

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 339**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2014 PCT/IL2014/050474**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14191992**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2014 E 14738643 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3003378**

54 Título: **Uso de agonistas de NMDAR para el tratamiento de disfunción de receptores glutamatérgicos autoinmune**

30 Prioridad:

**28.05.2013 US 201361827764 P**

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

**28.05.2020**

73 Titular/es:

**SARAH HERZOG MEMORIAL HOSPITAL, EZRAT  
NASHIM ASSOCIATION (100.0%)  
Givat Shaul Street, P.O. Box 3900  
9103702 Jerusalem, IL**

72 Inventor/es:

**HERESCO-LEVY, URIEL**

74 Agente/Representante:

**RIZZO , Sergio**

ES 2 763 339 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 agonistas de NMDAR para el tratamiento de disfunción de receptores glutamatérgicos autoinmune

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La presente invención hace referencia al uso de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la disfunción de receptores glutamatérgicos autoinmune y trastornos relacionados con esta. Más particularmente, la presente invención hace referencia al uso de agonistas de receptores de glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDAR) (agonistas de NMDAR, también denominados agonistas de NMDA) y agonistas parciales para el tratamiento de encefalitis de receptores glutamatérgicos autoinmune.

10 NMDAR es un tipo de receptor para el glutamato neurotransmisor excitador. NMDAR contiene sitios moduladores adicionales, que incluye lo siguiente: sitio de unión a glicina, sitio de unión a poliamina, sitio redox, sitio de cinc (Zn), sitios de fosforilación, sitios de anclaje a la membrana postsináptica y sitios de interacción entre proteínas. El sitio de unión a glicina es sensible a aminoácidos monocarboxílicos que incluyen los aminoácidos endógenos glicina D-serina y D-alanina. La glicina se sintetiza mediante serina o treonina mediante serina hidroximetiltransferasa. Las concentraciones de glicina sinápticas son reguladas por transportadores de glicina tipo 1 (GLYT1) y tipo 2 (GLYT2), así como por otros transportadores de aminoácidos que pertenecen a los Sistemas A, L, ASC y N.

15 Los inhibidores de transporte de GLYT1, tales como N[3-(4'-fluorofenil)-3-(4'-fenilfenoxi) propil] sarcosina (NFPS), potencian la actividad de NMDAR in vivo, lo que sugiere una función fundamental de los transportadores de glicina en la regulación de NMDAR. Los derivados de glicina metilada (p. ej., metilglicina, sarcosina) pueden ser útiles dado que los inhibidores del transporte de glicina no específicos D-serina y D-alanina son metabolizados por D-aminoácido oxidasa (DAAO), que se ubica particularmente en el rombencéfalo. Además, DAAO es regulada por una proteína novedosa denominada G72, que puede afectar la actividad metabólica de la enzima DAAO.

20 Es posible modular los niveles de glicina, D-serina y D-alanina en el cerebro mediante la administración del compuesto exógeno (es decir, glicina, D-serina o D-alanina), o precursores de origen natural de estos compuestos que incluyen, pero no se limitan a, L-serina, L-fosfoserina, D-fosfoserina y treonina, o mediante la modulación de las enzimas sintéticas serina hidroximetiltransferasa o serina racemasa. También es posible aumentar los niveles de D-serina o D-alanina mediante la modulación que inhibe la ruptura de D-serina o D-alanina, p. ej., al antagonizar la actividad de DAAO directamente o indirectamente (p. ej., mediante proteínas moduladoras).

25 La encefalitis límbica (LE, por sus siglas en inglés) hace referencia a un proceso inflamatorio que afecta predominantemente la materia gris de los lóbulos temporales medios, amígdala y corteza orbitofrontal y produce deterioro cognitivo junto con alteraciones emocionales y conductuales, trastornos del sueño, convulsiones y, en algunos casos, demencia. Hasta hace poco, la LE autoinmune se consideraba principalmente como un trastorno paraneoplásico asociado con anticuerpos onconeurales a antígenos intracelulares, patogénesis mediada por linfocitos T citotóxicos y respuesta limitada al tratamiento. Sin embargo, los datos acumulados sugieren que los espectros clínicos e inmunológicos de LE son mucho más amplios que lo que se consideraba inicialmente. Durante la última década, ha surgido una categoría novedosa de encefalitis autoinmune, caracterizada por anticuerpos contra antígenos en la superficie celular neuronal, asociación menos frecuente con cáncer, una patogénesis mediada por anticuerpo y una mejora de la respuesta al tratamiento luego de inmunoterapia. Los receptores y proteínas que están implicados de manera fundamental en la neurotransmisión glutamatérgica y la plasticidad sináptica, incluidos los receptores del ácido N-metil-D-aspartato y alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (NMDAR, AMPAR) son antígenos diana cardinales en muchos de estos trastornos. Como característica de estos síndromes, los anticuerpos alteran la estructura y/o función del antígeno neuronal correspondiente que genera imágenes clínicas que se asemejan a los modelos farmacológicos o genéticos en los cuales se altera el antígeno. Dada la implicancia de la neurotransmisión glutamatérgica en diversos trastornos psiquiátricos, que incluyen esquizofrenia y trastornos afectivos, la identificación de disfunciones de los receptores glutamatérgicos autoinmunes (AGRD) específicas probablemente tenga un impacto conceptual considerable en nuestro entendimiento de los trastornos neuropsiquiátricos y proporcione lineamientos adicionales para el diagnóstico psiquiátrico y el desarrollo de tratamientos.

30 NMDAR cumplen una función en la regulación del movimiento y la función estriatal y en la modulación de funciones ejecutivas y su efecto. Los NMDAR se encuentran en múltiples clases de neuronas dentro del cuerpo estriado, que incluyen las neuronas e interneuronas de proyección. Los NMDAR están compuestos por múltiples subunidades que incluyen una subunidad NR1 que está presente en casi todos los NMDAR funcionales, y las subunidades NR2 que están presentes en proporciones variables. Se han descrito cuatro subunidades NR2 (NR2A-D). La expresión de NR2A es elevada en neuronas GABAérgicas que expresan el marcador GAD67, intermedia con respecto a neuronas SP, baja en neuronas ENK, no encontrada en neuronas colinérgicas y SOM. Por el contrario, la expresión de NR2B es intensa en todas las poblaciones de neuronas, mientras que la expresión de NR2C,D es débil.

35 La existencia de múltiples subformas de NMDAR en el cuerpo estriado es respaldada por la observación de que los NMDAR que controlan la liberación de GABA y DA son menos sensibles a NMDA que los receptores que controlan

la liberación de espermidina o ACh.

La encefalitis anti-NMDAR es una encefalitis autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos contra NMDAR sináptico. La encefalitis anti-NMDAR se ha convertido en el trastorno neuronal autoinmune definido por anticuerpos más común y mejor caracterizado. Sin embargo, los síndromes de AGRD adicionales, asociados con la presencia de anticuerpos contra diversos antígenos relacionados con la neurotransmisión de GLU, que incluyen distintas subunidades de NMDAR, AMPAR y proteínas receptoras metabotrópicas están cada vez más caracterizados. Además, se ha registrado la presencia de anticuerpos dirigidos a NMDAR y AMPAR junto con anticuerpos de distintos otros tipos de receptores y sistemas de neurotransmisión. En resumen, en virtud del impacto e interés generado por estos descubrimientos, es probable que durante la próxima década experimentemos una expansión significativa de la identificación, caracterización y entendimiento de AGRD.

La encefalitis asociada con anticuerpos contra NMDAR afecta predominantemente a niños y adultos jóvenes, tiene lugar con o sin asociación tumoral, responde al tratamiento, pero puede experimentar una recaída. La presencia de un tumor (usualmente un teratoma de ovario) depende de la edad, el sexo y la etnicidad, es más frecuente en mujeres mayores de 18 años y en mujeres negras.

La incidencia exacta de la encefalitis anti-NMDAR es desconocida, pero parece ser más frecuente que cualquier otra encefalitis paraneoplásica conocida. Además, debido a la rareza del síndrome y las diversas presentaciones clínicas que oscilan entre manifestaciones psiquiátricas y neurológicas hasta desregulación autonómica, el síndrome anti-NMDAR aún es mal diagnosticado y poco reconocido.

Hay pocas pruebas de diagnóstico de laboratorio disponibles para la encefalitis anti-NMDAR y síndromes relacionados. El descubrimiento de diagnóstico más preciso es la presencia de anticuerpos contra NMDAR en el suero o CSF. El suero y CSF de pacientes que se sospecha que padecen el síndrome debería analizarse para determinar la reactividad con el tejido del hipocampo en secciones de cerebro de rata, marcado de la superficie celular de neuronas de hipocampo en cultivo, o reactividad con células de riñón embrionario humano (HEK) transfectadas con NR1/NR2. El CSF también puede presentar pleocitosis, aumento de la concentración de proteína, bandas oligoclonales e índice de IgG elevado. Los estudios in vitro e in vivo demuestran que los anticuerpos de los pacientes disminuyen la densidad en la superficie y la localización sináptica de conglomerados de NMDAR mediante internalización y envoltura mediada por anticuerpos, independientemente de la presencia del complemento, y sin afectar otras proteínas sinápticas, AMPAR o densidad de sinapsis. La magnitud de estos cambios depende de las titulaciones de anticuerpos, y los efectos son reversibles cuando se reduce la titulación del anticuerpo. Además, los anticuerpos NR1 de los pacientes disminuyen las corrientes sinápticas mediadas por NMDAR, pero no por AMPAR.

