensamiento, capacidades de juicio, capacidad para aprender, percepción, intuición, atención y consciencia. "Aumento de la función cognitiva" o "función cognitiva mejorada" hacer referencia a cualquier mejora en la actividad fisiológica especial, normal, o apropiada del cerebro, que incluye, sin limitación, al menos uno de los siguientes: estabilidad mental, capacidades de memoria/recuerdo, capacidades para resolver problemas, capacidades de razonamiento, capacidades de pensamiento, capacidades de juicio, capacidad para aprender, percepción, intuición, atención y consciencia, tal como se mide con cualquier medio adecuado en la técnica. "Función cognitiva reducida" o "función cognitiva alterada" se refieren a cualquier disminución de la actividad fisiológica especial, normal, o apropiada del cerebro.

La administración se puede realizar según sea necesario o según se desee, por ejemplo, una vez al mes, una vez a la semana, diariamente, o más de una vez al día. Del mismo modo, la administración se puede realizar cada dos días, semana o mes, cada tres días, semana o mes, cada cuatro días semana o mes y similares. La administración se puede realizar múltiples veces al día. Cuando se usa como un suplemento para requisitos dietéticos ordinarios, la composición se puede administrar directamente al paciente o de otro modo poner en contacto con o mezcla con el alimento o comida diariamente.

La administración también se puede realizar en una base regular, por ejemplo, como parte de un régimen de tratamiento del paciente. Un régimen de tratamiento puede comprender provocar la ingestión regular por parte del paciente de una composición de la invención en una cantidad eficaz para aumentar la función cognitiva, memoria y comportamiento en el paciente. La ingestión regular puede ser una vez al día, o dos, tres, cuatro, o más veces al día, en una base diaria o semanal. Del mismo modo, la administración regular puede ser cada dos días o semanas, cada tres días o semanas, cada cuatro días o semanas, cada cinco días o semanas, o cada seis días o semanas y en un régimen de este tipo, la administración se puede realizar múltiples veces al día. El objetivo de la administración regular es proporcionar al paciente una dosis óptima de una composición de la invención, como se hace a modo de ejemplo en el presente documento.

Las composiciones que se proporcionan en el presente documento, en una realización, están destinadas para consumo a "largo plazo", denominadas en ocasiones en el presente documento periodos de tiempo 'prolongados'. La administración a "largo plazo" como se usa en el presente documento se refiere generalmente a periodos superan un mes. Algunos periodos de más de dos, tres, o cuatro meses comprenden una realización de la presente invención. También se incluyen realizaciones que comprenden periodos más prolongados que incluyen más de 5, 6, 7, 8, 9, o 10 meses. También se incluyen periodos que superan 11 meses o 1 año. En el presente documento también se contemplan usos a plazos más largos que se prolongan en periodos superiores a 1, 2, 3 o más años.

"Base regular" como se usa en el presente documento se refiere a una dosificación, al menos semanalmente con o consumo de las composiciones. Se incluye la dosificación o consumo más frecuente, tal como dos veces o tres veces a la semana. También se incluyen regímenes que comprenden al menos el consumo una vez al día. El experto en la materia observada que el nivel de cuerpos cetónicos en sangre, o un cuerpo cetónico específico, conseguido puede ser una medida valiosa de la frecuencia de dosificación. Cualquier frecuencia, independientemente de si se usa a modo de ejemplo de forma expresa en el presente documento, que permite el mantenimiento de un nivel en sangre del compuesto metido dentro de intervalos aceptables se puede considerar útil

en el presente documento. El experto en la materia observará que la frecuencia de dosificación será una función de la composición que se está consumiendo o administrando, y algunas composiciones pueden necesitar una administración más o menos frecuente para mantener un nivel deseado del compuesto medido en sangre (por ejemplo, un cuerpo cetónico).

5 En una realización, el método comprende el uso de MCT en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son ácidos grasos que contienen una cadena principal de seis átomos de carbono (tri-C6:0). Los MCT Tri-C6:0 se absorben muy rápidamente en el tracto gastrointestinal en un número de sistemas de modelo animal. La tasa de absorción elevada como resultado  
10 una rápida perfusión del hígado, y una respuesta cetogénica potente. En otra realización, el método comprende el uso de MCT en los que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son ácidos grasos que contienen una cadena principal de ocho átomos de carbono (tri-C8:0). En otra realización, el método comprende el uso de MCT en los que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son ácidos grasos que contienen una cadena principal de diez átomos de carbono (tri-C10:0). En otra realización, el método comprende el uso de MCT en los que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son una mezcla de ácidos grasos C8:0 y C10:0. En otra realización, el método comprende el uso de MCT en los que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son una mezcla de ácidos grasos C6:0, C8:0, C10:0, y C12:0. En otra realización, más de un 95 % de cadenas de carbono R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> de los MCT tienen una longitud de 8 átomos de carbono. Además en otra realización, las cadenas de carbono R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son cadenas de 6 átomos de carbono o 10 átomos de carbono. En otra realización, un 50 % de las cadenas de carbono R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> de los MCT tienen una longitud de 8 carbonos y aproximadamente un 50 % de las cadenas de carbono R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> de los MCT tienen una longitud de aproximadamente 10 átomos de carbono. Adicionalmente, el uso de MCT se puede aumentar mediante la emulsificación. La emulsificación de lípidos aumenta el área superficial para la acción mediante lipasas, dando como resultado una hidrólisis más rápida y liberación de MCFA. Los expertos en la materia conocen bien algunos métodos para la emulsificación de estos triglicéridos.

25 En una realización, el método comprende el uso de MCFA con una longitud de la cadena de 6, 8, 10 y 12 átomos de carbono o mezclas de los mencionados anteriormente.

Algunas cantidades terapéuticamente eficaces de los agentes terapéuticos pueden ser cualquier candidato dosis suficiente para conseguir el efecto deseado y dependen, en parte, de la gravedad y estadio de la afección, el tamaño y la afección del paciente, así como de otros factores conocidos inmediatamente por los expertos en la materia. Las dosificaciones se pueden administrar en una sola dosis, o como varias dosis, por ejemplo, divididas en el transcurso de varias semanas, como se analiza en cualquier parte en el presente documento.

35 En una realización, los compuestos cetogénicos se administran por vía oral. En otra realización, los compuestos cetogénicos se administran por vía intravenosa. Los expertos en la materia conocen bien la administración oral de MCT y otras preparaciones de compuesto cetogénico de MCT intravenoso y otras soluciones de compuesto cetogénico.

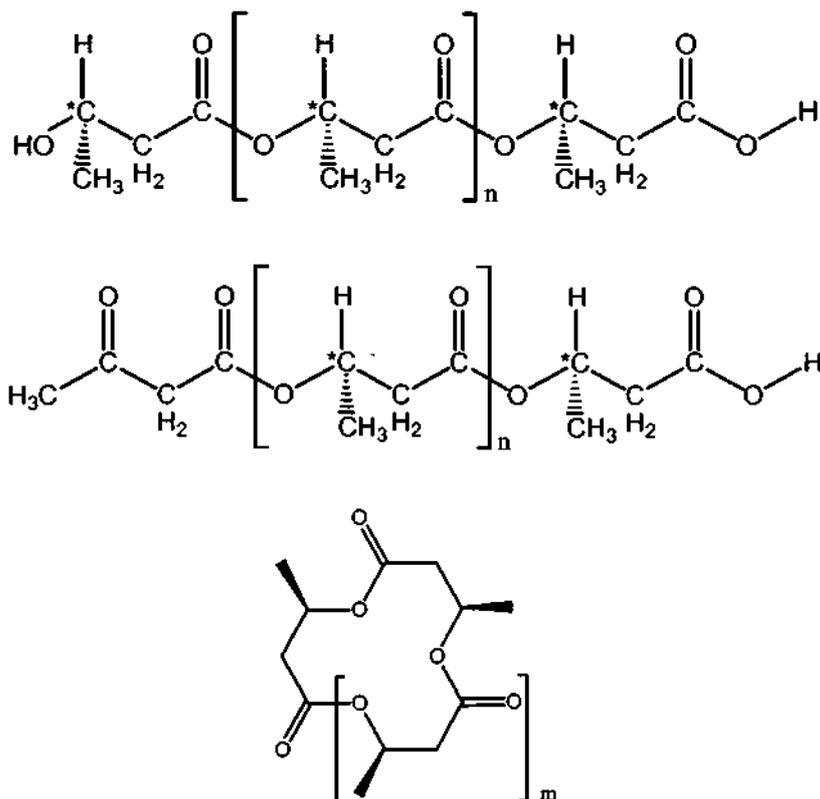
40 En una realización, la administración oral y/o intravenosa de una composición que comprende al menos un compuesto capaz de aumentar las concentraciones de cuerpos cetónicos (MCT) da como resultado hipercetonemia. La hipercetonemia, en una realización, da como resultado cuerpos cetónicos que se usan para energía en el cerebro incluso en presencia de glucosa. Adicionalmente, la hipercetonemia da como resultado un aumento sustancial (39 %) en el flujo sanguíneo cerebral (Hasselbalch, S.G., *et al.*, Changes in cerebral blood flow and carbohydrate metabolism during acute hyperketonemia, *Am J Physiol*, 1996, 270: E746-51). Se ha informado que la hipercetonemia reduce la disfunción cognitiva asociada a hipoglucemia sistémica en seres humanos normales (Veneman, T., *et al.*, Effect of hyperketonemia and hyperlactacidemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in normal humans, *Diabetes*, 1994, 43: 1311-7). Por favor, obsérvese que la hipoglucemia sistémica es distinta de los defectos locales en el metabolismo de la glucosa que se producen en cualquier disminución cognitiva asociada a la enfermedad o con la edad, tales como AD, AAMI, y similares.

50 También se desvelan composiciones que comprenden al menos un compuesto que es capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos. Tales compuestos también se denominan de forma colectiva compuestos precursores de cuerpos cetónicos o compuestos cetogénicos. Tales compuestos son MCT. En el presente documento también se describen, pero no forman parte de la invención reivindicada, MCFA, y profármacos, precursores metabólicos, etc., de cuerpos cetónicos. Por ejemplo, el compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en el organismo incluye uno o más profármacos, que se puede convertir de forma metabólica en los compuestos objeto por el hospedador receptor. Como se usa en el presente documento, un profármaco es un compuesto que presenta actividad farmacológica después de experimentar una transformación química en el organismo. Un profármaco también se puede denominar precursor metabólico si la conversión del profármaco da como resultado directamente la formación de un cuerpo cetónico. En primer lugar, MCT y MCFA se deben oxidar a acetil-CoA, y a continuación experimenta varias etapas antes de su síntesis en cuerpos cetónicos. La clase de compuestos precursores de cuerpos cetónicos precursor incluye, los compuestos que se describen en lo sucesivo en el presente documento. Los compuestos precursores de cuerpos cetónicos, en una realización, se administran en una dosificación necesaria para aumentar los cuerpos cetónicos en sangre hasta un nivel necesario para tratar y/o prevenir la aparición de cualquier disminución cognitiva asociada a la enfermedad o con la edad, tales como AD, AAMI y similares. Algunas dosificaciones apropiadas de todos estos compuestos las puede determinar un experto en

la materia.

En la técnica se conoce una amplia diversidad de formulaciones de profármaco. Por ejemplo, los enlaces del profármaco se pueden hidrolizar, tales como ésteres o anhídridos, se pueden biodegradar de forma enzimática, tales como amidas.

