

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 959 218**

51 Int. Cl.:

A61K 35/16 (2015.01)

A61K 35/12 (2015.01)

A61K 38/18 (2006.01)

A61N 1/32 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2014 E 17159426 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2023 EP 3243519**

54 Título: **Composición para mejorar los niveles de biomarcadores anti-envejecimiento en un receptor**

30 Prioridad:

09.05.2013 US 201361821319 P

21.10.2013 US 201361893444 P

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

21.02.2024

73 Titular/es:

**ADVANCED NEUROREGENERATIVE THERAPIES
LLC (100.0%)**

**10301 Hagen Ranch Road Suite 600
Boynton Beach, FL 33437, US**

72 Inventor/es:

MAHARAJ, DIPNARINE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 959 218 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

Composición para mejorar los niveles de biomarcadores anti-envejecimiento en un receptor

5 **Campo de la invención**

Esta divulgación se refiere a composiciones para su uso en métodos para el tratamiento de enfermedades del envejecimiento incluyendo inmunosenescencia, disfunción inmunitaria, inflamación y deterioro de la diferenciación temprana del linaje linfóide. La invención se refiere más específicamente al uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos para ayudar en la movilización de células madre y, además, en combinación con la reinfusión de células autólogas y/o plasma recolectados previamente, incluyendo opcionalmente células alogénicas (donante sano) y plasma sanguíneo.

15 **Antecedentes de la invención**

El fenómeno que se manifiesta como una detención del crecimiento después de un período de proliferación celular aparentemente normal se conoce como Senescencia Replicativa (SR, por sus siglas en inglés). La senescencia replicativa se observa en a) células de adultos de todas las edades b) tejidos embrionarios y c) animales.

El envejecimiento se asocia a alteraciones del sistema inmunitario incluyendo deficiencias en la inmunidad innata, linfopoyesis T y linfopoyesis B y estas deficiencias contribuyen a la inmunosenescencia y la disfunción inmunitaria en los individuos afectados. El envejecimiento de las células madre hematopoyéticas multipotentes (HSC, por sus siglas en inglés) contribuye a las deficiencias en la diferenciación temprana del linaje linfóide. La inmunosenescencia con disfunción inmunitaria y aumento de la inflamación es una causa principal del envejecimiento y de enfermedades tales como anemia, enfermedades crónicas, trastornos autoinmunitarios, cáncer, enfermedades cardiovasculares, infección, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, desnutrición proteico-energética y fragilidad.

Los campos magnéticos oscilantes se han usado durante años en el transcurso de la administración de fisioterapia a pacientes clínicos que padecen fracturas óseas. Estos dispositivos se denominan normalmente estimuladores del crecimiento óseo. El crecimiento óseo se produce como resultado de la estimulación, la activación y la diferenciación de células madre. Estas señales de dispositivos, sin embargo, son una serie de pulsos u ondas oscilantes, que tienen la simetría típica de las señales generadas por electrónica (véase la Figura 1 "Señales comunes generadas por electrónica"). Más recientemente, los investigadores han descubierto que el cuerpo emite su propio patrón de campo electromagnético complejo. Los patrones únicos están asociados a la inmunosenescencia y la disfunción inmunitaria, al estrés o a la enfermedad. Al capturar estos patrones anormales, volver a almacenar y volver a admitir estos patrones en el paciente diana, los investigadores teorizan que el "proceso de curación" normal puede restaurarse más eficazmente, ya que los patrones serían patrones biológicos naturales.

Lo que es único acerca del método descrito desvelado en la presente invención es la confluencia de estos procesos únicos para promulgar una modalidad terapéutica.

El número de duplicaciones acumulativas de población (CPD, por sus siglas en inglés) que experimentan las células en cultivo varía considerablemente entre los tipos de células y las especies. Los resultados tempranos sugirieron una relación entre las células de CPD que podrían perdurar y la longevidad de las especies de las que se derivaron las células, por ejemplo, las células de la tortuga galápagos, que puede vivir más de un siglo, se dividen aproximadamente 110 veces mientras que las células de ratón se dividen aproximadamente 15 veces. Las células extraídas de pacientes con síndromes progeroides tales como el síndrome de Werner (WS) muestran muchos menos CPD que los seres humanos normales. Determinadas líneas celulares "inmortales" pueden dividirse indefinidamente sin llegar a RS, por ejemplo, las células germinales embrionarias y la mayoría de las líneas celulares derivadas de tumores, tales como las células HeLa.