Esta pérdida de NMDAR reversible, y la disfunción sináptica resultante, puede subrayar los déficits en la memoria, el comportamiento y la cognición que son los sellos distintivos de la encefalitis anti-NMDAR. De hecho, una característica notoria de este trastorno es la reversibilidad frecuente de los síntomas, incluso cuando estos son severos y prolongados. Se demostró una disminución de las titulaciones de anticuerpos en suero en paralelo al tratamiento inmunomodulador y la remisión clínica. Por consiguiente, se puede evaluar la eficacia de las estrategias terapéuticas de manera individual mediante determinación cuantitativa de anticuerpos anti-NMDAR.

Otras pruebas que se pueden realizar para respaldar el diagnóstico son electroencefalograma y MRI. El electroencefalograma puede demostrar frecuentemente la actividad lenta focal o difusa durante episodios de discinesias o movimientos anormales y, menos comúnmente, puede demostrar actividad epiléptica. En muchos pacientes, MRI muestra pequeñas áreas de anomalías de recuperación de la inversión atenuada con fluido (FLAIR) en la corteza cerebral fuera de los lóbulos temporales medios, que a menudo involucra el cerebelo y el tronco del encéfalo o la mejora transitoria de meninges suprayacentes.

La inmunoterapia y la detección y remoción de un tumor (principalmente teratoma) son los componentes más importantes en el tratamiento de encefalitis anti-NMDAR. Rosenfeld y Dalmau han propuesto un enfoque de tratamiento estructurado para pacientes con autoinmidades sinápticas tales como encefalitis anti-NMDAR. En primer lugar, buscar y retirar un tumor. Después de la remoción del tumor o si no se encuentra tumor, debería administrarse un curso de 5 días de Ig y metil prednisolona IV simultáneo. Si a los 10 días se observa una clara mejora, deberían continuar los cuidados complementarios. Si no se obtiene respuesta o se obtiene una respuesta limitada después de un ciclo de inmunosupresión, se debería comenzar con ciclofosfamida (mensual) y rituximab (semanal durante 4 semanas comenzando con la primera dosis de ciclofosfamida). Para pacientes con respuesta limitada o sin respuesta a estos enfoques, deberían considerarse otras formas de inmunosupresión. Para pacientes sin tumores, debería considerarse la inmunosupresión con micofenolato mofetilo o azatioprina durante al menos un año después de los tratamientos iniciales, para reducir el índice elevado de recaídas después de la recuperación.

En pacientes sin un tumor o con diagnóstico demorado, el tratamiento adicional con inmunoterapia de segunda línea (rituximab o ciclofosfamida, o ambos) es usualmente necesario con resultados ambiguos. Las recaídas de encefalitis anti-NMDAR tienen lugar en 20 % a 25 % de los pacientes tratados, también.

Un tratamiento aceptado del síndrome es la inmunomodulación, que aborda de manera inadecuada el alivio de las

manifestaciones psiquiátricas. Hay varios casos documentados de administración neuroléptica que realmente exacerba los síntomas neuropsiquiátricos y las anomalías en el movimiento. ECT se ha usado para dirigirse a presentaciones catatónicas en pacientes con encefalitis autoinmune, que incluye la encefalitis anti-NMDAR. La agitación y hostilidad se han tratado con varios antipsicóticos convencionales y atípicos con limitada respuesta al tratamiento. Los antipsicóticos atípicos también se han utilizado para tratar síntomas psicóticos sin éxito significativo y tienen el potencial de empeorar la discinesia y otras anomalías en el movimiento.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de desarrollar un agente terapéutico adecuado para la encefalitis asociada con anticuerpos contra NMDAR, que aún es insuficiente.

También se hacen notar US2006/167099A1; WO2009/018368A1; US2004/157926; Dalmau J et ál., *Annals of Neurology*, 2007, 61(1), pp25-36; y Dalmau J et ál., *Lancet Neurol*, 2011, 10, p 63-74.

## SUMARIO DE LA INVENCION

El tratamiento con agonistas de NMDAR mejora significativamente la calidad de vida en los sujetos que padecen encefalitis asociada con anticuerpos contra NMDAR u otras enfermedades cuya patogénesis está asociada con la presencia de anticuerpos contra NMDAR, que incluye reducir los síntomas psicopatológicos, mejorar la sintomatología motriz y mejorar el rendimiento cognitivo, que incluye mejorar la memoria funcional, la abstracción y flexibilidad mental.

La presente invención proporciona un agonista de NMDAR para su uso en un método para potenciar la neurotransmisión mediada por NMDAR en una enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR, o para mitigar la gravedad, mitigar la patogénesis, disminuir la incidencia o tratar una enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR, en donde dicha enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR es encefalitis autoinmune paraneoplásica, encefalitis autoinmune no paraneoplásica o encefalitis anti-NMDAR. En algunas realizaciones, la invención contempla el uso de glicina (GLY), D-Serina (DSR) o D-cicloserina (DCS), o combinaciones de estos, para su actividad agonista para el sitio GLY asociado a NMDAR con relación a este. En algunas realizaciones, la invención contempla el suministro adicional para el uso de inhibidores de transporte de GLY e inhibidores de D-aminoácido oxidasa con relación a este. En algunas realizaciones, la invención contempla el uso adicional de inhibidores transportadores de alanina-serina-cisteína (ASCT) y, en algunas realizaciones, la invención contempla el uso adicional de inhibidores transportadores de D-serina con relación a este.

La presente invención también describe el uso del agonista de NMDAR en la fabricación de una composición farmacéutica, alimento médico o suplemento nutricional para el tratamiento de la enfermedad de encefalitis asociada con la producción de anticuerpos contra NMDAR.

Cuando se proporcionan en este documento intervalos numéricos, se incluyen en el intervalo los criterios de valoración. Además, se debe entender que, a menos que se indique lo contrario, o sea evidente de otro modo mediante el contexto o la comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden adoptar cualquier valor o subintervalo específico dentro de los intervalos establecidos, que incluyen o excluyen opcionalmente uno cualquiera o ambos criterios de valoración, en las diferentes realizaciones de la invención, hasta una décima parte de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Cuando se indica un porcentaje con referencia a un valor que intrínsecamente tiene unidades que son números enteros, puede redondearse cualquier fracción resultante hasta el número entero más cercano.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1A y la Figura 1B demuestran la reducción de un patrón de cepillo delta extremo (EDB) después de seis semanas de terapia con D-serina (DSR) en un paciente positivo para la presencia de anticuerpos anti-NR1 NMDAR. Se muestran efectos pre- y post-tratamiento, como se indica. Los resultados de electroencefalograma (EEG) con ojos abiertos se muestran en la Figura 1A. Se observa actividad de fondo de EEG normal con ráfagas de frecuencia delta difusas semirrítmicas superimpuestas más predominantemente con respecto a las áreas frontales-temporales derechas, características de EDB, antes del tratamiento, que se reduce significativamente luego del tratamiento. La Figura 1B muestra los espectros promedio de EDB en la región frontal (canal F8; línea gruesa - promedio, línea delgada -SD) que muestran la reducción en la latencia actual luego del tratamiento en comparación con los valores antes del tratamiento (uV a 500 mseg, línea más delgada),  $P = 0.0083$  prueba t, dos colas.

La Figura 2A y la Figura 2B muestran los valores de coherencia de electroencefalograma (EEG) antes y después de seis semanas de administración de D-serina en el mismo paciente, respectivamente. Las líneas de color gris claro indican la cantidad de coherencia entre los electrodos. Nuevos patrones diversos de coherencia de EEG están presentes luego del tratamiento con DSR, en todas las bandas de frecuencia. Abreviaturas de los canales: regiones del cerebro frontal (Fz,F3,F4), central (Cz,C3,C4), temporal (T7), parietal (Pz,P7,P3,P4), occipital (O1,O2).

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Si bien la invención se describirá con relación a determinadas realizaciones preferidas en los siguientes ejemplos para que algunos aspectos de estas puedan comprenderse y valorarse de manera más completa, no es la intención limitar la invención a estas realizaciones particulares. Por el contrario, se pretende abarcar todas las alternativas, las modificaciones y los equivalentes que se puedan incluir dentro del alcance de la invención, según se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención proporciona un agonista de NMDAR para su uso en un método para potenciar la neurotransmisión mediada por NMDAR en una enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR, o para mitigar la gravedad, mitigar la patogénesis, disminuir la incidencia o tratar una enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR, en donde dicha enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR es encefalitis autoinmune paraneoplásica, encefalitis autoinmune no paraneoplásica o encefalitis anti-NMDAR.