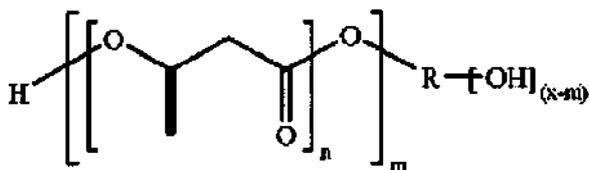
Algunos compuestos precursores de cuerpos tectónicos, por ejemplo compuestos capaces de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos, apropiados para uso con la presente invención incluyen cualquier compuesto que sea capaz de elevar directamente las concentraciones de cuerpos cetónicos en el organismo de un mamífero, por ejemplo, un paciente y los puede determinar un experto en la materia. Estos compuestos pueden imitar el efecto del aumento de oxidación de ácidos grasos e incluyen, pero no se limitan a los cuerpos cetónicos, D-beta-hidroxibutirato y acetoacetato y precursores metabólicos de los mismos. La expresión precursor metabólico, usada en la presente realización, puede hacer referencia a compuestos que comprenden restos de 1,3 butanodiol, acetoacetilo o D-beta-hidroxibutirato tales como acetoacetil-1-1,3-butanodiol, acetoacetil- D-beta-hidroxibutirato y acetoacetilglicerol. Algunos ésteres de cualquiera de tales compuestos con alcoholes monohídricos, dihídricos o trihídricos también se incluyen en otra realización adicional. Algunos precursores metabólicos también incluyen poliéster desde D-beta-hidroxibutirato y ésteres de acetoacetato de D-beta-hidroxibutirato. Algunos poliésteres de D-beta-hidroxibutirato incluyen oligómeros de este polímero diseñados para que sean fácilmente digeribles y/o se puedan metabolizar por seres humanos mamíferos. Estos tienen preferentemente una longitud de 2 a 100 repeticiones, por lo general una longitud de 2 a 20 repeticiones y de la forma más conveniente una longitud de 3 a 10 repeticiones. A continuación se proporcionan algunos ejemplos de poli D-beta-hidroxibutirato o ésteres de poli-D-beta-hidroxibutirato terminalmente oxidados que se pueden usar como precursores de cuerpos cetónicos:



En cada caso, n se selecciona de modo que el polímero u oligómero se metabolice fácilmente al administrarlo a un organismo de ser humano o mamífero para proporcionar niveles elevados de cuerpos cetónicos en sangre. Los valores de n son números enteros de 0 a 1.000, más preferentemente de 0 a 200, todavía más preferentemente de 1 a 50, lo más preferentemente de 1 a 20, siendo de forma particularmente conveniente de 3 a 5. En cada caso m es un número entero de 1 o más elevado, un complejo del mismo con uno o más cationes o una sal del mismo para uso en terapia o nutrición. En el presente documento se describen algunos ejemplos de cationes y sales fisiológicas habituales, e incluyen adicionalmente sodio, potasio, magnesio, calcio, cada uno equilibrado con un contraión fisiológico que forma complejo salino, L-lisina, L-arginina, metil glucamina y otros conocidos por los expertos en la materia.

En la definición de un compuesto precursor de cuerpo cetónico también se incluyen otros diversos compuestos precursores de cuerpos cetónicos útiles para el tratamiento de la reducción del metabolismo neuronal; incluyendo ésteres de alcoholes polihídricos, ésteres de 3-hidroxiácido y ésteres de glicerol, como se describe con más detalle en lo sucesivo en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "derivado" se refiere a un compuesto o porción de un compuesto que se deriva o que teóricamente se puede derivar de un compuesto precursor; la expresión "grupo hidroxilo" se representa con la fórmula -OH; la expresión "grupo alcoxi" se representa con la fórmula --OR, en la que R puede ser un grupo alquilo, que incluye un grupo alquilo inferior, opcionalmente sustituido con un grupo alquenoilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilo halogenado, o heterocicloalquilo, como se define a continuación; el término "éster" se representa con la fórmula --OC(O)R, en la que R puede ser un grupo alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilo halogenado, o heterocicloalquilo, como se define a continuación; la expresión "grupo alquilo" se define como un grupo de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado de 1 a 24 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo y similares. Un grupo "alquilo inferior" es un hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; la expresión "grupo alquenoilo" se define como un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono y la fórmula estructural que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono; la expresión "grupo alquinilo" se define como un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono y una fórmula estructural que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono; la expresión "grupo alquilo halogenado" se define como un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con uno o más átomos de hidrógeno presentes en estos grupos sustituido con un halógeno (F, Cl, Br, I); la expresión "grupo cicloalquilo" se define como un anillo con base de carbono aromático formado por al menos tres átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. La expresión "grupo heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo tal como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre, o fósforo; la expresión "grupo alifático" se define como grupos que incluyen alquilo, alquenoilo, alquinilo, alquilo halogenados y cicloalquilo como se ha definido anteriormente. Un "grupo alifático inferior" es un grupo alifático que contiene de 1 a 10 átomos de carbono; la expresión "grupo arilo" se define como cualquier grupo aromático con base de carbono que incluye, pero no se limita a, benceno, naftaleno, etc. El término "aromático" también incluye "grupo heteroarilo", que se define como un grupo aromático que tiene al menos un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Algunos ejemplos de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquinilo, alquenoilo, arilo, haluro, nitro, amino, éster, cetona, aldehído, hidroxilo, ácido carboxílico, o alcoxi, o el grupo arilo puede estar sin sustituir; el término "aralquilo" se define como un grupo arilo que tiene un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido al grupo arilo. Un ejemplo de un grupo aralquilo es un grupo bencilo; "esterificación" se refiere a la reacción de un alcohol con un ácido carboxílico o un derivado de ácido carboxílico para dar un éster; "transesterificación" se refiere a la reacción de un éster con un alcohol para formar un nuevo compuesto de éster. La expresión "3-hidroxiacetato" se usa de forma indistinta con la expresión "ácido 3-hidroxiacético".

Un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos incluye compuestos de acuerdo con la fórmula:



en la que R es un resto de alcohol polihídrico; n, m y x representan números enteros; y m es inferior o igual a x.

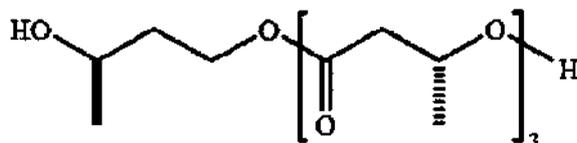
Algunos alcoholes fisiológicamente compatibles adecuados para formar ésteres con (R)-3-hidroxiacetato y derivados del mismo incluyen alcoholes monohídricos y polihídricos. Algunos ésteres de alcoholes polihídricos administran una densidad más elevada de equivalentes de (R)-3-hidroxiacetato por equivalente de derivado de (R)-3-hidroxiacetato usando oligómeros de (R)-3-hidroxiacetato más cortos. Algunos oligómeros más cortos por lo general se hidrolizan más rápidamente para dar concentraciones elevadas de (R)-3-hidroxiacetato en sangre. Algunos ejemplos de alcoholes polihídricos adecuados para preparar tales ésteres incluyen carbohidratos y derivados de carbohidratos, tales como alcoholes de carbohidrato, algunos ejemplos de carbohidratos incluyen, sin limitación, altrosa, arabinosa, dextrosa, eritrosa, fructosa, galactosa, glucosa, gulosa, idosa, lactosa, lixosa, manosa, ribosa, sacarosa, talosa, treosa, xilosa y similares. Algunos ejemplos adicionales de carbohidratos útiles para preparar derivados de (R)-3-hidroxiacetato incluyen derivados de amino, tales como galactosamina, glucosamina y manosamina, incluyendo derivados de N-acetilo, tales como N-acetilglucosamina y similares. Algunos ejemplos de carbohidratos también incluyen derivados de carbohidratos, tales como alquil glucósidos. Algunos ejemplos de alcoholes de carbohidrato incluyen, sin limitación, glicerol, manitol, ribitol, sorbitol, treitol, xilitol y similares. Los enantiómeros de los carbohidratos y alcoholes de carbohidrato enumerados anteriormente también se pueden usar para preparar

derivados de (R)-3-hidroxi butirato de acuerdo con la fórmula mencionada anteriormente.

Algunas realizaciones incluyen compuestos en los que n es de 1 a aproximadamente 100; en los que x es de 1 a aproximadamente 20; en los que m es de 1 a aproximadamente 20. Una realización incluye un compuesto en el que R es (R)-1,3-butanodiol.

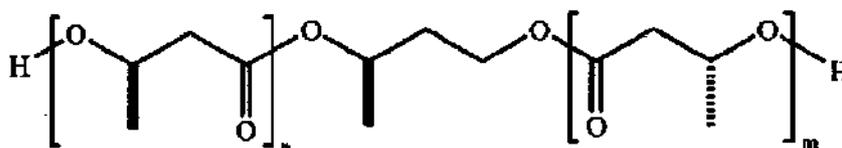
5

Otro compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos incluyen compuestos de fórmula



10

y también

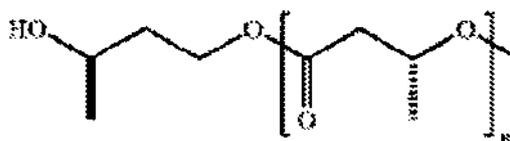


15

en la que n y m independientemente son números enteros de 1 a aproximadamente 100. En algunas realizaciones, n y m son los mismos; n y m son diferentes; y en otras n y m son 3.

Además, algunos compuestos capaces de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos incluyen compuestos de éster de R-3-hidroxi butirato de acuerdo con la fórmula

20



en la que n es un número entero de 1 a aproximadamente 100. En una realización, n es 3.

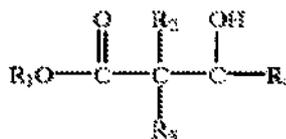
25

Otros compuestos capaces de elevar los niveles de cuerpos cetónicos incluyen 3-hidroxiácidos. Las composiciones incluyen 3-hidroxiácidos, oligómeros lineales o cíclicos de los mismos, ésteres de los 3-hidroxiácidos u oligómeros, derivados de 3- hidroxiácidos y combinaciones de los mismos. En una realización, las composiciones incluyen el macrólido cíclico de R-3-hidroxiácidos que contienen 3, 4, o 5 subunidades monoméricas. Algunos 3-hidroxiácidos incluyen ácido 3-hidroxi butírico, ácido 3-hidroxi valérico, ácido 3-hidroxi hexanoico y ácido 3-hidroxi heptanoico. En algunas realizaciones, la longitud del oligómero debe ser de modo que el derivado tenga una tasa de digestión adecuada para la liberación sostenida del monómero. En otra realización, el trímero cíclico (tríolido) se usa en una combinación con otros oligómeros cíclicos o ésteres lineales y/o mezclas de ambos.

30

La fórmula general para los 3-hidroxiácidos es:

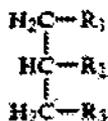
35



en la que R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, metilo, alquilo, alquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, tiol, disulfuro, éter, tioletéer, amina, amida, halógeno. R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, alquilo, alquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, tiol, disulfuro, éter, tioletéer, amina, amida, halógeno, hidroxí, éster, radicales sustituidos con nitrógeno, y/o radicales sustituidos con oxígeno. R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, tiol, disulfuro, éter, tioletéer, amina, amida, halógeno, hidroxí, éster, radicales sustituidos con nitrógeno, y/o radicales sustituidos con oxígeno. Además, cuando R<sub>4</sub> no es hidrógeno o un halógeno, R<sub>3</sub> puede ser un enlace directo a R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub> puede ser metilo.