Los biomarcadores de la senescencia celular incluyen:

- 1) Detención del crecimiento: El crecimiento de las células senescentes se detiene en la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. La detención del crecimiento en RS es irreversible en el sentido de que los factores de crecimiento no pueden estimular a las células para que se dividan, aunque las células senescentes pueden permanecer metabólicamente activas durante largos períodos de tiempo;
- 2) Morfología celular: Las células senescentes son más grandes y una población senescente tiene morfotipos más diversos que las células en CPD anteriores (Observar la Figura 12 que muestra Fibroblastos humanos normales (izquierda) y fibroblastos que muestran una morfología senescente (tres células a la derecha)). Obsérvese la morfología alargada común de las células senescentes.
- 3) Actividad β -galactosidasa asociada a la senescencia (SA β -gal): *In vitro* e *in vivo*, el porcentaje de células positivas para SA β -gal aumenta con, respectivamente, CPD y edad. En líneas celulares inmortales, tales como

las células tumorales HeLa, el porcentaje de células positivas para SA β -gal no se correlaciona con CPD. El aumento de SA β -gal también se correlaciona con la aparición de los morfotipos senescentes;

- 4) Aumento poliploide: el porcentaje de células poliploides, es decir, células con tres o más copias de cromosomas, se ha demostrado que aumentan. También se han observado deleciones en el ADN mitocondrial (ADNmt) tanto durante RS como durante el envejecimiento *in vivo*, al menos en algunas células;
- 5) Cambio en los niveles de expresión génica: Los niveles de expresión de varios genes cambian durante el envejecimiento celular *in vitro*. Un tipo importante de gen sobreexpresado en las células senescentes son los reguladores inflamatorios como la interleucina 6 (IL6); proteínas proinflamatorias secretadas por células senescentes en la conducción de la senescencia, lo que puede conducir a bucles de retroalimentación positivos y a la inducción de la senescencia en células normales cerca de las células senescentes;
- 6) Producción de metaloproteinasas y proteínas de choque térmico: Las células senescentes también muestran una mayor actividad de metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular y una menor capacidad para expresar proteínas de choque térmico;
- 7) Acortamiento de los telómeros: la causa principal de RS en los fibroblastos humanos que tienen un papel importante en el envejecimiento.

Harn *et al.*, 2013 describen el uso de inyección intradérmica de PBSC (células madre de sangre periférica) movilizadas con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) de un cerdo joven para rejuvenecer la piel en cerdos de edad avanzada. Sun *et al.*, 2010 describen el trasplante de células madre hematopoyéticas tanto con células madre de sangre periférica movilizadas con G-CSF como de médula ósea como un enfoque prometedor para pacientes con anemia aplásica grave que reciben muchas transfusiones y/o aloinmunización. El documento WO 2007/146432A2 describe métodos para preparar y usar células madre adultas autólogas obtenidas de sujetos sin enfermedad o con pre-enfermedad. Mikirova *et al.*, 2009 describen terapias basadas en la movilización de células precursoras endoteliales. Hill *et al.*, 2006 informan que la movilización de células madre con peg-G-CSF en donantes normales es factible. Murphy *et al.*, 2012 informan que el plasma rico en plaquetas induce la proliferación de células madre mesenquimales y que tanto el plasma rico en plaquetas como el plasma pobre en plaquetas pueden usarse como alternativas a los medios que contienen FBS para la crioconservación de células madre mesenquimales de médula ósea humana y de rata. Spuck *et al.*, 2003 informan que G-CSF aumenta la transcripción del ARNm de IL10 pero los niveles de proteína siguen siendo los mismos. Dietel *et al.*, 2012 informan que la migración y la maduración mejoradas de las células dendríticas pueden ser un medio por el cual el G-CSF puede ser neuroprotector. Vollmar *et al.*, 2003 informan que G-CSF puede atenuar la lesión del tejido hepático. El documento EP0582932A1 describe un sistema terapéutico para la administración de factores de crecimiento hematopoyéticos. El documento EP2144923A2 describe G-CSF glucopéglado que es terapéuticamente activo y que tiene parámetros farmacocinéticos y propiedades que mejoran en relación con un péptido G-CSF idéntico, o estrechamente análogo, que no está glucopéglado y métodos para movilizar la hematopoyesis. El documento US5626617 describe el tratamiento de trastornos tales como infecciones víricas crónicas, cáncer y diabetes y más particularmente al uso de diluciones homeopáticas de factores de crecimiento para tratar dichos trastornos. El documento WO2005/117696 describe dispositivos para promover procesos de curación a través de la generación de campos magnéticos localizados y, más particularmente, un método para capturar formas de onda biológicas naturales para derivar una señal electrónica de reparación/normalización adecuada para tratar una lesión o estado de enfermedad particular.