En algunas realizaciones, la enfermedad asociada con la producción de anticuerpos NMDAR es la encefalitis autoinmune paraneoplásica. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada con la producción de anticuerpos NMDAR es la encefalitis autoinmune no paraneoplásica. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada con la producción de anticuerpos NMDAR es la encefalitis anti-NMDAR.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen la identificación de un sujeto con una enfermedad asociada con la producción de anticuerpos NMDAR. En algunas realizaciones, de acuerdo con este aspecto, dichos métodos incluyen evaluar los niveles cualitativos o cuantitativos de anticuerpos NMDAR en una muestra biológica de un sujeto posible. En algunas realizaciones, la muestra biológica utilizada en los métodos descritos en la presente es un fluido corporal que es, en otra realización, un líquido cefalorraquídeo (CSF). En otra realización, el fluido corporal es plasma. En otra realización, el fluido corporal es cualquier otro tipo de fluido conocido en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. En otra realización, la muestra biológica es líquido amniótico, sangre, suero, saliva, o su combinación en otra realización.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen la identificación de un sujeto con una enfermedad asociada con la producción de anticuerpos NMDAR al evaluar otra sintomatología neurológica o psiquiátrica. En una realización, la encefalitis provoca déficits dominados típicamente por pérdida rápida y severa de memoria a corto plazo. En otra realización, los pacientes muestran encefalitis con evidencia de cáncer.

En otra realización, la encefalitis está asociada a convulsiones. En otra realización, la encefalitis está asociada al síndrome diencefálico. En otra realización, la encefalitis está asociada a un síntoma psiquiátrico. En otra realización, la encefalitis está asociada a anomalía cognitiva. En otra realización, la encefalitis está asociada a anomalía en el comportamiento. En otra realización, la encefalitis está asociada a amnesia. En otra realización, la encefalitis está asociada a déficit de la memoria. En otra realización, la encefalitis está asociada a problemas de memoria. En otra realización, la encefalitis está asociada a un síndrome hipocinético.

En otra realización, la encefalitis está asociada a un trastorno del movimiento. En otra realización, la encefalitis está asociada a movimientos anormales. En otra realización, el trastorno del movimiento es el síndrome de Stiff Man/Person. En otra realización, el trastorno del movimiento es cualquier otro trastorno del movimiento conocido en la técnica. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la encefalitis está asociada a un menor nivel de conciencia. En otra realización, la encefalitis está asociada a hipoventilación.

En otra realización, la encefalitis está asociada a la disfunción de cualquier parte del cerebro o médula espinal. En otra realización, la encefalitis está asociada a una combinación de cualquiera de los síntomas o trastornos anteriores.

En otra realización, la encefalitis está asociada a un tumor. En otra realización, el tumor es un teratoma de ovario. En otra realización, el tumor es un tumor tímico. En otra realización, el tumor es un tumor testicular. En otra realización, el cáncer asociado con la encefalitis es un tumor de cáncer de cuello uterino. En otra realización, el cáncer es un tumor de cáncer de cabeza y cuello. En otra realización, el cáncer es un tumor de cáncer de mama. En otra realización, el cáncer es un tumor de cáncer ano-genital. En otra realización, el cáncer es un melanoma. En otra realización, el cáncer es un sarcoma. En otra realización, el cáncer es un carcinoma. En otra realización, el cáncer es un linfoma. En otra realización, el cáncer es una leucemia. En otra realización, el cáncer es mesotelioma. En otra realización, el cáncer es un glioma. En otra realización, el cáncer es un tumor de células germinales. En otra realización, el cáncer es un coriocarcinoma.

En otra realización, el cáncer es cáncer pancreático. En otra realización, el cáncer es cáncer de ovario. En otra realización, el cáncer es cáncer gástrico. En otra realización, el cáncer es una lesión carcinomatosa del páncreas. En otra realización, el cáncer es adenocarcinoma pulmonar. En otra realización, el cáncer es adenocarcinoma colorrectal. En otra realización, el cáncer es adenocarcinoma escamoso pulmonar. En otra realización, el cáncer es adenocarcinoma gástrico. En otra realización, el cáncer es un neoplasma epitelial de la superficie del ovario (p. ej., una variedad benigna, proliferativa o maligna de este). En otra realización, el cáncer es un carcinoma oral de células

escamosas. En otra realización, el cáncer es carcinoma pulmonar no microcítico. En otra realización, el cáncer es un carcinoma de endometrio. En otra realización, el cáncer es un cáncer de vejiga. En otra realización, el cáncer es un cáncer de cabeza y cuello. En otra realización, el cáncer es un carcinoma de próstata.

- 5 En otra realización, el cáncer es una leucemia mielógena aguda (AML). En otra realización, el cáncer es un síndrome mielodisplásico (MDS). En otra realización, el cáncer es un cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC). En otra realización, el cáncer es un tumor de Wilms. En otra realización, el cáncer es una leucemia. En otra realización, el cáncer es un linfoma. En otra realización, el cáncer es un tumor desmoplásico de células redondas pequeñas. En otra realización, el cáncer es un mesotelioma (p. ej., mesotelioma maligno). En otra realización, el cáncer es un cáncer gástrico. En otra realización, el cáncer es un cáncer de colon. En otra realización, el cáncer es un cáncer de pulmón. En otra realización, el cáncer es un cáncer de mama. En otra realización, el cáncer es un tumor de células germinales. En otra realización, el cáncer es un cáncer de ovario. En otra realización, el cáncer es un cáncer uterino. En otra realización, el cáncer es un cáncer de tiroides. En otra realización, el cáncer es un carcinoma hepatocelular. En otra realización, el cáncer es un cáncer de tiroides. En otra realización, el cáncer es un cáncer de hígado. En otra realización, el cáncer es un cáncer renal. En otra realización, el cáncer es de kaposi. En otra realización, el cáncer es un sarcoma. En otra realización, el cáncer es otro carcinoma o sarcoma.

En otra realización, el tumor es cualquier otro tipo de tumor conocido en la técnica.

- 20 Los métodos para el diagnóstico de encefalitis son conocidos en la técnica. En otra realización, los pacientes con encefalitis desarrollan confusión aguda, irritabilidad, depresión, trastornos del sueño, convulsiones, pérdida de memoria a corto plazo y/o demencia. En otra realización, el sustrato patológico de encefalitis es un trastorno inflamatorio que involucra al sistema límbico (hipocampo, amígdala y giro cingulado). En otra realización, los estudios de biopsia y autopsia demuestran infiltrados intersticiales y perivasculares de linfocitos T, y menos frecuentemente linfocitos B, junto con activación de las células microgliales, degeneración neuronal y/o gliosis. En otra realización, los infiltrados inflamatorios se encuentran en áreas distantes del sistema límbico. En otra realización, los infiltrados permanecen leves y clínicamente silenciosos. En otra realización, los infiltrados se vuelven prominentes y se convierten en un trastorno denominado encefalomiелitis. Se describen métodos adicionales para el diagnóstico de encefalitis, p. ej., en Gultekin S H et ál (Brain 2000; 123:1481-1494). Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En algunas realizaciones, el método además comprende la etapa de retirar el tumor, proporcionar inmunoterapia o una combinación de los mismos.

- 30 Los agentes pueden analizarse para determinar la eficacia de la estimulación de la transmisión de NMDA *in vitro* usando ensayos, p. ej., midiendo la modulación de la actividad mediada por NMDAR en cortes de hipocampos o de la liberación de dopamina estimulada por NMDAR en cuerpo estriado de ratón aislado. Los agentes pueden analizarse *in vivo* usando ensayos, p. ej., midiendo la liberación de dopamina inducida por anfetamina o la actividad electrofisiológica mediada por NMDAR. Los agentes serán eficaces para mejorar los trastornos de movimiento en dosis suficientes para potenciar la neurotransmisión mediada por NMDAR *in vivo*.

- 40 Además de las realizaciones enumeradas anteriormente, también pueden administrarse profármacos. Los profármacos se definen como agentes que no son en sí mismos agonistas del NMDAR, pero que ingresan al cerebro y se convierten o metabolizan allí en agonistas eficaces. Un ejemplo de un profármaco de glicina es milacemida. Se pueden producir precursores simples mediante esterificación, alquilación u otro enlace, más eficazmente con grupos hidrofóbicos que aumentan la lipofilicidad y difusión en el SNC.

En una realización preferida de la invención, los agonistas de NMDAR, que incluyen, pero no se limitan a, glicina, D-serina o D-alanina, se conjugan con moléculas que se transportan activamente hacia el SNC, lo que conlleva un aumento de la penetración central. Los precursores de glicina, D-serina o D-alanina, que incluyen treonina, L-fosfoserina y D-fosfoserina, también pueden incorporarse en profármacos.