40

Otros compuestos capaces de aumentar niveles de cuerpos cetónicos incluyen ésteres de glicerol, en particular, glicéridos no inmediatamente solubles en agua de al menos un ceto o hidroxi ácido, que tiene la fórmula



5 en la que dos o tres de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> independientemente los unos de los otros, son uno o más de los grupos acetoacetato, alfa-cetopropionato, beta-hidroxi butirato y alfa-hidroxi propionato, y cuando solamente dos de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cualquiera de dichos grupos, el tercero de ellos es un grupo hidroxi o un resto de un ácido graso saturado que contiene de 2 a 24 átomos de carbono. Se prevén otros ésteres de glicerol, en particular  
10 glicéridos no inmediatamente solubles en agua de al menos un ceto o hidroxi ácido, que tienen la fórmula



15 en la que un grupo R es hidrógeno, y los grupos R son (--COCH<sub>2</sub>, COCH<sub>3</sub>). Además, en la que cada R es el mismo o diferente y es hidrógeno, o (--COCH<sub>2</sub>, COCH<sub>3</sub>), con la condición de que al menos un R no sea hidrógeno y en la que R' es un éster de ácido lineal de un número par de carbonos de 2 a 20 carbonos.

20 También se desvelan composiciones en formulaciones administrativamente convenientes que incluyen unidades de dosificación incorporadas en diversos envases. Algunas dosificaciones de las composiciones de la invención, tales como, por ejemplo, las que comprenden MCT, se pueden administrar en una cantidad eficaz para aumentar la capacidad cognitiva de los pacientes afectados con enfermedades de reducción del metabolismo neuronal, tal como en pacientes con cualquier disminución cognitiva asociada a enfermedad o con la edad, tal como, AD, AAMI y similares.

25 En una realización, los compuestos de la invención dan como resultado el aumento de la concentración de cetona en el organismo, y en esta realización, las composiciones se administran en una cantidad que es eficaz para inducir hipercetonemia. En una realización, la hipercetonemia da como resultado cuerpos cetónicos que se usan para dar energía al cerebro.

30 En una realización, la composición aumenta la concentración en circulación de al menos un tipo de cuerpos cetónicos en el mamífero o paciente. En una realización, el cuerpo cetónico en circulación es D-beta-hidroxi butirato. La cantidad de cuerpos cetónicos en circulación se puede medir un número de veces después de la administración, y en una realización, se mide en el momento en el que se predice que está cercana a la concentración máxima en sangre, pero también se puede medir antes o después del nivel predicho de concentración máxima en sangre. Las  
35 cantidades medidas de estos momentos fuera de las horas punta se ajustan a continuación opcionalmente para reflejar el nivel predicho en el tiempo máximo predicho. En una realización, el tiempo máximo predicho se produce en aproximadamente dos horas. El nivel máximo de sangre en circulación y el momento puede variar dependiendo de factores conocidos por los expertos en la materia, que incluyen tasas digestivas individuales, coingestión o ingestión previa o posterior de alimentos, bebidas, etc., como lo sabe un experto en la materia. En una realización, el  
40 nivel máximo en sangre alcanzado de D-beta-hidroxi butirato está entre aproximadamente 0,05 milimolar (mM) y aproximadamente 50 mM. Otra manera de determinar si los niveles de D-beta-hidroxi butirato en sangre se elevan de aproximadamente 0,05 mM a aproximadamente 50 mM es mediante la medida de excepción en orina de D-beta-hidroxi butirato a una tasa en el intervalo de aproximadamente 5 mg/dl aproximadamente 160 mg/dl. En otras realizaciones, en nivel máximo en sangre se eleva de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 50 mM, de  
45 aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 20 mM, de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 10 mM, de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 5 mM, más preferentemente se eleva de aproximadamente 0,15 mM a aproximadamente 2 mM, de aproximadamente 0,15 mM a aproximadamente 0,3 mM, y de aproximadamente 0,2 mM a aproximadamente 5 mM, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo de la formulación y del hospedador, por ejemplo, tal como se ha analizado anteriormente. En otras realizaciones, el nivel  
50 máximo de D-beta-hidroxi butirato en sangre alcanzado será al menos aproximadamente 0,05 mM, al menos aproximadamente 0,1 mM, al menos aproximadamente 0,15 mM, al menos aproximadamente 0,2 mM, al menos aproximadamente 0,5 mM, al menos aproximadamente 1 mM, al menos aproximadamente 1,5 mM, al menos aproximadamente 2 mM, al menos aproximadamente 2,5 mM, al menos aproximadamente 3 mM, al menos aproximadamente 4 mM, al menos aproximadamente 5 mM, al menos aproximadamente 10 mM, al menos  
55 aproximadamente 15 mM, al menos aproximadamente 20 mM, al menos aproximadamente 30 mM, al menos

aproximadamente 40 mM y al menos aproximadamente 50 mM.

Algunas cantidades eficaces de las dosificaciones de compuestos para las composiciones de la invención, es decir compuestos capaces de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en una cantidad eficaz para el tratamiento o la prevención de la pérdida de la función cognitiva causada por reducción del metabolismo neuronal serán evidentes para los expertos en la materia. Como se ha analizado anteriormente en el presente documento, tales cantidades eficaces se pueden determinar a la vista de los niveles de cetona en sangre desvelados. Cuando el compuesto capaz de elevar tentaciones de cuerpos cetónicos es MCT, la dosis de MCT, en una realización, está en el intervalo de aproximadamente 0,05 g/kg/día a aproximadamente 10 g/kg/día de MCT. En otras realizaciones, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,25 g/kg/día a aproximadamente 5 g/kg/día de MCT. En otras realizaciones, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,5 g/kg/día a aproximadamente 2 g/kg/día de MCT. En otras realizaciones, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 g/kg/día a aproximadamente 2 g/kg/día. En otras realizaciones, la dosis de MCT es de al menos aproximadamente 0,05 g/kg/día, al menos aproximadamente 0,1 g/kg/día, al menos aproximadamente 0,15 g/kg/día, al menos aproximadamente 0,2 g/kg/día, al menos aproximadamente 0,5 g/kg/día, al menos aproximadamente 1 g/kg/día, al menos aproximadamente 1,5 g/kg/día, al menos aproximadamente 2 g/kg/día, al menos aproximadamente 2,5 g/kg/día, al menos aproximadamente 3 g/kg/día, al menos aproximadamente 4 g/kg/día, al menos aproximadamente 5 g/kg/día, al menos aproximadamente 10 g/kg/día, al menos aproximadamente 15 g/kg/día, al menos aproximadamente 20 g/kg/día, al menos aproximadamente 30 g/kg/día, al menos aproximadamente 40 g/kg/día y al menos aproximadamente 50 g/kg/día.

Algunos envases y/o formulaciones de dosificación unitaria convenientes incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, trociscos, caramelos duros, barras nutricionales, bebidas nutricionales, pulverizaciones de dosis medida, cremas y supositorios, entre otros. Las composiciones se pueden combinar con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como gelatina, aceite(s), y/u otro agente(s) farmacéuticamente activo. Por ejemplo, las composiciones se pueden combinar y/o usar de forma ventajosa en combinación con otros agentes terapéuticos o profilácticos, diferentes de los compuestos objeto. En muchos casos, la administración en conjunto con las composiciones objeto aumenta la eficacia de tales agentes. Por ejemplo, los compuestos se pueden usar de forma ventajosa en conjunto con antioxidantes, compuestos que aumentan la eficiencia de la utilización de glucosa y mezclas de los mismos.

Un sujeto se puede infundir por vía intravenosa con compuestos cetogénicos tales como MCT, MCFA, directamente, hasta un nivel necesario para tratar y prevenir la aparición de enfermedades de reducción del metabolismo neuronal. Los expertos en la materia conocen bien la preparación de soluciones intravenosas de lípidos y cuerpos cetónicos.

En el presente documento también se desvela una formulación que comprende una mezcla de MCT y carnitina para proporcionar niveles elevados de cetona en sangre. La naturaleza de tales formulaciones dependerá de la duración y la vía de administración. Tales formulaciones pueden estar en el intervalo de 0,05 g/kg/día a 10 g/kg/día de MCT y de 0,05 mg/kg/día a 10 mg/kg/día de carnitina o sus derivados. En una realización, una dosis de MCT puede estar en el intervalo de 0,05 g/kg/día a 10 g/kg/día de MCT. La dosis puede estar en el intervalo de 0,25 g/kg/día a 5 g/kg/día de MCT. La dosis también puede estar en el intervalo de 0,5 g/kg/día a 2 g/kg/día de MCT. En algunas realizaciones, una dosis de carnitina o derivado de carnitina puede estar en el intervalo de 0,05 mg/kg/día a 10 mg/kg/día. La dosis de carnitina o derivado de carnitina puede estar en el intervalo de 0,1 mg/kg/día a 5 mg/kg/día. La dosis de carnitina o derivado de carnitina también puede estar en el intervalo de 0,5 mg/kg/día a 1 mg/kg/día. Por ejemplo, se producirán variaciones necesariamente dependiendo de la formulación y/o el hospedador.

En una realización, una formulación comprende un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 g de MCT emulsionado combinado con aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 mg de carnitina. Algunas cantidades de MCT pueden ser al menos aproximadamente 1 g, al menos aproximadamente 10 g, al menos aproximadamente 50 g, al menos aproximadamente 100 g, al menos aproximadamente 150 g, al menos aproximadamente 200 g, al menos aproximadamente 250 g, al menos aproximadamente 300 g, al menos aproximadamente 400 g. Algunas cantidades de carnitina pueden ser al menos aproximadamente 1 g, al menos aproximadamente 50 g, al menos aproximadamente 100 g, al menos aproximadamente 250 g, al menos aproximadamente 500 g, al menos aproximadamente 1000 g, al menos aproximadamente 1250 g, al menos aproximadamente 1500 g. Otra formulación comprende 50 g de MCT (95 % de triC8:0) emulsionado con 50 g de mono y diglicéridos combinados con 500 mg de L-carnitina. Una formulación de este tipo se tolera bien y generalmente induce hipercetonemia durante 3-4 horas en sujetos humanos.

La dosis diaria de MCT también se puede medir en términos de gramos de MCT por kg de peso corporal (BW) del mamífero. La dosis diaria de MCT puede variar de aproximadamente 0,01 g/kg a aproximadamente 10,0 g/kg de BW del mamífero. Preferentemente, la dosis diaria de MCT es de aproximadamente 0,1 g/kg a aproximadamente 5 g/kg de BW del mamífero. Más preferentemente, la dosis diaria de MCT es de aproximadamente 0,2 g/kg a aproximadamente 3 g/kg del mamífero. Todavía más preferentemente, la dosis diaria de MCT es de aproximadamente 0,5 g/kg a aproximadamente 2 g/kg del mamífero.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden coadministrar con carbohidrato, o se pueden coformular con carbohidrato. Algunos carbohidratos pueden incluir más de un tipo de carbohidrato. En la técnica se conocen algunos carbohidratos apropiados, e incluyen azúcares simples, tales como glucosa, fructosa, sacarosa, y similares, a partir de fuentes convencionales tales como sirope de maíz, remolacha azucarera y similares. Si se coformulan, la cantidad de carbohidrato a usar puede incluir al menos aproximadamente 0,1 g, al menos aproximadamente 1g, al menos aproximadamente 10 g, al menos aproximadamente 50 g, al menos aproximadamente 100 g, al menos aproximadamente 150 g, al menos aproximadamente 200 g, al menos aproximadamente 250 g, al menos aproximadamente 300 g, al menos aproximadamente 400 g. Las cantidades de carnitina pueden ser al menos aproximadamente 1 g, al menos aproximadamente 50 g, al menos aproximadamente 100 g. Las composiciones pueden comprender de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 40 % de carbohidratos, en una base de peso seco. Algunas fuentes de tales carbohidratos incluyen granos o cereales tales como arroz, maíz, sorgo, alfalfa, cebada, habas de soja, colza, avena, trigo, o mezclas de los mismos. Las composiciones también comprenden opcionalmente otros componentes que comprenden carbohidratos tales como suero en polvo y otros productos o subproductos lácteos.