Sumario de la invención

La invención se define en la reivindicación independiente, que caracteriza además la invención recitada en las reivindicaciones dependientes.

El fenómeno que se manifiesta como una detención del crecimiento después de un período de proliferación celular aparentemente normal se conoce como Senescencia Replicativa (SR, por sus siglas en inglés). La senescencia replicativa se observa en a) células de adultos de todas las edades b) tejidos embrionarios y c) animales. La presente invención desvela modalidades de tratamiento para tratar una serie de enfermedades que resultan del proceso de envejecimiento.

El envejecimiento se asocia a alteraciones del sistema inmunitario incluyendo deficiencias en la inmunidad innata, linfopoyesis T y linfopoyesis B y estas deficiencias contribuyen a la inmunosenescencia y la disfunción inmunitaria en los individuos afectados. El envejecimiento de las células madre hematopoyéticas multipotentes (HSC, por sus siglas en inglés) contribuye a las deficiencias en la diferenciación temprana del linaje linfóide. La inmunosenescencia con disfunción inmunitaria y aumento de la inflamación es una causa principal del envejecimiento y de enfermedades tales como anemia, enfermedades crónicas, trastornos autoinmunitarios, cáncer, enfermedades cardiovasculares, infección, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, desnutrición proteico-energética y fragilidad.

Los campos magnéticos oscilantes se han usado durante años en el transcurso de la administración de fisioterapia a

pacientes clínicos que padecen fracturas óseas. Estos dispositivos se denominan normalmente estimuladores del crecimiento óseo. El crecimiento óseo se produce como resultado de la estimulación, la activación y la diferenciación de células madre. Estas señales de dispositivos, sin embargo, son una serie de pulsos u ondas oscilantes, que tienen la simetría típica de las señales generadas por electrónica (véase la Figura 1 "Señales comunes generadas por electrónica"). Más recientemente, los investigadores han descubierto que el cuerpo emite su propio patrón de campo electromagnético complejo. Los patrones únicos están asociados a la inmunosenescencia y la disfunción inmunitaria, al estrés o a la enfermedad. Al capturar estos patrones anormales, volver a almacenar y volver a admitir estos patrones en el paciente diana, los investigadores teorizan que el "proceso de curación" normal puede restaurarse más eficazmente, ya que los patrones serían patrones biológicos naturales. La patente de EE.UU. 7.361.136 de Parker describe un método de tratamiento que utiliza un dispositivo tal.

El método desvelado en la presente invención describe una modalidad terapéutica que representa una confluencia de uno o más de estos tratamientos.

En consecuencia, es un objeto principal de la presente divulgación tratar enfermedades del envejecimiento, enfermedades del envejecimiento con inmunosenescencia y disfunción inmune e inflamación y deficiencias en la diferenciación temprana del linaje linfóide mediante el uso de agentes de movilización de células madre, G-CSF, (Factor estimulante de colonias de granulocitos) en combinación con uno o más de:

recolectar células madre autólogas y plasma usando un dispositivo de recolección de células;

reinfundir las células autólogas y/o el plasma sanguíneo recolectados previamente;

reinfundir las células autólogas recolectadas previamente junto con células alogénicas (donante sano) o plasma sanguíneo; y

reinfusión de células alogénicas (donante sano) o plasma sanguíneo.

Tratar enfermedades del envejecimiento y enfermedades del envejecimiento con inmunosenescencia y disfunción e inflamación inmunitarias mediante la activación de células madre mediante un método que genera patrones de campo magnético precisos que concuerdan con los patrones de campo magnético natural del cuerpo, y hacerlo con un instrumento capaz de usar terapia clínica de rutina, en combinación con agentes de movilización de células madre, G-CSF, (Factor estimulante de colonias de granulocitos) en combinación con uno o más de:

recolectar células autólogas y/o plasma usando un dispositivo de recolección y reinfundir las células autólogas y/o el plasma sanguíneo previamente recolectados; y

reinfundir las células autólogas o el plasma sanguíneo previamente recolectados junto con células alogénicas (donante sano) y plasma sanguíneo.