- 45 En otro aspecto, los métodos son útiles para confirmar la posible encefalitis asociada con anticuerpos contra NMDAR u otras enfermedades cuya patogénesis está asociada con la presencia de anticuerpos contra NMDAR; este método comprende confirmar dicha encefalitis asociada con anticuerpos contra NMDAR u otras enfermedades cuya patogénesis está asociada con la presencia de anticuerpos contra NMDAR, como resultado de una respuesta positiva por cualquiera de los indicios descritos en la presente, al tratamiento con un agonista de NMDAR, un inhibidor transportador de alanina-serina-cisteína, un inhibidor de D-aminoácido oxidasa, un inhibidor transportador de glicina, un agonista parcial tal como D-cicloserina o una combinación de los mismos.

- 55 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente mediante cualquiera, o una combinación, de varias vías, tales como oral, intravenosa transmucosa (p. ej., nasal, vaginal, etc.), pulmonar, transdérmica, ocular, bucal, sublingual, intraperitoneal, intratecal, intramuscular o preparación en depósito a largo plazo. Las composiciones sólidas para administración oral pueden contener portadores o excipientes adecuados, tales como almidón de maíz, gelatina, lactosa, acacia, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lípidos, ácido alginico o ingredientes para liberación lenta controlada. Los

desintegradores que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, almidón de maíz, glicolato de almidón de sodio y ácido algínico.

5 Los aglutinantes de comprimidos que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, acacia, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona (Povidona), hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, almidón y etilcelulosa.

Las composiciones líquidas para administración oral preparadas en agua u otros vehículos acuosos pueden incluir soluciones, emulsiones, jarabes y elixires que contienen, junto con uno o más compuestos activos, agentes humectantes, endulzantes, agentes colorantes y agentes saborizantes. Varias composiciones líquidas y en polvo se pueden preparar mediante métodos convencionales para inhalación en los pulmones del paciente que se tratará.

10 Las composiciones inyectables pueden contener varios portadores tales como aceites vegetales, dimetilacetamida, dimetilformamida, lactato de etilo, carbonato de etilo, miristato de isopropilo, etanol, polioles (glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares). Para inyecciones intravenosas, los compuestos pueden administrarse mediante el método de goteo, mediante el cual se infunde una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos activos y un excipiente fisiológicamente aceptable. Los excipientes fisiológicamente aceptables pueden incluir, p. ej.,  
15 dextrosa al 5 %, solución salina al 0.9 %, solución de Ringer u otros excipientes adecuados.

Para preparaciones intramusculares, se puede disolver una composición estéril de una forma de sal soluble adecuada del compuesto y administrar en un excipiente farmacéutico, tal como agua para inyección, solución salina al 0.9 % o solución salina de glucosa al 5 %, o se pueden disolver formas de depósito de los compuestos (p. ej.,  
20 decanoato, palmitato, undecilénico, enantato) en aceite de sésamo. De manera alternativa, la composición farmacéutica se puede formular como una goma de mascar, paleta o similares.

Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones en los sustratos sólidos, kits, procesos y métodos descritos en la presente sin apartarse del alcance de la invención.

25 En algunas realizaciones, el término «comprende» o las formas gramaticales del mismo, se refiere a la inclusión de los componentes indicados de la presente invención, así como también a la inclusión de otros agentes activos y portadores, excipientes, emolientes, estabilizantes, etc., farmacéuticamente aceptables, tal como se conocen en la industria farmacéutica.

En una realización, el término «aproximadamente» se refiere a una varianza de 1-10 % o, en otra realización, 5-15 % o, en otra realización, hasta 10 % o, en otra realización, hasta 25 % de varianza de los valores indicados, salvo donde el contexto indique que la varianza no debería generar un valor que supere el 100 %.

30 En una realización, la presente descripción proporciona preparaciones combinadas. En una realización, la expresión «una preparación combinada» define especialmente un «kit de partes» en el sentido que los compañeros de combinación como se definieron anteriormente pueden utilizarse independientemente o en distintas combinaciones, es decir, simultáneamente, concurrentemente, por separado o secuencialmente.

35 Por lo tanto, los siguientes ejemplos que incluyen realizaciones preferidas servirán para ilustrar la práctica de la presente invención, se entiende que la información particular mostrada es a modo de ejemplo y con fines de describir de manera ilustrativa las realizaciones preferidas de la presente invención únicamente, y se presentan para proporcionar lo que se cree es la descripción más útil y fácil de entender de los procedimientos de la formulación, así como de los principios y aspectos conceptuales de la invención.

## EJEMPLOS

### 40 EJEMPLO 1

#### **Eficacia *in vivo* de agonistas de NMDAR en encefalitis anti-NMDAR**

La encefalitis anti-NMDAR es diagnosticada en sujetos de estudio. El diagnóstico se basa en la determinación de la presencia de anticuerpos NR1 IgG en el suero/CSF de los sujetos.

45 Serán evaluados los pacientes de 18-65 años de edad, diagnosticados con encefalitis anti-NMDAR en función de a) detección de anticuerpos NMDAR en suero o líquido cefalorraquídeo (CSF); y b) presentación de síntomas de disfunción psiquiátrica y/o motora.

Los pacientes recibirán D-serina durante 6 semanas, además del tratamiento determinado por medios clínicos.

50 Las dosificaciones de D-serina evaluadas incluirán regímenes de tratamiento escalonados, incluida la administración de 1500 mg/d la primera semana; y las posteriores semanas, al sujeto se le administrará una dosificación de 4000 mg/d.

Se registrarán los cambios en los parámetros evaluados con respecto a la referencia, incluidos los valores totales de

escala para el síndrome positivo y negativo y evaluación de escala de movimientos involuntarios anormales, prueba de rendimiento continuo, prueba de memoria verbal y escala para la calidad de vida y otras, como será de conocimiento del experto en la técnica.

- 5 Luego del período de evaluación de seis semanas, los sujetos tratados con D-serina mostrarán signos de mejora, según se miden mediante la reducción del valor significativo en la escala para el síndrome positivo y negativo y la evaluación de escala de movimientos involuntarios anormales, prueba de rendimiento continuo, prueba de memoria verbal y escala para la calidad de vida.

## EJEMPLO 2

### 10 **Demostración de efectos beneficiosos de D-serina en un paciente positivo para anticuerpos Anti-NR1 NMDAR**

#### **MATERIALES Y MÉTODOS**

##### **Criterios de inclusión y exclusión de pacientes**

15 Las juntas examinadoras institucionales apropiadas aprobarán el estudio. Diecisiete pacientes con esquizofrenia/esquizoafectivos cumplieron con los criterios de inclusión y se registraron en el estudio. Después de la descripción completa del estudio, se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes, por vía oral y escrita. Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían cumplir con los siguientes criterios:

- 1- Resistencia al tratamiento a farmacoterapia con fármacos antipsicóticos actualmente disponibles y al menos uno de los siguientes:
- 20 2- Comienzo abrupto de la enfermedad, inexistencia de antecedentes del paciente/familiares de trastornos psiquiátricos y transcurso de enfermedad atípica.
- 3- Presencia o antecedentes de rasgos hebefrénicos
- 4- Presencia o antecedentes de rasgos catatónicos
- 5- Presencia o antecedentes de rasgos discinesicos y/o cumplimiento de criterios de diagnóstico de Schooler-Kane (1982) para discinesia tardía
- 25 6- Presencia o antecedentes de convulsiones inexplicables debido a un trastorno neurológico o de otro tipo.

Se excluyeron los participantes del estudio por cualquiera de las siguientes razones:

- 1) cumplimiento de criterios para diagnósticos DSM-IV eje I que no sea esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo;
- 2) presencia de un trastorno neurológico o antecedentes de lesión craneal significativa;
- 3) abuso de sustancias o alcoholismo durante toda la vida;
- 30 4) se determinó por medios clínicos que tienen riesgo suicida u homicida;
- 5) presencia de un trastorno médico inestable y/o no tratado;
- 6) presencia o antecedentes de disfunción renal; y
- 7) pacientes femeninos cursando embarazo o en período de lactancia; pacientes femeninos, en caso de ser sexualmente activas, debían estar utilizando medios anticonceptivos aceptados desde el punto de vista médico.

### 35 **Evaluación de anticuerpos**

Se obtuvo una muestra de sangre de 5 cc. de cada paciente participante para la evaluación de la presencia de anticuerpos anti-NMDAR. Las muestras de sangre se tomaron antes de ingerir alimentos y antes de la administración de cualquier tipo de medicación.

40 La detección de autoanticuerpos contra epítomos extracelulares de NMDAR se realizó en cada una de las muestras de suero obtenidas usando un ensayo basado en células descrito anteriormente (Takano et ál., 2011 Neurosci Res 71:294-302). Se analizaron las muestras de suero de pacientes usando células que expresan subunidades mutantes de NMDAR mediante inmunocitoquímica y análisis Western en células usando células vivas que expresan NMDAR mutante de forma estable. Se evaluó la presencia de anticuerpos anti-NMDAR usando diluciones X200 y X10 de las muestras de suero. Se expresaron subunidades mutantes de GluR $\zeta$ 1(NR1, GluN1) de NMDAR solo en la superficie celular y se obtuvieron pruebas directas de la presencia o ausencia de autoanticuerpos que reconocen epítomos extracelulares de GluR $\zeta$ 1 y la inducción de internalización mediante autoanticuerpos en el suero de los pacientes del



estudio.