En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden adicionalmente la determinación del genotipo o alelos en particular de los pacientes. En una realización, se determinan los alelos del gen de la apolipoproteína E del paciente. Se ha encontrado algunos vehículos no de E4 obtenían mejores resultados que aquellos con el alelo E4 cuando se inducían niveles de cuerpos cetónicos elevados con MCT. Además, los individuos con el alelo E4 tenían niveles más elevados de cuerpos cetónicos en ayunas y los niveles continuaban aumentando en el intervalo de tiempo de dos horas. Por lo tanto, los vehículos de E4 pueden requerir niveles más elevados de cetona o agentes que aumentan la capacidad para usar los cuerpos cetónicos que están presentes.

En otra realización, las composiciones que comprenden compuestos capaces de aumentar las concentraciones de cuerpos cetónicos son productos alimenticios formulados específicamente para el consumo humano. Estos incluirán alimentos y nutrientes destinados a proporcionar los requisitos dietéticos necesarios para un ser humano, así como otros suplementos dietéticos humanos. En una realización, los productos alimenticios formulados para el consumo humano son completos y nutricionalmente equilibrados mientras que en otros se proporcionan como suplementos nutricionales para su uso en conexión con una dieta bien equilibrada o formulada.

En otra realización, la composición es un suplemento alimenticio, tal como agua potable, bebida, concentrado líquido, gel, yogur, polvo, gránulos, pasta, suspensión, chicle, trozo, golosina, tentempié, gránulo, píldora, cápsula, comprimido, o cualquier otra forma de administración. Los suplementos nutricionales se pueden formular de forma especial para su consumo por una especie en particular o incluso un individuo mamífero, tal como mamífero de compañía, o un ser humano. En una realización, el suplemento nutricional puede comprender una dosis relativamente concentrada de MCT de un modo tal que el suplemento se pueda administrar al mamífero en pequeñas cantidades, o se pueda diluir antes de la administración a un mamífero. En algunas realizaciones, el suplemento nutricional u otra composición que contenga MCT puede necesitar su mezcla con agua o similares antes de la administración al mamífero, por ejemplo para ajustar la dosis, para hacer que sea más agradable al paladar, o para permitir una administración más frecuente en dosis más pequeñas.

Algunas fuentes del MCT incluyen cualquier fuente adecuada, semisintética, sintética o natural. Algunos ejemplos de fuentes de MCT naturales incluyen fuentes vegetales tales como cocos y aceite de coco, semillas de palma y aceites de semilla de palma, y fuentes animales tales como leche de cualquiera de diversas especies, por ejemplo, cabras.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

### **EJEMPLO 1 FARMACOGENÓMICA EN UN TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER BASADO EN CUERPOS CETÓNICOS**

Un tratamiento prometedor para la enfermedad de Alzheimer es la inducción de cetosis. El estudio de KET-04-001 examinó los efectos farmacogenómicos de varios marcadores genéticos en un grupo de pacientes con AD de leve a moderada tratados con un agente cetogénico. El compuesto de ensayo era AC-1202. El AC-1202 es una formulación de triglicéridos de cadena media (MCT) diseñado para aumentar de forma segura los cuerpos cetónicos en suero incluso en presencia de carbohidratos en la dieta. Los MCT se eligieron para este estudio debido a su excelente perfil de seguridad y largo uso histórico en trastornos de malabsorción de lípidos y dietas cetogénicas. Debido a las propiedades físicas únicas de AC-1202, este se metaboliza de forma diferente a la de los triglicéridos de cadena larga (LCT) más comunes. Si se consumen cantidades suficientemente elevadas de AC-1202, se puede inducir un estado de cetosis leve.

## Sujetos

Se identificaron sistemáticamente doscientos cincuenta y tres participantes con un diagnóstico de AD probable. El estudio reclutó pacientes ambulatorios con un diagnóstico de AD probable de gravedad leve a moderada de acuerdo con los criterios de NINCDS-ADRDA y DSM IV, con una puntuación de MMSE entre 14 y 24 (inclusive) en la Identificación sistemática. Un CT o MRI dentro de los 24 meses antes de la Identificación sistemática no tenía que presentar signo alguno de tumor, anomalía estructural, o enfermedad degenerativa. Se requirió que los sujetos presentaran una puntuación  $\leq 4$  en la Escala de Isquemia Modificada de Hachinski. Los sujetos y sus cuidadores proporcionaron el consentimiento informado, que incluía una provisión opcional de formación de tipos. De acuerdo con su criterio, algunos participantes pudieron proporcionar consentimiento para ser sometidos a ensayo para APOE y/o marcadores de ADN adicionales. La información genética no se compartió con personal de la instalación o participantes en el estudio.

Los criterios fundamentales de exclusión en la Identificación sistemática incluían: depresión mayor tal como se determina con una Escala de Cornell para Depresión en puntuación de Demencia  $\geq 13$ , hipotiroidismo clínicamente significativo tal como se determina mediante la evaluación de la función tiroidea, deficiencia de B12 clínicamente significativa dentro de los 12 meses antes de la Medida inicial, enfermedad o insuficiencia renal clínicamente significativas, enfermedad con insuficiencia hepática clínicamente significativas y cualquier tipo de diabetes.

Los sujetos que reciben en la actualidad medicaciones para AD aprobadas eran idóneos para inscripción en el estudio con la condición de que se hubieran mantenido con una dosificación estable durante al menos 3 meses antes de la Identificación sistemática y se les pidió que permaneciera con la dosificación estable durante todo el periodo de duración del estudio.

## 25 Diseño del estudio

Los sujetos se clasificaron al azar en una proporción de 1:1 para recibir cualquiera de AC-1202 o Placebo de emparejamiento durante 90 días. Se usó un código de clasificación aleatoria en bloque permutado con un tamaño de bloque de 4. A los sujetos se les proporcionaron kits de estudio marcados con un sitio único y número de sujeto. A los participantes, los que administran las intervenciones y los que evalúan los resultados se les ocultó la asignación de grupos. Los sujetos que abandonaban el estudio prematuramente se sustituían y se asignaban al producto en investigación con un monitor médico sin ocultación independiente de una manera tal como para conseguir aproximadamente 50 sujetos dentro de cada grupo de tratamiento.

El producto en investigación se formuló como un polvo secado por pulverización emulsionado que consistía en un 33 % de AC-1202 (Neobee 895, Stepan Chemical Company), un 64 % de goma arábiga (Instagum, CNI) y un 2,6 % de siloide (244FP, Grace Davison). El placebo era isocalórico a la formulación activa y consistía en una mezcla de un 51 % de goma arábiga, un 37 % de dextrosa, un 10 % de aceite de cártamo y un 2 % de siloide (preparado por el Chemins Company). El producto en investigación se proporciona como un polvo envasado en sobrecitos de 30 g que contenían compuesto activo (equivalente a 10 gramos de AC-1202) o Placebo de emparejamiento.

Los contenidos de los sobrecitos se tenían que mezclar en un vaso de 8 oz. de un líquido tal como agua, leche o zumo antes de su consumo. Estas instrucciones se modificaron posteriormente para recomendar la reconstitución con una bebida de reemplazo de comidas, Ensure™ (Abbott Laboratories), para mejorar la tolerancia del producto. Durante los primeros siete días del estudio, los sujetos recibieron un sobrecito de 30 g al día. El Día 8, se le pidió a cada sujeto que aumentara la dosis a dos sobrecitos de 30 g al día y que continuara con esa dosis hasta el Día 90. Las dosis diarias se administraban durante el desayuno, excepto los días de visita a la clínica cuando se pedía a los participantes que desayunaran antes de la su visita programada.

Las evaluaciones de seguridad incluían exámenes físicos, medidas de signos vitales, química en suero de rutina y ensayos de hematología y los electrocardiogramas se realizaron con Identificación sistemática el Día 104. Los sucesos adversos emergentes por el tratamiento y cualquier cambio en la administración simultánea de la medicación se registraban en todas las visitas a la clínica.

## 55 Ensayos de niveles de concentración de $\beta$ -hidroxibutirato

Se recogieron muestras de suero antes y después de la dosificación y se analizaron en Allied Research International (anteriormente SFBC) de Miami, FL usando el tipo de diagnóstico Liquicolor® para BHB proporcionado por los Laboratorios Stanbio (Boenre, TX). El intervalo normal (periodo de ayuno de 12 horas) es de 0,02 mM a 0,27 mM.

## 60 Análisis estadístico

Un análisis de intervención de tratamiento (ITT) se usó como el análisis primario de eficacia, en el que se incluyeron todos los sujetos que se clasificaron al azar, recibieron medicación de estudio y los que completaron al menos una visita de seguimiento. Todos los datos de eficacia que faltaban se atribuyeron usando el método de imputación de la última observación (LOCF). Los puntos finales primarios establecidos a priori eran el cambio a partir de la medida

inicial en ADAS-Cog y las puntuaciones globales de ADCS-CGIC en el Día 90. Las medidas de los resultados secundarios incluían el MMSE y las interacciones asociadas al genotipo APOE y los niveles de concentración de BHB.

- 5 Un ANCOVA de dos vías general se usó para evaluar el efecto del tratamiento, junto con los efectos del genotipo y tratamiento con interacciones de genotipo para  $C_{\text{máx}}$  de niveles de BHB en suero el Día 90. El modelo de ANCOVA incluía factores independientes para tratamiento, genotipo y tratamiento con interacciones de genotipo. Una variable para el nivel de BHB en suero en la medida inicial se incluyó como una covariable. Las correlaciones entre la  $C_{\text{máx}}$  del nivel de BHB en suero el Día 90 y el cambio de la puntuación total a partir de la medida inicial se determinó con estadísticas de correlación de Pearson.

### Formación de genotipos

- 15 Se eligieron varios marcadores genéticos por su capacidad para influir en la eficacia de una terapia basada en cuerpos cetónicos en la enfermedad de Alzheimer en el Estudio de KET-04-001. Se formaron genotipos con los participantes en el Estudio de KET-04-001 que consintieron un análisis genético adicional mediante secuenciación reacción en cadena de la polimerasa para 15 Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en los genes de IDE, LDLR, APOE, PON1, IGFR1 e IL1B (que se describen con más detalle a continuación). La formación de genotipo se consiguió como sigue a continuación: se extrajo ADN genómico de sangre venosa anticoagulada con EDTA con el uso de un conjunto de mini-reactivo QIA-amp para Sangre-ADN (Qiagen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ADN se eluyó en 200  $\mu$ l de agua en la etapa final y se almacenó a -20 °C hasta que se necesitó. Los conjuntos de cebador individual como se describe en cualquier parte en el presente documento se usaron para amplificar regiones que contenían el polimorfismo de interés. El ADN se amplificó en tampón 5X [Tris-HCl 300 mM, pH 9,0, 62,5 mM  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ],  $\text{MgCl}_2$  2 mM, cuatro dNTP (dATP, dCTP, dGTP, y dTTP; 250  $\mu$ M cada uno), 1U de AmpliTaq ADN polimerasa, y 8 pmol de cada uno de los cebadores en un volumen final de 20  $\mu$ l. Las muestras se desnaturalizaron a 95 °C durante 3 min, se hibridaron a 47 °C durante 60 s, y se alargaron a 72 °C durante 60 s. Esto fue seguido por 35 ciclos de desnaturalización (15 s a 95 °C), hibridación (30 s a 47 °C), y extensión (20 s a 20 25 °C). El ciclo final fue seguido por 10 min a 72 °C y 1 min a 25 °C. La formación de genotipo se determinó a través de secuenciación directa de productos de PCR usando el Kit de Reacción Listo para Secuenciación con Ciclo Terminador ABI PRISM BigDye y se analizó en un Secuenciador de ADN ABI PRISM 377 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

- 35 La presencia de IDE\_7 o rs2251101 de IDE se determinó mediante amplificación con PCR y secuenciación de una región de ADN genómico aislado de cada paciente (una porción relevante de este gen se muestra en la SEC ID N°: 3). La región amplificada contenía el polimorfismo. La PCR se realizó usando técnicas convencionales de biología molecular. Los cebadores de la SEC ID N°: 1 (CAGCACTTTAGGAGGCCAAG) y la SEC ID N°: 2 (CTGCCCTTACAGGGATGAAA) se usaron para generar un fragmento de 682 pb. Este fragmento se purificó y a continuación se secuenció usando técnicas de secuenciación con fluorescencia para determinar el genotipo de cada paciente.