Tratar enfermedades del envejecimiento y enfermedades del envejecimiento con inmunosenescencia y disfunción e inflamación inmunitarias mediante la activación de células madre mediante un método que genera patrones de campo magnético precisos que concuerdan con los patrones de campo magnético natural del cuerpo, utilizando un instrumento capaz de usar terapia clínica de rutina, en combinación con células alogénicas de donantes sanos y/o plasma sanguíneo.

Tratar enfermedades del envejecimiento y enfermedades del envejecimiento con inmunosenescencia y disfunción e inflamación inmunitarias mediante la activación de células madre mediante un método que genera patrones de campo magnético precisos que concuerdan con los patrones de campo magnético natural del cuerpo, utilizando un instrumento capaz de usar terapia clínica de rutina, en combinación con agentes de movilización de células madre, G-CSF, (Factor estimulante de colonias de granulocitos)

Tratar enfermedades del envejecimiento y enfermedades del envejecimiento con inmunosenescencia y disfunción e inflamación inmunitarias mediante la activación de células madre mediante un método que genera patrones de campo magnético precisos que concuerdan con los patrones de campo magnético natural del cuerpo, utilizando un instrumento capaz de usar terapia clínica de rutina.

Tratar enfermedades del envejecimiento y enfermedades del envejecimiento con inmunosenescencia y disfunción e inflamación inmunitarias mediante la activación de células madre mediante un método que genera patrones de campo magnético precisos que concuerdan con los patrones de campo magnético natural del cuerpo, utilizando un instrumento capaz de usar terapia clínica de rutina, en combinación con células autólogas y/o plasma sanguíneo.

Otros objetos y ventajas de esta invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción tomada junto con los dibujos adjuntos en los que se establece, a modo de ilustración y ejemplo, determinadas realizaciones de esta invención. Cualquier dibujo contenido en el presente documento constituye una parte de esta memoria descriptiva e incluye realizaciones ilustrativas de la presente invención e ilustra diversos objetos y características de la misma.

Breve descripción de las figuras

- 5 La Figura 1 ilustra señales comunes generadas electrónicamente;
- La Figura 2 ilustra la relación entre el envejecimiento, la inmunosenescencia, la inflamación y los estados de enfermedad;
- 10 La Figura 3 ilustra una instalación SQUID en la Universidad de Vanderbilt;
- La Figura 4 ilustra formas de onda biológicas complejas naturales que se encuentran en el cuerpo;
- La Figura 5 ilustra formas de onda biológicas complejas naturales de un nervio de rana;
- 15 La Figura 6 ilustra el concepto de extraer, analizar y derivar formas de onda;
- La Figura 7 ilustra la generación de campo magnético por el flujo de corriente;
- La Figura 8 ilustra el uso de un generador de campo de diseño de solenoide;
- 20 La Figura 9 ilustra un aplicador de campo magnético toroide;
- La Figura 10 ilustra un aplicador de campo de bobina de Helmholtz;
- 25 La Figura 11 ilustra un aplicador de campo plano;
- La Figura 12 ilustración de morfología de células normales frente a senescentes;
- 30 La Figura 13 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de marcadores inflamatorios y no inflamatorios en el Paciente 1;
- La Figura 14 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de marcadores inflamatorios y no inflamatorios en el Paciente 2;
- 35 La Figura 15 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de linfocitos citolíticos naturales en el Paciente 2;
- La Figura 16 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de marcadores inflamatorios y no inflamatorios en el Paciente 3;
- 40 La Figura 17 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de células T vírgenes en el Paciente 4;
- La Figura 18 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de Células T de memoria centrales y la actividad de los Linfocitos citolíticos naturales en el Paciente 4;
- 45 La Figura 19 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de células T vírgenes en el Paciente 5;
- 50 La Figura 20 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de Células T de memoria centrales en el Paciente 5;
- La Figura 21 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de Actividad de linfocitos citolíticos naturales en el Paciente 5;
- 55 La Figura 22 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de Actividad de linfocitos citolíticos naturales en el Paciente 6;
- La Figura 23 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de Actividad de linfocitos citolíticos naturales en el Paciente 7;
- 60 La Figura 24 es una exploración SPECT que demuestra una mejora en la enfermedad neurodegenerativa del paciente después del tratamiento de acuerdo con la invención;
- 65 La Figura 25 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de Actividad de linfocitos citolíticos naturales en el Paciente 8;

La Figura 26 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de Células B totales en el Paciente 9;

- 5 La Figura 27 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de Células T de memoria en el Paciente 9;

La Figura 28 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de células T vírgenes en el Paciente 9;

- 10 La Figura 29 ilustra un efecto del método inventivo sobre la regulación de los niveles de Actividad de linfocitos citolíticos naturales en el Paciente 9.