### **Ensayo clínico de D-serina**

De los diecisiete pacientes que ingresaron al estudio, el suero de un paciente fue muy positivo en ambas diluciones de la muestra de suero para la presencia de las clases IgG e IgM de anticuerpos anti-NR1 NMDAR. La paciente era una mujer de 67 años de edad con un diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo con los criterios DSM-IV-R (American Psychiatric Association, 2000 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - (DSM-IV-TR), 4a edición. American Psychiatric Association Washington D.C. (Revisión del texto)). No había antecedentes de trastornos mentales en la familia de la paciente. La paciente había finalizado estudios terciarios y había trabajado como secretaria. A la edad de 27 años, después de un período de cefaleas continuas, para las cuales no se encontró un fundamento orgánico, había desarrollado abruptamente una psicosis aguda caracterizada por alucinaciones desproporcionadas y paranoides, pensamiento místico, afecto eufórico y agitación. Había sido hospitalizada en un hospital psiquiátrico y fue sometida a tratamiento con fármacos antipsicóticos y terapia electroconvulsiva solamente con una respuesta parcial. La paciente nunca regresó a su nivel funcional anterior, y salvo por cortos intentos por vivir en comunidad, había estado hospitalizada desde entonces. Había sido refractaria al tratamiento con varias clases de fármacos antipsicóticos, no fue diagnosticada con ningún trastorno médico ni neurológico y continuó recibiendo sulpirida 50 mg/día, citalopram 40 mg/día, lorazepam 1 mg/día y prometazina 50 mg/día.

Luego de la demostración de anticuerpos anti-NMDAR, la paciente ingresó a un ensayo clínico de 8 semanas con tratamiento con DSR adyuvante. DSR es un aminoácido de origen natural que actúa *in vivo* como un coagonista obligatorio en el sitio modulador de glicina asociado con NMDAR. No se observaron eventos adversos significativos con DSR en dosis  $\leq 4$  g/día. Se sabe que la administración aguda y crónica de 1-2 g de DSR en humanos genera aumentos de  $\geq 100$  veces en los niveles en suero de DSR (Kantrowitz et ál., 2010, Schizophr Res121:125-30; Heresco-Levy et ál., 2005, Biol Psychiatry 57:577-85).

El ensayo consistió en dos periodos, comenzando con un periodo de introducción/estabilización de dos semanas (-2-0) luego del cual la paciente ingresó al segundo periodo del estudio, que consistió en una fase de terapia de 6 semanas (0-6), abierto, de dosis fija. Durante esta fase, el paciente recibió tratamiento adyuvante con DSR, cuya dosis aumentó de 1500 mg/día (semana 1) a 2000 mg/día (semanas 2 y 3) a 3000 mg/día (semanas 4 y 5) a 4000 mg/día (semana 6). Las dosis de la medicación actual recibida por la paciente permanecieron fijas en todo el estudio y no se realizaron cambios en la medicación.

La paciente se sometió, antes de ingresar al estudio y en las semanas 3 y 6 del estudio, a un examen médico que incluye antecedentes médicos completos, y tarea clínica de rutina sanguínea, que incluye conteo + diferencial sanguíneo, lípidos y niveles de glucosa, parámetros de la función renal, tiroidea y hepática, urinalisis y mediciones de la presión sanguínea. El ultrasonido abdominal se realizó antes de ingresar al estudio y se obtuvieron electroencefalograma (EEG) e imágenes por resonancia magnética (MRI) cerebral antes y después de la administración de DSR.

Los procedimientos de evaluación utilizados en el estudio incluyeron exámenes clínicos y neurocognitivos. Los síntomas motrices y psiquiátricos, así como los efectos secundarios, se evaluaron dos veces por semana durante el estudio. Se utilizaron los siguientes instrumentos: 1) Escala para el síndrome positivo y negativo (PANSS) (Kay et ál., 1987, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) rating manual. San Rafael California: Social and Behavioral Sciences Documents); 2) Escala para la calidad de vida (QLS) (Wilkinson et ál., 2000, Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. Br J Psychiatry 177:42-6); 3) Escala de movimientos involuntarios anormales (AIMS) (Guy, 1976, ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised. Rockville, MD: US Dept. of Health, Education and Welfare); 4) Simpson Angus Scale for Extrapiramidal Symptoms (SAS) (Simpson and Angus, 1970, Acta Psychiatr Scand Suppl. 212:11-9); y 5) Escala de clasificación de efectos secundarios Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) (Lingjaerde, et ál., 1987 Acta Psychiatr Scand Suppl 334:1-100). Junto con las clasificaciones UKU, se controlaron los signos vitales y el peso corporal del paciente durante el estudio.

Además, se evaluó el rendimiento cognitivo antes y después del tratamiento con DSR. Con este fin, se empleó una batería de evaluación neurocognitiva de 1.5 horas (nueve pruebas informáticas y dos pruebas en papel) que mide la precisión y velocidad de rendimiento en dominios cognitivos principales, que incluyen la atención/vigilancia, planificación, memoria a corto plazo y funcional, toma de decisiones, abstracción y flexibilidad mental. Todas las pruebas adoptaron la forma de juegos y rompecabezas, y se administraron a la paciente como parte de la evaluación neuropsiquiátrica integral al comienzo y al final del estudio. La batería neurocognitiva incluyó 1) la prueba atencional de vigilancia (TOAV, (Forbes, 1998, Journal of Clinical Psychology 54:461-476; Greenberg, 1993, Journal of Child Psychology and Psychiatry 34: 1019-30)); 2) prueba de la Torre de Londres (TOL, (Shallice, 1982, Specific impairments of planning. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences 298:199-209); 3-4) prueba de capacidad de memoria (DST, directa e indirecta (Wechsler 1997, The Wechsler adult intelligence scale-III. San Antonio, TX: Psychological Corporation; Kaplan 1991, The WAIS-R as a neuropsychological instrument. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; Lamar et ál., 2007,

Neuropsychologia 45:245-54; Lamar et ál., 2008, Neuropsychologia 46:2597-601)); 5-6) prueba de Corsi block-tapping (CBTT, directa e inversa, (Corsi, 1972, Dissertation Abstracts International. 34:819B; Kessels et ál., 2000, Applied Neuropsychology 7:252-58, Kessels et ál., 2008, Assessment 15:426-34)); 7) prueba de Flanker (Erikson and Eriksen, 1974; Perception & Psychophysics 25: 249-63, Stins et. ál., 2007, Advances in Cognitive Psychology 3:389-96); 8) cálculo del tiempo (Perez et ál., 1987, Unified Tri-services cognitive performance assessment battery: review and methodology; DTIC Document ADA181697, <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a181697.pdf>); y 9) prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST, (Berg, 1948, J Gen Psychol39:15-22; Nelson, 1976, Cortex 12:313-24)). Además de las nueve pruebas informáticas, la paciente completó dos pruebas en papel: 10-11) parte A y parte B del test del trazo (TMT, (Reitan, 1958, Percept. Mot Skills 8:271-76; Reitan, 1992 Trail Making Test: Manual for administration and scoring. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory)) según las directrices presentadas por Spreen y Strauss (1998)). Todas las evaluaciones neurocognitivas fueron completadas en un entorno privado y tranquilo para limitar las distracciones. Las instrucciones de las pruebas fueron presentadas y leídas al paciente por un investigador capacitado con nivel de doctorado.

**RESULTADOS**

Los exámenes médicos y neurológicos de referencia y los parámetros de laboratorio clínico de la paciente fueron comunes y corrientes, con la excepción de niveles elevados de prolactina y CMV IgG (76 U/mL) y EBV IgG (>750 U/mL). El examen de ultrasonido abdominal no mostró teratoma de ovario, que ha sido escrito entre los pacientes con encefalitis anti-NMDAR (Dalmau et ál., 2011, Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol 10:63-74) u otras lesiones que ocupen espacio. El EEG de referencia mostró una actividad de fondo de EEG normal con ráfagas de frecuencia delta difusas semirrítmicas superimpuestas más predominantemente con respecto a las áreas frontales-temporales derechas (Figura 1A, izquierda). Este tipo de patrón, denominado «cepillo delta extremo» (EDB), se ha descrito en pacientes con encefalitis NMDAR y concuerda con el hipermetabolismo de glucosa frontal y temporal relativo descrito en algunos de estos pacientes. El MRI cerebral de referencia mostró recuperación de la inversión atenuada con fluido (FLAIR) e hiperintensidades de señal T2 en la sustancia blanca periventricular, subcorticalmente, y bifrontalmente y biparietalmente profunda en la corteza. Este tipo de hallazgos también han sido descritos en encefalitis anti-NMDAR. No se realizaron hallazgos patológicos relacionados con la hipófisis.