- 40 La presencia de homocigosis para A para rs2229765 en un precursor del receptor del factor 1 de crecimiento de tipo insulínico (IGFR-1) (una porción relevante de este gen se muestra en la SEC ID N°: 6) se determinó mediante amplificación con PCR y secuenciación de una región de ADN genómico aislado de cada paciente. La región amplificada contenía el polimorfismo. La PCR se realizó usando técnicas convencionales de biología molecular. Los cebadores de la SEC ID N°: 4 (GGCTTAGAGTTCCCCAAAG) y la SEC ID N°: 5 (CTTGCTGATGCCTGTGTTGT) se usaron para generar un fragmento de 529 pb. Este fragmento se purificó y a continuación se secuenció usando técnicas de secuenciación con fluorescencia para determinar el genotipo de cada paciente.

- 50 La presencia de homocigosis para T en rs1143627 de IL1B (una porción relevante de este gen se muestra en la SEC ID N°: 9) así como la presencia de homocigosis para C en rs16944 de IL1B (una porción relevante de este gen se muestra en la SEC ID N°: 10) se detectó mediante amplificación con PCR y secuenciación de una región de ADN genómico aislado de cada paciente. La región amplificada contenía el polimorfismo. La PCR se realizó usando técnicas convencionales de biología molecular. Los cebadores de la SEC ID N°: 7 (CACAAAGAGGCAGAGACAGA) y la SEC ID N°: 8 (GTCTTG CAGGGTTGTGTGAG) se usaron para generar un fragmento de 799 pb. Este fragmento se purificó y a continuación se secuenció usando técnicas de secuenciación con fluorescencia para determinar el genotipo de cada paciente.

- 60 El genotipo de rs2738447 de LDLR se determinó mediante amplificación con PCR y secuenciación de una región de ADN genómico aislado de cada paciente. La región amplificada contenía el polimorfismo. La PCR se realizó usando técnicas convencionales de biología molecular. Los cebadores de la SEC ID N°: 13 y la SEC ID N°: 14 se usaron para generar un fragmento de 590 pb. Este fragmento se purificó y a continuación se secuenció usando técnicas de secuenciación con fluorescencia para determinar el genotipo de cada paciente.

- 65 El genotipo de rs7259278 de LDLR se determinó mediante amplificación con PCR y secuenciación de una región de ADN genómico aislado de cada paciente. La región amplificada contenía el polimorfismo. La PCR se realizó usando técnicas convencionales de biología molecular. Los cebadores de la SEC ID N°: 13 y la SEC ID N°: 14 se usaron

para generar un fragmento de 590 pb. Este fragmento se purificó y a continuación se secuenció usando técnicas de secuenciación con fluorescencia para determinar el genotipo de cada paciente.

5 El genotipo de rs11669576 de LDLR se determinó mediante amplificación con PCR y secuenciación de una región de ADN genómico aislado de cada paciente. La región amplificada contenía el polimorfismo. La PCR se realizó usando técnicas convencionales de biología molecular. Los cebadores de la SEC ID N°: 11 (CACCTGGCTGTTTCCTTGAT) y la SEC ID N°: 12 (TTCCTGTTCCAC-CAGTAGGG) se usaron para generar un fragmento de 530 pb. Este fragmento se purificó y a continuación se secuenció usando técnicas de secuenciación con fluorescencia para determinar el genotipo de cada paciente.

10 El genotipo para rs1799898 de LDLR se determinó mediante amplificación con PCR y secuenciación de una región de ADN genómico aislado de cada paciente (una porción relevante de este gen se muestra en la SEC ID N°: 15). La región amplificada contenía el polimorfismo. La PCR se realizó usando técnicas convencionales de biología molecular. Los cebadores de la SEC ID N°: 13 (GTCACAG-GGGAGGGTTC) y la SEC ID N°: 14 (CTACTGGGGAGCCTGAGACA) se usaron para generar un fragmento de 590 pb. Este fragmento se purificó y a continuación se secuenció usando técnicas de secuenciación con fluorescencia para determinar el genotipo de cada paciente.

20 El genotipo para heterocigosis para la variante rs1803274 K de la Butirilcolina esterasa (BCHE) (una porción relevante de este gen se muestra en la SEC ID N°: 18) se determinó mediante amplificación con PCR y secuenciación de una región de ADN genómico aislado de cada paciente. La región amplificada contenía el polimorfismo. La PCR se realizó usando técnicas convencionales de biología molecular. El cebador directo tenía la SEC ID N°: 16 (CAGTTAATGAAACAGATAAAAATTTT) y el cebador inverso tenía la SEC ID N°: 17 (CAATATTATCCTTCTGGATT).

25 El genotipo de la variante rs405509 de promotor de la apolipoproteína E (APOE) se determina mediante amplificación con PCR y secuenciación de una región de ADN genómico aislado de cada paciente (una porción relevante de este gen se muestra en la SEC ID N°: 21). La región amplificada contenía el polimorfismo. La PCR se realizó usando técnicas convencionales de biología molecular. Los cebadores de la SEC ID N°: 19 (GCCTAGCCCCACTTTCTTTT) y la SEC ID N°: 20 (AGGTGGGGCATAGAGGTCTT) se usaron para generar un fragmento de 587 pb. Este fragmento se purificó y a continuación se secuenció usando técnicas de secuenciación con fluorescencia para determinar el genotipo de cada paciente.

35 Detección del genotipo para rs662 de paraoxonasa/arilesterasa 1 (PON1) en suero: se determina mediante amplificación con PCR y secuenciación de una región de ADN genómico aislado de cada paciente. La región amplificada contenía el polimorfismo. La PCR se realizó usando técnicas convencionales de biología molecular. Los cebadores de la SEC ID N°: 22 (AAGGCTCCATCCCACATCTT) y la SEC ID N°: 23 (TCATCACAGTTCCCCCTCTT) se usaron para generar un fragmento de 574 pb. Este fragmento se purificó y a continuación se secuenció usando técnicas de secuenciación con fluorescencia para determinar el genotipo de cada paciente.

40 Para snps se usaron los Códigos de Ambigüedad de IUPAC-IUB/GCG. La siguiente tabla proporciona: 1. Los códigos de ambigüedad usados en las secuencias de ADN 2. cuyas cuatro bases (A,C,T,G) se representan con los códigos 3. el complemento del código de ambigüedad

Código IUPAC-IUB/GCG	Significado	Complemento
A	A	T
C	C	G
G	G	C
T/U	T	A
M	A o C	K
R	A o G	Y
W	A o T	W
S	C o G	S
Y	C o T	R
K	G o T	M

## ES 2 556 537 T3

<b>V</b>	A o C o G	B
<b>H</b>	A o C o T	D
<b>D</b>	A o G o T	H
<b>B</b>	C o G o T	V
<b>X/N</b>	G o A o T o C	X
.	ni G o A ni T o C	.

### Frecuencia de genotipos

5 En la Tabla 1 se muestra la frecuencia y el número de cada genotipo. Obsérvese que, c se refiere a un individuo que es un homocigoto para c/c, het se refiere a un heterocigoto para ese SNP. Obsérvese que en algunos casos no se pudo asignar un genotipo sin ambigüedad y éstos se representan con un símbolo '?'.  
 5

**Tabla 1 Frecuencia y recuentos de genotipos**

Gen	SNP	Genotipo	Recuento	Frecuencia
IL1B	rs1143627	C	15	0,11719
		Het	53	0,41406
		T	60	0,46875

ES 2 556 537 T3

Gen	SNP	Genotipo	Recuento	Frecuencia
		Total	128	1
IL1B	rs16944	C	60	0,46875
		Het	53	0,41406
		T	15	0,11719
		Total	128	1
IGF1R	rs2229765	A	19	0,14074
		G	49	0,36296
		Het	67	0,4963
		Total	135	1
IGF1R	rs28401726	C	109	0,80741
		G	2	0,01481
		Het	23	0,17037
		het?	1	0,00741
		Total	135	1
PON1	rs662	a	61	0,45185
		g	15	0,11111
		het	59	0,43704
		Total	135	1
LDLR 13	rs7259278	g	101	0,77692
		het	25	0,19231
		t	4	0,03077
		Total	130	1
LDLR 13	rs2738447	a	24	0,18462
		c	44	0,33846
		het	62	0,47692
		Total	130	1
LDLR 13	rs1799898	c	87	0,66923
		het	34	0,26154
		het?	7	0,05385
		t	2	0,01538
		Total	130	1
LDLR 13	rs688	c	46	0,34848
		het	62	0,4697
		t	24	0,18182
		Total	132	1
LDLR 13	snp 5	c	127	0,96212
		het	5	0,03788
		Total	132	1
IDE	rs2251101	c	16	0,11765
		het	53	0,38971
		t	67	0,49265
		Total	136	1
LDLR 8	rs11669576	g	123	0,90441

Gen	SNP	Genotipo	Recuento	Frecuencia
		het	13	0,09559
		Total	136	1
BUCHE	rs1803274	a	3	0,02239
		g	85	0,63433
		het	46	0,34328
		Total	134	1
APOE	rs449647	a	88	0,70968
		a?	1	0,00806
		het	29	0,23367
		l	6	0,04839
		Total	124	1
APOE	rs405509	g	21	0,16935
		het	56	0,45161
		t	47	0,37903
		Total	124	1
APOE	-427	het	13	0,10464
		t	111	0,89516
		Total	124	1

### Frecuencia del Genotipo

- 5 La frecuencia de cada polimorfismo se examinó con respecto a datos publicados en el proyecto w HapMap (www.hap-map.org). En algunos casos, los datos de HapMap no estaban disponibles y se usaron otras bases de datos, tal como la base de datos DECODE. La base de datos HapMap se basa en una toma de muestras relativamente pequeña de seres humanos de diferentes ubicaciones geográficas en todo el mundo. Existen cuatro grupos principales de personas. El primer grupo son los individuos de las personas Yoruba de la península de Ibadán en Nigeria (denominados YRI). El segundo grupo es del proyecto de CEPH en Utah, exclusivamente americanos de ascendencia europea (denominados CEU). El tercer grupo está formado por individuos de la población china de Han de Beijing (denominados CHB). El cuarto grupo está formado por individuos no relacionados de ascendencia japonesa de la zona de Tokio (denominados JPT).
- 10
- 15 En la mayoría de los casos, las frecuencias encontradas en el estudio de KET-04-001 estaban de acuerdo con las frecuencias publicadas de una población americana de ascendencia europea de Utah. En el estudio de KET-04-001, un 94,5 % de los sujetos se indicaron asimismo como de raza caucásica/blanca, un 4,8 % de raza hispana y un 0,7 % de raza negra.
- 20 En algunos casos, las frecuencias diferían. Por ejemplo, la frecuencia de del genotipo C/C de rs2251101 de IDE era bastante baja en la base de datos HapMap (0,0314) y considerablemente más elevada en el estudio de KET-01-004 (0,117). La frecuencia más elevada del genotipo c/c en el estudio de KET-04-001 es probablemente debido a que el estudio de Accera usa una población de AD. El genotipo C/C se ha identificado en algunos estudios como un factor de riesgo para AD.
- 25 Además, algunos polimorfismos del promotor de ApoE difieren ligeramente en la población de KET-04-001 en comparación con la toma de muestras aleatoria europea. Esto también es coherente con la asociación bien conocida de ApoE y AD.