Descripción detallada de la invención

- 15 El envejecimiento se asocia a alteraciones del sistema inmunitario incluyendo deficiencias en la inmunidad innata, linfopoyesis T y linfopoyesis B y estas deficiencias contribuyen a la inmunosenescencia en los individuos afectados.

- 20 Una capacidad de diferenciación alterada de las células madre hematopoyéticas (HSC) se ha relacionado causalmente con una reducción de la linfopoyesis durante el envejecimiento en ratones y en seres humanos. Los análisis de expresión del genoma completo indicaron que las alteraciones intrínsecas de HSC en la expresión génica contribuyen a este fenotipo. El grupo de HSC comprende diferentes subpoblaciones de HSC que están sesgadas hacia la diferenciación mieloide o linfoide. Existe evidencia de que, al envejecer, las HSC con sesgo mieloide se mantienen, mientras que las HSC con sesgo linfoide se pierden. Estos dan como resultado el desequilibrio en la mielolinfopoyesis que se produce con el envejecimiento. Las causas moleculares de esta selección de subpoblaciones de HSC asociadas a la edad aún no se han delineado.

- La acumulación de daño en el ADN se ha asociado al envejecimiento de las HSC tanto en ratones como en seres humanos. Por otra parte, los estudios en ratones con genes inactivados para la telomerasa (Terc -/-) revelaron evidencia de que la señalización del daño crónico del ADN en respuesta a la disfunción de los telómeros conduce a una aceleración del sesgo hematopoyético con una fuerte disminución de la linfopoyesis que implica tanto los puntos de control intrínsecos de las células como las alteraciones en el entorno circulatorio sanguíneo. El envejecimiento de las HSC contribuye a las alteraciones en la diferenciación temprana del linaje linfoide. Este proceso se asocia a un aumento selectivo de HSC con competencia mieloide y una disminución de HSC con competencia linfoide durante el envejecimiento. Este sesgo asociado con la edad en el mantenimiento de subpoblaciones de HSC contribuye a defectos en la linfopoyesis y a la disminución de la función inmunitaria durante el envejecimiento. Los mecanismos moleculares que pueden inducir el envejecimiento de las células madre incluyen la acumulación de daño en el ADN y la disfunción de los telómeros, y es posible que el punto de control intrínseco de las células madre, así como la alteración en el entorno de las células madre (nicho y entorno sistémico), puedan contribuir a la selección de subpoblaciones de HSC dependiente de la edad. La supervivencia selectiva de distintas subpoblaciones de HSC también contribuye al desarrollo de neoplasias malignas en el sistema hematopoyético y el mantenimiento selectivo de HSC competentes mieloides potencia el riesgo de acumulación de mutaciones en el linaje mieloide, conduciendo de esta manera a un aumento de enfermedades mieloproliferativas durante el envejecimiento. La pérdida de HSC con capacidad linfoide puede inducir neoplasias malignas derivadas del linaje linfoide al afectar a la competencia proliferativa en nichos de células progenitoras linfoides. En este sentido, se ha demostrado que las deficiencias asociadas a la edad en la proliferación de células progenitoras hematopoyéticas seleccionan una consecuencia de clones malignos. En contraste con las posibles influencias en la promoción de tumores, es concebible que el agotamiento de las subpoblaciones de HSC podría servir como un mecanismo supresor de tumores implicado en el agotamiento de las HSC dañadas. Las combinaciones de marcadores de superficie celular pueden subdividir las células hematopoyéticas humanas en diferentes subpoblaciones que también pueden subdividirse en subpoblaciones linfoides competentes y/o mieloides competentes durante el envejecimiento humano. Se supone que el proceso gradual de la diferenciación linfoide de células madre hematopoyéticas multipotentes (HSC) en la médula ósea humana comienza con la expresión del antígeno de superficie celular CD 10 (CALLA o MME) en progenitores CD34+, basándose en el descubrimiento de que los progenitores CD 10+ carecen de potencial mieloide y eritroide pero son capaces de generar todos los linajes linfoides. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que las células CD34+, CD10+, incluso aquellas sin expresión de marcadores de linaje (Lin-: CD3-, CD14-, CD15-, CD19-, CD56-, CD235a-), muestran un fuerte sesgo hacia el potencial de células B con relativamente poco potencial de células T o linfocitos citolíticos naturales (NK). Las células CD34+, Lin-, CD10+ que carecen de expresión de CD24 son precursoras de la población CD34+, Lin-CD10+CD24+ pero, no obstante, muestran evidencia molecular de compromiso con el linaje de células B, con expresión de varios genes específicos de células B. La L-selectina (CD62L) se expresa en los linfocitos y media en la búsqueda de órganos linfoides periféricos. Los estudios han informado que la regulación positiva de la expresión de CD62L en células de médula ósea de ratón c-Kit+Lin-Sca-1+ se correlaciona con la pérdida de potencial eritroide y megacariocito y con un injerto tímico eficiente. En la jerarquía progenitora del compromiso linfoide de las células humanas, una etapa de preparación linfoide que precede al compromiso con el linaje linfoide B, ya sea antes o independientemente de la expresión de CD10 es una subpoblación progenitora CD34+,Lin-, CD10- en la médula ósea humana que tiene una alta expresión de CD62L y que carece de potencial