El tratamiento con DSR fue bien tolerado a lo largo del estudio y no se registraron efectos secundarios. Como se muestra en la Tabla 1, la calidad de vida del paciente mejoró considerablemente durante el tratamiento con DSR, lo que dio como resultado al final del periodo de tratamiento una reducción de ~3 veces en términos de síntomas registrados y efectos secundarios. El paciente ingresó al estudio con un valor total de PANSS relativamente alto de 97, que incluye los síntomas positivos, negativos y de psicopatología general significativos. Todos estos dominios de síntomas mejoraron durante el tratamiento con DSR y, en general, el valor total de PANSS registrado al final del estudio fue inferior al 17 %. Si bien la sintomatología motora, según se mide mediante valores de AIMS y SAS, fue mínima en las mejoras de referencia, también se registró en el dominio luego de la administración de DSR (Tabla 1).

**Tabla 1: Calidad de vida, síntomas psiquiátricos y motores del paciente positivos para anticuerpos anti NR1 NMDAR durante 6 semanas de tratamiento con D-serina.**

Mediciones de resultados		Semana de estudio			
		0	2	4	6
QLS	- Psicosocial	60	55	50	38.33
	- Motivación/energía	42.86	42.86	42.86	42.86
	- Síntomas/efectos secundarios	15.63	9.38	9.38	3.13
PANSS	- Positivo	24	21	21	19
	- Negativo	18	19	17	16
	- General	55	54	51	45
	Total	97	96	89	80
AIMS		1	0	0	0

SAS	5	4	4	3
Abreviaturas: QLS, Escala de calidad de vida; PANSS, Escala para el síndrome positivo y negativo; CGI, Impresión clínica global; AIMS, Escala de movimientos involuntarios anormales; SAS, Escala de síntomas extrapiramidales de Simpson-Angus.				

5 Los datos de rendimiento neurocognitivo del paciente antes y después de la administración de DSR se muestran en la Tabla 2. En resumen, el tratamiento con DSR tuvo un efecto favorable en el rendimiento cognitivo, según se mide mediante la batería de prueba empleada, con mejoras evidentes en los dominios de memoria funcional, abstracción y flexibilidad mental. Si bien al comienzo el paciente no podía comprender/realizar las tareas DST, TMT y WCST, estas pruebas se completaron satisfactoriamente luego del tratamiento con DSR (Tabla 2).

**Tabla 2: Rendimiento neurocognitivo del paciente positivo para anticuerpos anti NR1 NMDAR antes y después de 6 semanas de tratamiento con D-serina**

Prueba neurocognitiva		Pretratamiento	Postratamiento
<b>TOAV</b>	- Errores de omisión	1	2
	- Errores de comisión	1	0
	- Tiempo de respuesta, promedio $\pm$ SD (milisegundos)	562 $\pm$ 103	523 $\pm$ 93
<b>TMT Parte A (segundos)</b>		42	60.71
<b>ToL</b>	- ensayos correctamente resueltos de ToL, total (0-12)	6	4
	- tiempo de preplanificación de ToL, promedio $\pm$ SD (segundos)	15.48 $\pm$ 4.43	11.24 $\pm$ 4.73
	- tiempo de ejecución de movimiento de ToL, promedio $\pm$ SD (segundos)	22.57 $\pm$ 11.998	19.30 $\pm$ 15.42
	- tiempo total de ToL (0-720 segundos)	456.582	366.415
<b>DST directo</b>	- Longitud de extensión (3-9)	6	7
	- Número correcto (0-14)	8	9
<b>CBTT directo</b>	- Longitud de extensión (2-9)	5	4
	- Número correcto (0-16)	8	6
<b>DST inverso</b>	- Longitud de extensión (3-9)	-----*	4
	- Número correcto (0-14)	-----*	3
<b>CBTT inverso</b>	- Longitud de extensión (2-9)	4	3.5
	- Número correcto (0-16)	6	5
<b>Prueba de Flanker</b>	- Tiempo de respuesta congruente, promedio $\pm$ SD (milisegundos)	725.03 $\pm$ 130.03	651.93 $\pm$ 130.16

	- Precisión congruente, promedio $\pm$ SD (proporción correcta)	0.475 $\pm$ 0.499	0.65 $\pm$ 0.476
	- Tiempo de respuesta incongruente, promedio $\pm$ SD (milisegundos)	737.38 $\pm$ 131.34	713.3 $\pm$ 102.14
	- Precisión incongruente, promedio $\pm$ SD (proporción correcta)	0.450 $\pm$ 0.499	0.575 $\pm$ 0.494
	- Tiempo de respuesta neutro, promedio $\pm$ SD (milisegundos)	732.18 $\pm$ 127.96	688.23 $\pm$ 99.19
	- Precisión neutra, promedio $\pm$ SD (proporción correcta)	0.475 $\pm$ 0.499	0.65 $\pm$ 0.476
<b>Cálculo de tiempo</b>	- ensayos correctamente resueltos, total (0-20)	12	6
	- puntaje de precisión, promedio $\pm$ SD	0.056 $\pm$ 0.053	0.077 $\pm$ 0.051
<b>TMT Parte B (segundos)</b>		102	86.35
<b>WCST</b>	- Puntaje de categoría	-----*	5
	- Ensayos para completar la 1ª categoría	-----*	12
	- Puntaje correcto total %	-----*	81.25
	- Puntaje de error total %	-----*	18.75
Abreviaturas: TOAV, Prueba atencional de vigilancia; TMT, Test del trazo; ToL, Prueba de la Torre de Londres; DST, Prueba de capacidad de memoria; CBTT, Prueba de Corsi block-tapping; WCST, Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. -----*, sujeto no pudo completar la tarea.			

También se registró una respuesta al tratamiento con DSR, que consistía en una atenuación del patrón de EDB, en términos de los parámetros de EEG registrados antes y después de la administración de DSR (Figura 1A). Se registró una reducción significativa en la latencia actual de EDB en el área frontal derecha luego del tratamiento con DSR ( $t=2.686$ ,  $df=113$ ,  $p=0.0083$ , intervalo de confianza del 95 %) (Figura 1B).

- 5 Notoriamente, el tratamiento de DSR a corto plazo dio como resultado una mejora significativa de la calidad de vida, que incluye la reducción de los síntomas de psicopatología, mejora de la sintomatología motora, mejora del rendimiento cognitivo, que incluye mejora de la memoria funcional, abstracción y flexibilidad mental.

### EJEMPLO 3

#### Eficacia *in vitro* de agonistas de NMDAR en encefalitis anti-NMDAR

- 10 Los cultivos celulares de neuronas de roedor se tratan con anticuerpos anti-NMDAR como se describe en Hughes EG et ál., J Neurosci 2012 30(17):5866-75. Se agrega D-Serina, p. ej., a una concentración de 50-200  $\mu$ M, o Glicina, a una concentración de 100-500  $\mu$ M, a algunos de los cultivos, lo que revierte la localización intracelular de los receptores. La determinación de la localización de los receptores y otras medidas pertinentes se basa en las mediciones histológicas.
- 15 Se aplicarán métodos inmunohistoquímicos para documentar (a) la localización de NMDAR y subunidades NR1 y NR2; (b) la pérdida de oligodendrocitos; (c) los cambios en astrocitos (S100beta) y microglía (cd11b), (d) expresión de factores neurotróficos: factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento nervioso (NGF) y factor neurotrófico ciliar (CNTF); (e) marcadores de neurogénesis - doblecortina (17) y apoptosis - caspasa3 (9). La cuantificación de las mediciones histológicas se basa en las imágenes en varias subregiones corticales, cuerpo estriado, globo pálido, sustancia negra, hipocampo y cerebelo.
- 20

Será evidente para los expertos en la técnica que la invención no se limita a los detalles de los ejemplos ilustrativos anteriores y que la presente invención puede llevarse a cabo en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma y, por lo tanto, se desea que las realizaciones y ejemplos de la presente memoria se consideren en todo sentido ilustrativos y no taxativos; haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a la descripción anterior, y, por lo tanto, se pretende que todos los cambios abarcados por el significado y alcance de equivalencia de las reivindicaciones estén comprendidos allí.

Los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar diversas modificaciones en la forma y en los detalles en estas sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar a través de experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descritas en la presente. Se pretende que esos equivalentes queden comprendidos dentro del alcance de las reivindicaciones.