### Población de estudio

- 30 En este estudio se clasificaron de forma aleatoria ciento cincuenta y dos sujetos. 140 sujetos completaron al menos una visita de seguimiento posterior a la Medida inicial, estos sujetos comprenden la población de ITT usada para análisis de eficacia. Los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados para características de medida inicial. Ciento treinta y cinco sujetos (n = 75 AC; n = 60 PL) consintieron realizar la formación de genotipos para el sitio de
- 35 APOE.

**Cetosis**

Los niveles de BHB se determinaron con Identificación sistemática (dosis previa), Medida inicial, Día 45, Día 90 (anterior y posterior a la dosis) y Día 104 (dosis previa). Los niveles después de la dosis se midieron dos horas después de la administración del producto en investigación. Los niveles de BHB de identificación sistemática estaban dentro de los intervalos normales y no diferían entre grupos de tratamiento (AC  $0,11 \pm 0,08$  mM; PL  $0,12 \pm 0,11$  mM,  $p = 0,590$ ). Dos horas después de la dosis, AC-1202 inducía un aumento significativo de los niveles de BHB en suero los días de visita para Medida inicial, Día 45 y Día 90. En la Medida inicial, los sujetos recibieron  $\frac{1}{2}$  dosis de AC-1202 y el BHB medio en suero aumento de  $0,07$  mM a  $0,14$  mM, lo que era significativamente diferente del grupo de Placebo ( $p < 0,0001$ ). Los niveles de BHB más elevados se obtuvieron con la dosis completa. Los valores medios de BHB después de la dosis de 2 horas en el grupo con AC-1202 eran  $0,36$  mM en el Día 45 y  $0,39$  mM en el Día 90, ambos significativamente diferentes del grupo de Placebo ( $p < 0,0001$ ). Los niveles de BHB no eran diferentes entre los grupos con AC-1202 y Placebo en cualquier toma de muestras de dosis previa o después del tiempo necesario para que el organismo elimine todo el fármaco administrado de 14 días.

**ADAS-Cog**

Cuando se evaluaron las puntuaciones de ADAS-Cog el Día 45 en la población de ITT con LOCF, se produjo un efecto significativo del tratamiento con AC-1202 en el cambio a partir de la Medida inicial en las puntuaciones de ADAS-Cog. Los sujetos tratados con AC-1202 mostraban un cambio medio a partir de la Medida inicial de  $-0,177$  puntos (la puntuación negativa representa un aumento con respecto a la Medida inicial), mientras que los tratados con Placebo presentaban un cambio medio de  $1,73$  puntos ( $p = 0,024$ ). El Día 90, el AC-1202 condujo a un cambio medio de  $-0,31$  puntos a partir de la Medida inicial en ADAS-Cog, mientras que el grupo de Placebo presentaba un cambio medio de  $1,23$  puntos ( $p = 0,077$ ). El Día 104, después del tiempo necesario para que el organismo elimine todo el fármaco administrado de dos semanas, no se produjo diferencia en la población de ITT entre grupos de tratamiento ( $p = 0,405$ ).

**Efectos del Genotipo en ADAS-Cog**

La influencia genética del tratamiento con cuerpos cetónicos se examinó para una serie de marcadores genéticos en correlación con el cambio el Día 90 a partir de la Medida Inicial en ADAS-Cog. El análisis de las puntuaciones de ADAS-Cog reveló que el estado de transporte de varios de los marcadores sometidos a ensayo demostraba un aumento de la eficacia del tratamiento con AC-1202 (véase la tabla 2).

rs2551101 de IDE. Los sujetos que eran heterocigotos en el sitio rs2551101 demostraban un aumento de  $4,06$  puntos en la puntuación de ADAS-Cog cuando se comparaban con el placebo ( $p = 0,0068$ ). Los sujetos que no eran homocigotos para el alelo C demostraban un aumento de  $2,74$  puntos en ADAS-Cog cuando se comparaban con el placebo ( $p = 0,0059$ ).

rs1143627 de IL1B. Los sujetos que eran homocigotos para el alelo T demostraban un aumento de  $3,5$  puntos en ADAS-Cog cuando se comparaban con el placebo ( $p = 0,0145$ ).

rs16944 de IL1B. Los sujetos que eran homocigotos para el alelo C demostraban un aumento de  $3,5$  puntos en ADAS-Cog cuando se comparaban con el placebo ( $p = 0,0145$ ).

rs229765 de IGF1R. Los sujetos que eran homocigotos para el alelo A demostraban un aumento de  $7,3$  puntos en ADAS-Cog cuando se comparaban con el placebo ( $p = 0,0072$ ).

rs28401726 de IGF1R. No se observaron efectos significativos con este alelo.

rs662 de PON1. No se observaron efectos significativos con este alelo.

rs7259278 de LDLR. Los sujetos que eran homocigotos para el alelo G demostraban un aumento de  $2,56$  puntos en ADAS-Cog cuando se comparaban con el placebo ( $p = 0,0236$ ).

LDLR rs2738447. Los sujetos que eran homocigotos para el alelo C demostraban un aumento de  $3,51$  puntos en ADAS-Cog cuando se comparaban con el placebo ( $p = 0,037$ ).

rs1799898 de LDLR. Los sujetos que eran homocigotos para el alelo C demostraban un aumento de  $2,44$  puntos en ADAS-Cog cuando se comparaban con el placebo ( $p = 0,045$ ).

rs11669576 de LDLR. No se observaron efectos significativos con este alelo.

rs1803274 de BUCHE. Los sujetos que eran heterocigotos en el sitio rs1803274 demostraban un aumento de  $4,29$  puntos en la puntuación de ADAS-Cog cuando se comparaban con el placebo ( $p = 0,0133$ ).

## ES 2 556 537 T3

APOE rs448647. No se observaron efectos significativos con este alelo.

rs405509 de APOE. Los sujetos que eran heterocigotos en el sitio rs405509 demostraban un aumento de 3,68 puntos en la puntuación de ADAS-Cog cuando se comparan con el placebo ( $p = 0,0085$ ).

5

rs769446 de APOE. No se observaron efectos significativos con este alelo.

**Tabla 2 Tratamiento por Genotipo**

Cambio en ADAS-Cog a Partir de la Medida Inicial el Día 90				
				Genotipo de Tratamiento* con Anova de 2 vías
Snp	Genotipo	N para AC-1202	N para Placebo	P-valor
<b>rs449647 de APOE</b>	a	39	38	0,47
	Het	17	11	0,14
	t	3	3	0,4
<b>rs405509 de APOE</b>	g	11	7	0,48
	Het	26	27	0,0085
	t	23	18	0,629
<b>rs769446 de APOE</b>	Het	5	6	0,405
	t	55	46	0,0951
<b>rs1803274 de BUCHE</b>	a	2		Na
	g	40	39	0,541
	Het	25	15	0,0133
<b>rs2251101 de IDE</b>	C	9	7	0,079
	Het	22	25	0,0068
	t	36	24	0,266
<b>rs2229765 de IGF1R</b>	A	5	13	0,00719
	G	27	18	0,156
	het	34	25	0,826
<b>rs28401726 de IGF1R</b>	C	52	48	0,0578
	het	14	5	0,901
	G		2	Na
<b>rs16944 de IL1B</b>	C	29	27	0,0145
	het	28	17	0,845
	T	6	9	0,479
<b>rs1143627 de IL1B</b>	C	6	9	0,479

				Genotipo de Tratamiento* con Anova de 2 vías
SnP	Genotipo	N para AC-1202	N para Placebo	Valor de P
	het	28	17	0,845
	T	29	27	0,0145
<b>rs11669576 de LDLR8</b>	G	59	51	0,025
	het	8	5	0,458
<b>rs688 de LDLR13</b>	C	24	22	0,987
	het	33	20	0,061
	T	7	13	0,061
<b>rs2738447 de LDLR13</b>	A	13	11	0,77
	C	18	21	0,037
	het	32	22	0,176
<b>rs7259278 de LDLR13</b>	G	44	44	0,0236
	het	17	8	0,403
	T	2	2	0,974
<b>rs1799898 de LDLR 13</b>	C	40	35	0,045
	het	18	15	0,126
	T	1	1	0,819
<b>rs662 de PON1</b>	A	28	26	0,12
	G	6	7	0,239
	het	32	23	0,73
<b>rs2251101 de IDE</b>	c/c	9	7	0,079
	otro	58	49	0,0059
fuente del programa de AI: phg Tab 3				

**ADCS-CGIC y MMSE**

- 5 Cuando se comparan AC-1202 y Placebo en la población de ITT usando LOCF, AC-1202 no conducía a una diferencia significativa en la distribución de las puntuaciones de ADCS-CGIC en cualquier estudio.

**Tabla 2 Tratamiento por Genotipo: Puntuación de ADCS-CGIC el Día 90**

SnP	genotipo	N para Ketasyn	N para Placebo	Valor de P del Genotipo de Tratamiento* con Anova de 2 vías
<b>Apoe4</b>	0	29	26	0,218
	1	39	31	0,769

ES 2 556 537 T3

<b>rs449647 de APOE</b>	a	39	38	0,201
	het	17	11	0,604
	t	3	33	0,796
<b>rs405509 de APOE</b>	g	11	7	0,6868
	het	26	27	0,5660
	t	23	18	0,7090
<b>rs769446 de APOE</b>	het	5	6	0,441
	t	55	46	0,274
<b>rs1803274 de BUCHE</b>	a	2		Na
	g	40	39	0,356
	het	25	15	0,574
<b>rs2251101 de IDE</b>	c	9	7	0,789
	het	22	25	0,569
	t	36	24	0,259
<b>rs2229765 de IGF1R</b>	a	5	13	0,350
	g	27	18	0,871
	het	34	25	0,585
<b>rs28401726 de IGF1R</b>	c	52	48	0,299
	het	14	5	0,292
	g		2	Na
<b>rs16944 de IL1B</b>	c	29	27	0,839
	het	28	17	0,492
	t	6	9	0,437
<b>rs1143627 de IL1B</b>	c	6	9	0,437
	het	28	17	0,492
	t	29	27	0,839
<b>rs11669576 de LDLR8</b>	g	59	51	0,538
	het	8	5	0,935
<b>rs688 de LDLR13</b>	c	24	22	0,436
	het	33	20	0,662
	t	7	13	0,295
<b>rs2738447 de LDLR13</b>	a	13	11	0,635
	c	18	21	0,993
	het	32	22	0,147
<b>rs7259278 de LDLR13</b>	g	44	44	0,288
	het	17	8	0,552
	t	2	2	1
<b>rs1799898 de LDLR 13</b>	c	40	35	0,175
	het	18	15	0,986
	t	1	1	0,321
<b>rs662 de PON1</b>	a	28	26	0,408
	g	6	7	0,975
	het	32	23	0,722

<b>rs2251101 de IDE</b>	c/c	9	7	0,494
	otro	58	49	0,790
fuente del programa de AI: phg Tab 5				

Se encontraron efectos significativos del tratamiento en el cambio a partir de la Medida Inicial en MMSE en Vehículos de rs405509 de APOE y rs662 de PON1.