clonogénico mieloide o eritroide. En cultivos estromales, estas células son capaces de generar células B, células NK y células T, así como células monocíticas y dendríticas.

El envejecimiento se asocia a alteraciones del sistema inmunitario incluyendo deficiencias en la linfopoyesis T y la linfopoyesis B, y estas deficiencias contribuyen a la inmunosenescencia en los individuos afectados. La inmunosenescencia con disfunción inmunitaria y aumento de la inflamación es una causa principal del envejecimiento y de enfermedades tales como anemia de enfermedades crónicas, trastornos autoinmunitarios, cáncer, enfermedades cardiovasculares, infección, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas y malnutrición de energía de proteínas.

Se han descubierto formas de onda de campos magnéticos naturales asociadas a procesos biológicos desde el descubrimiento y el desarrollo de SQUID (Figura 3 "Instalación de SQUID en la Universidad de Vanderbilt"). Estas formas de onda aparecen en patrones complejos tales como los que se muestran aquí en la (Figura 4 "Formas de onda biológicas complejas naturales que se encuentran en el cuerpo").

Aunque no hay nada nuevo acerca de la medición y el registro de estas formas de onda, la aplicación de estas formas de onda en un dispositivo clínico útil ha sido posible recientemente gracias al avance de la electrónica moderna.

Los investigadores han teorizado desde fines de la década de 1960 que el cuerpo recibe y reconoce el contenido de información de una forma de onda de campo magnético (si se suministra de una manera específica) y es útil para efectos terapéuticos. El estimulador de crecimiento óseo moderno es un ejemplo de este tipo de dispositivo, por lo que este dispositivo ha demostrado su utilidad en aplicaciones médicas para potenciar la reparación y el crecimiento del tejido óseo. El método y el dispositivo para suministrar de acuerdo con el método deben, en teoría, demostrar ser más eficaces en la suministro de la terapia médica a un paciente.

Se han medido formas de onda biológicas naturales para muchos procesos corporales. El gráfico (Figura 4 "Formas de onda biológicas complejas naturales encontradas en el cuerpo") describe varios de estos procesos. Más recientemente, se ha usado tecnología de registro sofisticada y sensible para registrar procesos biológicos con una sensibilidad aún mayor, tales como el disparo de un axón nervioso individual. Las formas de onda biológicas también se han asociado a enfermedades específicas y procesos inflamatorios que provocan la activación de células madre locales en el sitio de la enfermedad y que se movilizan desde la médula ósea hacia la sangre para alcanzar el sitio de la enfermedad. Se especula que estas formas de onda tienen una asociación con los procesos naturales de curación del cuerpo. Los investigadores también han especulado que las señales electromagnéticas externas aplicadas al cuerpo se ignoran a menos que sean:

- Señales dañinas, tales como señales ionizantes (por ejemplo, rayos X)
- Señales benignas que afectan un sitio de lesión (por ejemplo, enfermedades del envejecimiento y enfermedades del envejecimiento con inmunosenescencia y disfunción inmunitaria e inflamación).