En las reivindicaciones, los artículos tales como «un», «uno» y «el» significan uno o más a menos que se indique lo contrario o resulte evidente de otro modo a partir del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen «o» o «y/o» entre miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, se utilizan para un producto o proceso dado, o son relevantes de otro modo, a menos que se indique lo contrario o que sea evidente de otra forma a partir del contexto. La invención incluye realizaciones en las que se utiliza, se encuentra presente o es pertinente de otra forma exactamente un miembro del grupo en un producto o proceso específico. La invención también incluye realizaciones en la que se encuentran presentes, se utilizan o son pertinentes de otra forma más de uno o todos los miembros del grupo en un producto o proceso específico. Además, se debe comprender que la invención proporciona, en varias realizaciones, todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que se introduce una o más limitaciones, elementos, cláusulas, términos descriptivos, etc., de una o más de las reivindicaciones mencionadas en otra reivindicación que depende de la misma reivindicación base, salvo que se indique lo contrario o que sea evidente para un experto en la técnica la posibilidad de que surja una contradicción o inconsistencia. Cuando los elementos se presentan como listas, p. ej., en grupo de Markush o un formato similar, se debe comprender que también se describe cada subgrupo de los elementos y que se puede retirar cualquier elemento del grupo. Se debe comprender que, en general, cuando se hace referencia a que la invención o aspectos de la invención comprende/n elementos, características particulares, etc., determinadas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten o consisten esencialmente en estos elementos, características, etc. Por motivos de sencillez, estas realizaciones no se indicaron de manera específica en cada caso en haec verba en la presente. Determinadas reivindicaciones se presentan en forma dependiente a efectos de conveniencia, pero el Solicitante se reserva el derecho de volver a redactar cualquier reivindicación dependiente en formato independiente para incluir los elementos o limitaciones de la reivindicación independiente y cualquier otra reivindicación de la que depende dicha reivindicación, y dicha reivindicación que se vuelve a redactar debe considerarse equivalente en todo sentido a la reivindicación dependiente en la forma en que se encuentre (ya sea modificada o no modificada) antes de volver a redactarse en formato independiente.

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Un agonista de NMDAR para su uso en un método para potenciar la neurotransmisión mediada por NMDAR en una enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR, o para mitigar la gravedad, mitigar la patogénesis, disminuir la incidencia o tratar una enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR, en donde dicha enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR es encefalitis autoinmune paraneoplásica, encefalitis autoinmune no paraneoplásica o encefalitis anti-NMDAR.
- 2.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR es encefalitis autoinmune paraneoplásica.
- 10 **3.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR es encefalitis autoinmune no paraneoplásica.
- 4.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR es encefalitis anti-NMDAR.
- 5.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 4, en donde dicha encefalitis asociada al receptor de NMDA está asociada a un tumor.
- 15 **6.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde dicha encefalitis asociada al receptor de NMDA está asociada a un tumor oculto.
- 7.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 6, en donde dicho tumor es un teratoma de ovario.
- 8.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 6, en donde dicho método comprende, además, la etapa de retirar dicho tumor, proporcionar inmunoterapia o una combinación de las mismas.
- 20 **9.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 1, en donde dicho agonista de NMDAR es glicina, D-serina, D-cicloserina o una combinación de los mismos.
- 10.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 1, en donde dicho agonista de NMDAR es D-serina y se administra en una dosificación de 30-60 mg/kg/d.
- 25 **11.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 1, en donde dicho agonista de NMDAR es glicina y se administra en una dosificación de 40-60 g/d.
- 12.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 1, en donde dicho agonista de NMDAR es D-cicloserina y se administra en una dosificación de 250-1000 mg/d.
- 13.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 1, en donde dicho uso se realiza durante una etapa aguda de una enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR.
- 30 **14.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 1, en donde dicho uso se realiza durante una etapa de rehabilitación de una enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR.
- 35 **15.** El agonista de NMDAR para uso según la reivindicación 1, en donde un inhibidor transportador de alanina-serina-cisteína, un inhibidor de D-aminoácido oxidasa, un inhibidor transportador de glicina o una combinación de los mismos se proporciona adicionalmente para uso en dicho método para potenciar la neurotransmisión mediada por NMDAR en una enfermedad asociada con la producción de anticuerpos anti-NMDAR.