5 **Tabla 3 Tratamiento por Genotipo: Cambio en MMSE a partir de la Medida Inicial el Día 90**

Snp	genotipo	N para Ketasyn	N para Placebo	Valor de P del Genotipo de Tratamiento* con Anova de 2 vías
<b>Apoe4</b>	0	29	26	0,369
	1	39	31	0,704
<b>rs449647 de APOE</b>	A	39	38	0,595
	het	17	11	0,424
	T	3	33	0,277
<b>rs405509 de APOE</b>	G	11	7	0,929
	het	26	27	0,067
	T	23	18	0,037
<b>rs769446 de APOE</b>	het	5	6	0,504
	T	55	46	0,834
<b>rs1803274 de BUCHE</b>	A	2		Na
	G	40	39	0,892
	het	25	15	0,413
<b>rs2251101 de IDE</b>	C	9	7	0,908
	het	22	25	0,206
	T	36	24	0,111
<b>rs2229765 de IGF1R</b>	A	5	13	0,125
	G	27	18	0,929
	het	34	25	0,844
<b>rs28401726 de IGF1R</b>	C	52	48	0,392
	het	14	5	0,254
	G		2	Na
<b>rs16944 de IL1B</b>	C	29	27	0,846
	het	28	17	0,943
	T	6	9	0,879
<b>rs1143627 de IL1B</b>	C	6	9	0,879
	het	28	17	0,943
	T	29	27	0,846
<b>rs11669576 de LDLR8</b>	G	59	51	0,756
	het	8	5	0,762
<b>rs688 de LDLR13</b>	C	24	22	0,240
	het	33	20	0,365
	T	7	13	0,468

<b>rs2738447 de LDLR13</b>	A	13	11	0,709
	C	18	21	0,265
	het	32	22	0,513
<b>rs7259278 de LDLR13</b>	G	44	44	1
	het	17	8	0,903
	T	2	2	0,859
<b>rs1799898 de LDLR 13</b>	C	40	35	0,322
	het	18	15	0,145
	T	1	1	0,799
<b>rs662 de PON1</b>	A	28	26	0,085
	G	6	7	0,031
	het	32	23	0,287
<b>rs2251101 de IDE</b>	c/c	9	7	0,682
	otro	58	49	0,909
fuente del programa de AI: phg Tab 4				

#### Sucesos Adversos que se Producen Antes y Después de un Cambio en el Protocolo de Dosificación

5 Durante los primeros varios meses del estudio, parecía que se retiraría el estudio un número relativamente elevado de sujetos debido a sucesos adversos gastrointestinales, en particular, por diarrea y flatulencia. Después de una evaluación de las razones dadas para la interrupción, se recomendó que la medicación del estudio o el placebo se deberían mezclar con una bebida con alto contenido de proteína (Ensure™) para aumentar la tolerabilidad del producto en investigación. Se informó de esta decisión a los sitios clínicos y posteriormente se les proporcionó un amplio suministro de Ensure para distribución a los sujetos del estudio. Aunque no se recogieron datos específicos con respecto a que sujetos se adherían a las instrucciones de mezcla de la nueva medicación, Accera tenía razones para creer que Ensure™ llevó a estar disponible para todos los sujetos que estaban en el estudio en es el punto temporal o se inscribieron después del cambio.

15 Para evaluar si o no este cambio en las instrucciones en vez de la medicación del estudio parecía a aumentar la tolerabilidad del producto, se realizó un análisis de las interrupciones del sujeto antes y después de realizar el cambio.

#### Interrupciones Antes del Cambio

20 Diez sujetos [9 de 31 (29,0 %) con Tratamiento y 1 de 27 (3,4 %) de placebo] interrumpieron el estudio. durante este periodo de tiempo, algunos sucesos dentro del sistema gastrointestinal fueron la causa principal de retirada del estudio. Dentro del sistema GI, 7 de 31 (22,6 %) sujetos con Tratamiento y 1 de 27 (3,4 %) sujetos con placebo interrumpieron el estudio debido a uno o más sucesos adversos.

#### 25 Interrupciones Después del Cambio

30 Después del cambio de las instrucciones de mezcla de la medicación, la incidencia global de sucesos adversos que conducían a la interrupción del estudio disminuyó ligeramente en el grupo con el Tratamiento de un 29,0 % a un 21,9 %. De forma más notable, la incidencia de sucesos gastrointestinales que causaban la retirada del estudio en el grupo con el Tratamiento disminuyó de un 22,6 % a un 12,5 %.

35 Aunque la incidencia de AE que conducían a la interrupción disminuyó en los sujetos con el Tratamiento después del cambio, la incidencia global de todos los AE informados no disminuía después de esta fecha. Veintiuno de 31 (67,7 %) sujetos con el Tratamiento y 13 de 27 (48,1 %) sujetos con placebo experimentaron al menos un AE antes del cambio. Después del cambio, 47 de 64 (73,4 %) sujetos con el Tratamiento y 29 de 49 (59,2 %) con placebo experimentaron uno o más sucesos adversos (*los datos no se muestran*).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Accera, Inc. Henderson, Samuel T.

5 <120> Uso de ensayo genómico y compuestos cetogénicos para tratamiento de una función cognitiva reducida

<130> ACC.12/PCT

10 <150> 60/953074  
<151> 31-07-2007

<160> 25

15 <170> PatentIn versión 3.4

<210> 1  
<211> 20  
<212> ADN  
<213> Artificial

20 <220>  
<223> Sintética

25 <400> 1  
cagcactta ggaggccaag 20

<210> 2  
<211> 20  
<212> ADN  
<213> Artificial

30 <220>  
<223> Sintética

35 <400> 2  
ctgcccttac aggatgaaa 20

40 <210> 3  
<211> 701  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

45 <220>  
<221> misc\_feature  
<223> Y es c o t

<400> 3

ES 2 556 537 T3

**ctattactac aggaaatcca catggtacaa tgagatctaa agtccaaaga gctgagtgga 60**  
**ggtttgaatc tgcttcctgg atgatcctgg gcaaactatt cagcctttct gagcctattt 120**  
**ccacctctga aaatctggga tgatgaaatt ttttatcact atcctccctg ttgaaagact 180**  
**gtgggctggg tgcagtggct catgcctgta atcccagcac tttaggaggc caaggcgggt 240**  
**ggatcacctg aggtcaggag tttgagacca gcctggccea catggcaaaa ctccatctct 300**  
**actaaaaata caaaaaatta gtagagcgca gtggcgcgca caggtaatcc cagctactcc 360**  
**agaggctgag gcaggagaat cgctggaacc caggaggcgg gggttgcagt gagccaagat 420**  
**cgcacgactg cactgtagcc tggctgacag agcgagactc tgtctcaaaa aaaaacaaaa 480**  
**acaaaaaccc taaaaaaca yagggggacc tgctgagtcc cctgagtccc tccatgtatc 540**  
**atgaatgaga ggacgactgt cccaactcat aaatcctgga gttgctctgt tgctcttggc 600**  
**ctctgtgtgg ggctgccaca tcgtccctga gaacaatgct gactgtgcgg gctggaccac 660**  
**tgtectatgc tggaaaagtg aggaacaagc agattcctct t 701**

5 <210> 4  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 10 <220>  
 <223> Sintética  
  
 <400> 4  
 ggcttagagt tccccaaag 20  
  
 15 <210> 5  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 20 <220>  
 <223> Sintética  
  
 <400> 5  
 cttgctgatg cctgtgtgt 20  
  
 25 <210> 6  
 <211> 529  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 30 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> R e s g o a  
  
 35 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Y e s c o t  
  
 <400> 6

ES 2 556 537 T3

gggcttgttt ctgtacctgc ttaattacg gtttcttctc cagtgtacgt tcctgatgag 60  
 tgggaggtgg ctoggagaa gatcaccatg agccgggaac ttgggcaggg gtcgtttggg 120  
 atggtctatg aaggagtgc caagggtgtg gtgaaagatg aacctgaaac cagagtggcc 180  
 attaaaacag tgaacgaggc cgcaagcatg cgtgaragga ttgagtttct caacgaagct 240  
 tctgtgatga aggagttcaa ttgtcaccat gtggtaagag aaagttcctg aaaagycaaa 300  
 atgcagcaca gggagagggt atcacacaag cctcccagta tgttcttggc tgcatgtacc 360  
 cgtgggtttg gtgtcttgcc tttgccttct ggatagttac cccattacct cactgctacc 420  
 ttcagacccc tgtgctcaga ccaggccgca gcaccacaga gacagttcca gacaacacag 480  
 gcaycagcaa gggccacctg accctctgag tctttctctt tttgattcc 529

5 <210> 7  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 7  
 cacaagagg cagagagaca ga 22

15 <210> 8  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 8  
 gtcttcagg gttgtgtgag 20

25 <210> 9  
 <211> 602  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

30 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Y es c o t

<400> 9

ES 2 556 537 T3

cccacacccct caatacagac agggagggct attggccctt cattgtaccc atttatccat 60  
 ctgtaagtgg gaagattcct aaacttaagt acaaagaagt gaatgaagaa aagtatgtgc 120  
 atgtataaat ctgtgtgtct tccactttgt cccacatata ctaaatttaa acattcttct 180  
 aacgtgggaa aatccagtat tttaatgtgg acatcaactg cacaacgatt gtcaggaaaa 240  
 caatgcatat ttgcatggg atacatttgc aaaatgtgtc atagtttgct actccttgcc 300  
 cttccatgaa ccagagaatt atctcagttt attagtcccc tcccctaaga agcttccacc 360  
 aatactcttt tcccctttcc ttttaacttga ttgtgaaatc aggtattcaa cagagaaatt 420  
 tctcagcctc ctacttctgc ttttgaaagc yataaaaaca gcgagggaga aactggcaga 480  
 taccaaacct cttcgaggca caaggcacia caggctgctc tgggattctc ttcagccaat 540  
 cttcattgct caagtatgac tttaatcttc cttacaacta ggtgctaagg gagtctctct 600  
  
 gt 602

5 <210> 10  
 <211> 593  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

10 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> R e s a o g

<400> 10

cagatttata catgcacata cttttcttca ttcacttctt tgtacttaag tttaggaatc 60  
 ttcccactta cagatggata aatgggtaca atgaagggcc aatagccctc cctgtctgta 120  
 ttgaggggtg gggctctctac cttgggtgct gttctctgcc tcrggagctc tctgtcaatt 180  
 gcaggagcct ctgaggagaa aattgacctt tcttggctgg ggcagagAAC atacgggatg 240  
 cagggttcag gctcctgacg gagttggggc aaccctggag ataagctcac acaaccctgc 300  
 aagaccaggt gctgttacc tagccaatct catggatgaa ccagatcaat gccagatgag 360  
 ctctgcctaa aatgattttt tgggtgaactc tgaaaagtgg aatattgttt ctgtaagaat 420  
 atccatctga gactctatct cttggtaata ccaagagtta tcagtttctc tttAACCGAG 480  
 acaccagcaa agtgcctgct ccagggtact gcccagggga gccctccatt tgtagaatga 540  
 atgagagtcc aggttatgaa cagtgcctgg agtgtaggaa caccctcctt tgc 593

15 <210> 11  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

25 <400> 11  
 cacctggctg ttccttgat 20

ES 2 556 537 T3

<210> 12  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 12  
 10 ttctgttcc accagtaggg 20  
 <210> 13  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 15 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 20 <400> 13  
 gtcacagggg aggggttc 18  
 <210> 14  
 <211> 20  
 25 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 30 <400> 14  
 ctactgggga gcctgagaca 20  
 <210> 15  
 <211> 201  
 35 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 40 <221> misc\_feature  
 <223> Y es c o t  
 <400> 15  
**cgggagcagcg tggccaggcc ctcaggacc cctgtggactg gcatcagcac gtgacctctc 60**  
**cttatccact tgtgtgtcta gatctcctca gtggccgcct ytactgggtt gactccaaac 120**  
**ttcactccat ctcaagcadc gatgtcaacg ggggcaaccg gaagaccadc ttggaggatg 180**  
 45 **aaaagaggct ggcccccccc t 201**  
 <210> 16  
 <211> 26  
 50 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 55 <400> 16  
 cagttaatga aacagataaa aathtt 26  
 <210> 17  
 <211> 20  
 60 <212> ADN

ES 2 556 537 T3

<213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 5  
 <400> 17  
 caatattatc ctctggatt 20  
 <210> 18  
 10 <211> 401  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 15 <221> misc\_feature  
 <223> R e s g o a  
 <400> 18  
 tctgtaaaga ttttattaaa atctcttttc aggcaaagcg agctaataac aaataataaa 60  
 gaataaataa agaaaataat gctgtactgt gtagttagag aaaatggctt ttgtattcga 120  
 aattatTTTT cagttaatga aacagataaa aattttgatt aatacaactt attccatatt 180  
 ttacaggaaa tattgatgaa rcagaatggg agtggaaagc aggattccat cgctggaaca 240  
 attacatgat ggactggaaa aatcaattta acgattacac tagcaagaaa gaaagttgtg 300  
 tgggtctcta attaatagat ttacccttta tagaacatat tttccttttag atcaaggcaa 360  
 20 aaatatcagg agctttttta cacacctact aaaaaagtta t 401  
 <210> 19  
 <211> 20  
 25 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 30 <400> 19  
 gcctagcccc actttctttt 20  
 <210> 20  
 35 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 40 <223> Sintética  
 <400> 20  
 aggtggggca tagaggtctt 20  
 <210> 21  
 45 <211> 1393  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 50 <221> misc\_feature  
 <223> M e s a o c  
 <400> 21

ES 2 556 537 T3

acttgtccaa ttatagggtc cccctgtcc cgtcccctcc cccaggata gggcgggctg 60  
ggccagcccc cagtcacgag gtgggctggt ctcccctgc cccaggcaca gcagggcaga 120  
gggaggaagg aggtggggca tagaggtctt ttgaccacc cccacagtcc ccaggaaggg 180  
aggacacctc gccagtaat mcagacaccc tcctccattc tgggggcca gctggaagg 240  
ggaatgtgga ggctgccgcc cagagtcctc ctttctgac cctgtccttt cctgtgcctg 300  
gatgaatgta atctggagag ggggctgggg atctggactc ctggatccca gaaagaaagt 360  
agggctaggg ggctggacag aagtgggatg ggaggggctg ggggcggtag ctcaocctg 420  
taatcccagc actttgggag gccacagtgg gogaatcact taaggtcagg agtttgagac 480  
cagcctggcc aacatggtga aaccccatct ctactaaaa taaaaagt agccaggcgt 540  
ggtggcgggc gcctgtaatc ctactactt gggaggctga ggcaggagaa tcgcttgaac 600  
ccgggagggc gaggttacag tgagccgaga totcgccact gcactccagc ctcaagcaaga 660  
gggagactgt ctcaaaaaa gaaaaaaag aaagtggggc taggcggctg gacagaagtg 720  
ggatgggagg ggtgggaaca gtatgatgca cctgctaaaa gtcgaggctt tgcaaatggg 780  
acctgggttt taatcacagc ttctctttg gttgtgacct tgagcacag ggagccccct 840  
ccccacatgt gaaatgagat tccagcacct ccccctggct gccacagta ttgtggtttc 900  
caggggcttg aagccgtgct tctgggttaa ggtaggatt ctggagtcaa attgccaggg 960  
cgtgaatcct ggctctgcca gttgccagct gtgtgacctt gggcaaatga cttgtcctct 1020  
ctgagcatca agttcctttg ctcatcagac tgggaaagca gcggcacggg tatgtttggg 1080  
gacaagctaa cgtgtattga gcatggagga cagccctggc acacagcggg cctatggttag 1140  
ggctagcaat ggacaggcca cagtgaacgc tcagacgctg tcactttcct aagccctggt 1200  
ataaatccca gatgtttcag aggagaaacc cgtggttcag cagcaagacg aatggcaaaa 1260  
ccacacagtg agaactggga gagactggga ctcatcctg gctcctggag cgggtgggat 1320  
cagaagattc tgcgggtcag gggaggctga actcctggtt cgagaaggaa ccccagtg 1380  
cgggccgggc ctg 1393

<210> 22  
<211> 20  
<212> ADN  
<213> Artificial

5

<220>  
<223> Sintética

10

<400> 22  
aaggctccat cccacatctt 20

<210> 23  
<211> 20  
<212> ADN  
<213> Artificial

15

ES 2 556 537 T3

<220>  
 <223> Sintética

5 <400> 23  
 tcatcacagt tcccccttt 20

10 <210> 24  
 <211> 701  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> M e s a o c

<400> 24

tgctccctga	aggtttccct	ctttcttttc	tttgtttttt	ctttttttga	gatgaggtct	60
tggtctgtca	cccaggctgg	agtgcactgg	cgcaatcgta	gctcactgca	gcctccacct	120
cccaggctca	agtgatcctc	ctgcctcacc	ctcctgagta	gctgagatta	cagacacgtg	180
ccaccacggc	agactaattt	tattttattt	ttgggaagag	acaaagtctt	gttatggtgg	240
cctggctggt	ctcaaactca	gggtgcaagc	gatcctcccg	cctcagcctt	ccaaactgct	300
gggattacag	gcgtgggcca	ccgtaccag	cctccttgaa	gtttttctga	cctgcaactc	360
ccctacctgc	ccattggaga	gggcgtcaca	ggggaggggt	tcaggctcac	atgtggttgg	420
agctgcctct	ccaggtgctt	ttctgctagg	tccttggcag	ggggtcttcc	tgccccggagc	480
agcgtggcca	ggccctcagg	mccctctggg	actggcatca	gcacgtgacc	tctccttatac	540
cacttggtgtg	tctagatctc	ctcagtggcc	gcctctactg	ggttgactcc	aaacttcaact	600
ccatctcaag	catcgatgtc	aacgggggca	accggaagac	catcttgag	gatgaaaaga	660
ggctggccca	ccccttctcc	ttggccgtct	ttgaggtgtg	g		701

20 <210> 25  
 <211> 801  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> K e s g o t

<400> 25

ES 2 556 537 T3

ctggcgcaat	cgtagctcac	tgcagcctcc	acctcccagg	ctcaagtgat	cctcctgcct	60
caccctcctg	agtagctgag	attacagaca	cgtgccacca	cggcagacta	atthttattht	120
atthtttggga	agagacaaag	tcttggttatg	ttggcctggc	tggctctcaa	ctcaggggtgc	180
aagcgatcct	cccgcctcag	ccttccaaac	tgctgggatt	acagggcgtg	gccaccgtac	240
ccagcctcct	tgaagtthtt	ctgacctgca	actcccctac	ctgccattg	gagagggcgt	300
cacaggggag	gggttcaggc	tcacatgtgg	ttggagctgc	ctctccaggt	gctthttctgc	360
taggtccctg	gcagggggtc	ttcctgcccg	gagcagcgtg	kccagggcct	caggaccctc	420
tgggactggc	atcagcacgt	gacctctcct	tatccacttg	tgtgtctaga	tctcctcagt	480
ggccgcctct	actgggttga	ctccaaactt	cactccatct	caagcatcga	tgtcaacggg	540
ggcaaccgga	agaccatctt	ggaggatgaa	aagaggctgg	cccaccctt	ctccttggcc	600
gtctttgagg	tgtggcttac	gtacgagatg	caagcactta	ggtggcggat	agacacagac	660
tatagatcac	tcaagccaag	atgaacgcag	aaaactggtt	gtgactagga	ggaggtctta	720
gacctgagtt	atthctatth	tcttctthct	ththththth	thththgaga	cagagththt	780
ctctcgthtc	ccaggctgga	g				801

## REIVINDICACIONES

1. Un método para seleccionar un paciente para tratamiento de función cognitiva reducida relacionada con la enfermedad, causada por reducción del metabolismo neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer (EA), método que comprende:
- seleccionar un paciente que tiene reducción de la función cognitiva relacionada con la enfermedad, causada por reducción del metabolismo neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer (EA);
  - determinar en el paciente la presencia de heterocigosis para A/C de rs405509 de apolipoproteína E (ApoE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 21; y
  - seleccionar para tratamiento un paciente que tiene el genotipo específico en (b), comprendiendo el tratamiento la administración al paciente de al menos un triglicérido de cadena media (MCT) en una cantidad eficaz para el tratamiento o la prevención de la reducción de la función cognitiva relacionada con la enfermedad por reducción del metabolismo neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer.
2. Un triglicérido de cadena media (MCT) para uso en un método de tratamiento o prevención de función cognitiva reducida relacionada con la enfermedad causada por reducción del metabolismo neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer (EA) en un paciente, comprendiendo el método de tratamiento seleccionar el paciente de acuerdo con el método de la reivindicación 1.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o el MCT para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el método comprende adicionalmente determinar en el paciente la presencia de al menos un genotipo seleccionado entre el grupo que consiste en:
- heterocigosis para C/T para rs2551101 de Enzima Degradante de Insulina (IDE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 3,
  - ausencia de homocigosis para C/C de rs2551101 de IDE en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 3,
  - heterocigosis para G/A de rs1803274 de la butirilcolina esterasa (BUCHE) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 18,
  - homocigosis para adenina de rs2229765 del Precursor del Receptor del Factor de Crecimiento de tipo Insulínico (IGF1R) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 6,
  - homocigosis para timina de rs1143627 de la Interleuquina-1 beta (IL1B) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 9,
  - homocigosis para citosina de rs16944 de IL1B en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 10,
  - homocigosis para citosina de rs2738447 del Receptor de Lipoproteína de Baja densidad (LDLR) en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 24,
  - homocigosis para guanina de rs7259278 de LDLR en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 25, y
  - homocigosis para citosina de rs1799898 de LDLR en una porción relevante mostrada por la SEC ID N°: 15; y
4. El MCT para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los triglicéridos de cadena media (MCT) tienen la fórmula:
- $$\begin{array}{c}
 \text{H}_2\text{C}-\text{R}_1 \\
 | \\
 \text{HC}-\text{R}_2 \\
 | \\
 \text{H}_2\text{C}-\text{R}_3
 \end{array}$$
- en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> esterificados a la cadena principal de glicerol son cada uno independientemente ácidos grasos que tienen cadenas de 5-12 de carbonos.
5. El MCT para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición es una composición oral que comprende adicionalmente glucosa.
6. El MCT para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el MCT se administra en una cantidad eficaz para elevar el nivel de D-beta-hidroxibutirato en sangre en el paciente de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 50 mM.
7. El MCT para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el MCT se administra en una cantidad eficaz para elevar el nivel de D-beta-hidroxibutirato en sangre en el paciente de aproximadamente 0,2 mM a aproximadamente 5 mM.
8. El MCT para uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde la composición se administra en una dosis de aproximadamente 0,05 g/kg/día a aproximadamente 10 g/kg/día.

**Figura 1: Interacción entre Polimorfismos de IDE y APOE**