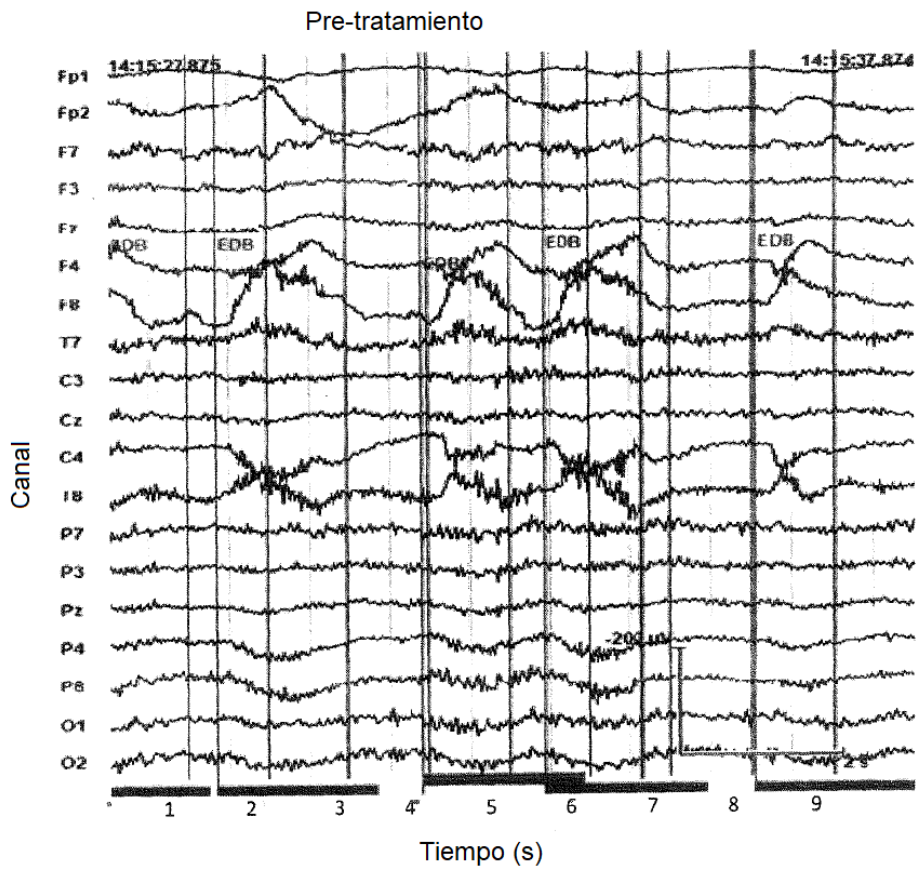


FIGURA 1A-1

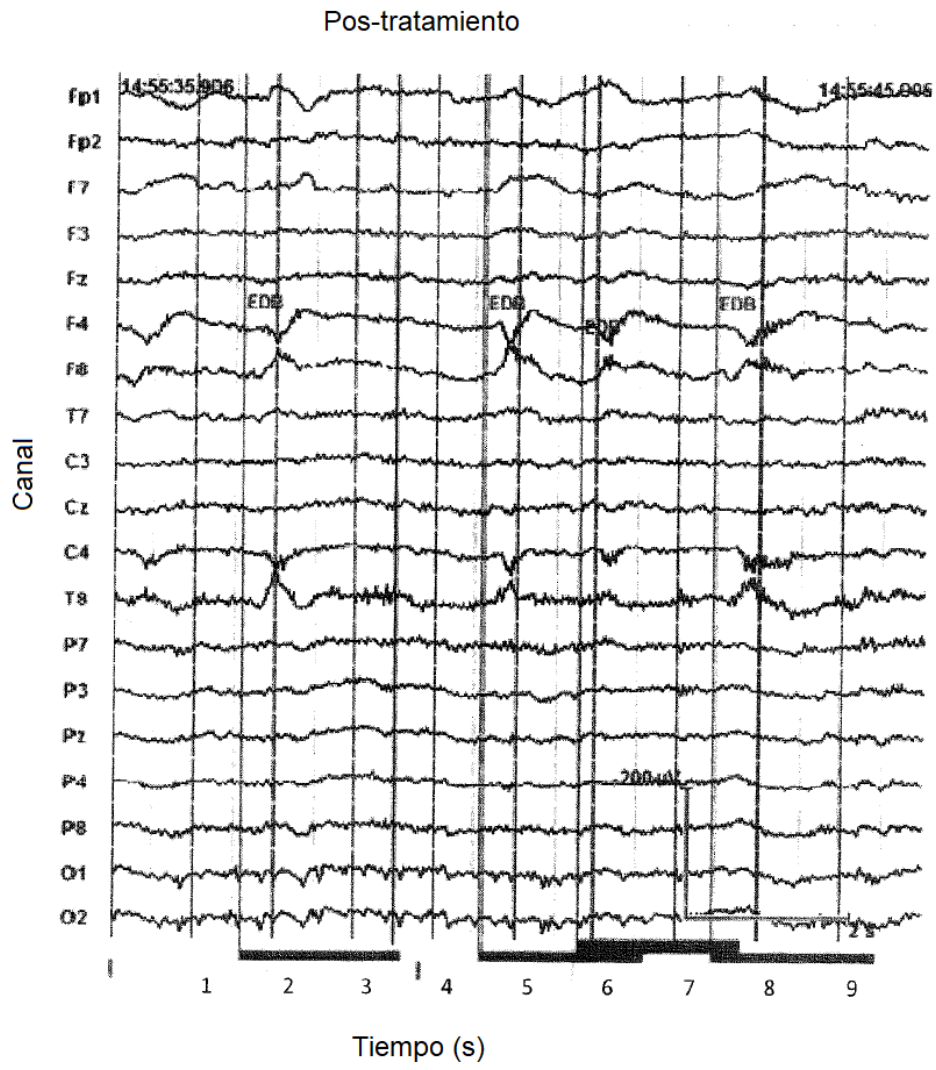


FIGURA 1A-2



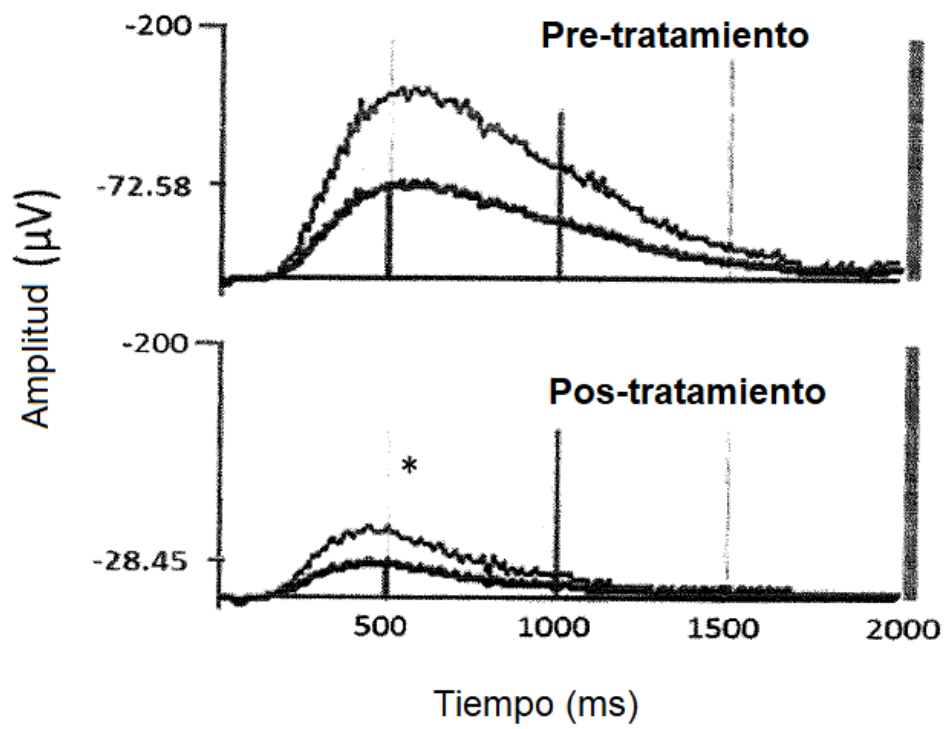


FIGURA 1B

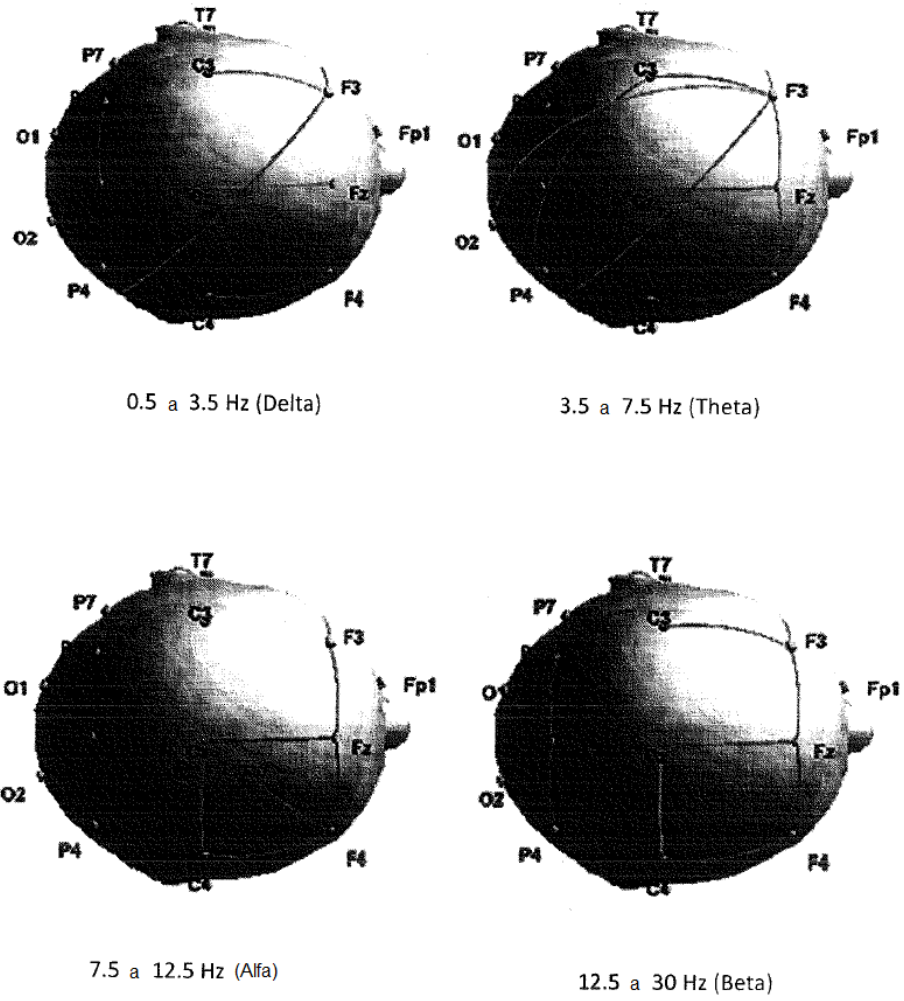


FIGURA 2A

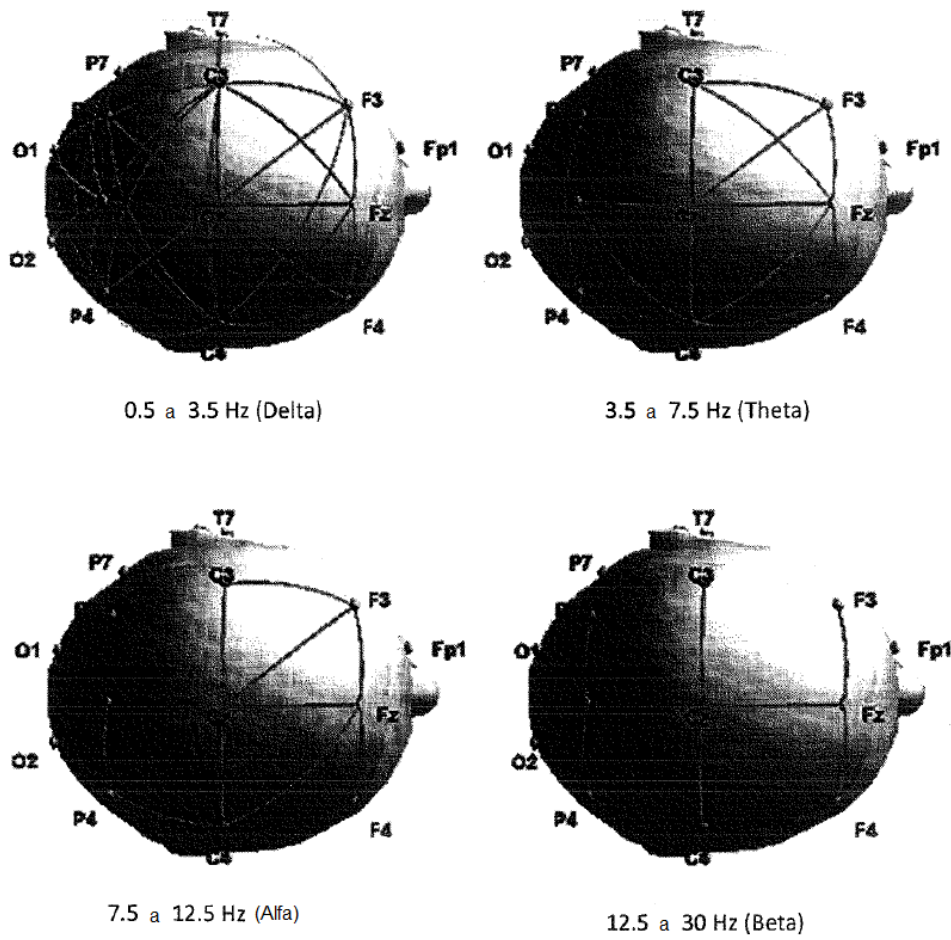


FIGURA 2B