El dispositivo propuesto en el presente documento es para enviar campos electromagnéticos de forma de onda biológica natural a un sitio de lesión y, por lo tanto, funciona de manera más efectiva que las señales usadas anteriormente en combinación con métodos para mejorar la concentración de células madre en los sitios de la enfermedad. El método es el uso real de estas formas de onda biológicas naturales en la generación y el suministro de esas formas de onda adecuadas para una lesión en particular.

Proceso para capturar, almacenar y replicar formas de onda biológicas

Todo el proceso comienza con:

- Descubrimiento de la señal biológica
- Aislamiento de la señal de reparación
- Almacenamiento de la señal de reparación
- Generación de la señal de reparación
- Suministro de la señal de reparación
- Conformidad con un protocolo específico

Descubrimiento de la señal biológica

El proceso de descubrimiento comienza con una afección patológica conocida. Por ejemplo, un cáncer tiene procesos biológicos bien conocidos en funcionamiento que sirven para reparar la disfunción inmunitaria y la senescencia e

inflamación inmunitarias. Todos estos procesos implican la generación y la emisión de formas de onda biológicas naturales.

El descubrimiento, por lo tanto, comienza con un paciente que tiene una afección conocida y un dispositivo de medición sensible, conocido como SQUID (dispositivo de interferencia cuántica superconductora, por sus siglas en inglés), para detectar y medir las formas de onda de la afección. Este dispositivo, o un representante del dispositivo, se muestra en la Figura 3 "Instalación SQUID en la Universidad de Vanderbilt". Las formas de onda generadas por el cuerpo o los organismos biológicos tienen ciertas características específicas. En la Figura 5 se muestran ejemplos de ciertas formas de onda, "Formas de onda biológicas complejas naturales de un nervio de rana".

La medición de la forma de onda biológica natural provocada por la condición patológica subyacente se facilita por el aparato SQUID, que se usa habitualmente para medir esos tipos de formas de onda. Por el contrario, el cuerpo puede emitir ciertas ondas biológicas naturales que están asociadas a la función biológica normal. Esto es, esas formas de onda se capturan de un sujeto sano.

Aislamiento de la señal de reparación

Se espera que la forma de onda biológica natural de la patología diana del paciente y diana sin lesiones del paciente difieran en ciertas características. De hecho, investigadores rumanos han informado en la bibliografía que estas señales de hecho existen y pueden aislarse. El proceso de aislamiento puede tener lugar digitalizando esas formas de onda, analizando y realizando después ciertas funciones digitales en los patrones, usando reconocimiento de patrones u otra tecnología gráfica. El aislamiento de las formas de onda es un procedimiento sencillo, mediante el cual se toman medidas de:

- Un sujeto sano
- Un sujeto con enfermedades del envejecimiento y enfermedades del envejecimiento con inmunosenescencia y disfunción inmunitaria e inflamación

Cada medición se captura y se digitaliza usando medios de conversión mecánicos o eléctricos y se coloca en un formato de archivo común. El procedimiento para aislar aún más la señal biológica natural sospechosa es un proceso mediante el cual una comparación de las dos formas de onda produce una forma de onda de "diferencia" (véase "Extracción, analizar y derivar" en la página 10), que después se presenta como la forma de onda biológica sospechosa que contribuye al proceso de curación.

Las formas de onda de la fuente original, por ejemplo, la forma de onda "Enfermedad" y la forma de onda "Normal" se usan como formas de onda de referencia, en un estudio para comparar la eficacia relativa de esas formas de onda contra la forma de onda de "diferencia".

Almacenamiento de la señal de reparación

La señal de reparación final seleccionada se almacena después en forma electrónica, normalmente de forma digitalizada, o puede almacenarse en forma gráfica impresa. Esto puede usar un archivo plano común o una base de datos relacional para el medio de almacenamiento electrónico.

Generación de la señal de reparación

El patrón de señal eléctrica almacenado se regenera en un dispositivo (aquí llamado Modulador) que después alimenta un aplicador externo. La regeneración de estos patrones eléctricos puede tener lugar de varias maneras:

- Usando una tabla de consulta digital interna
- Usando una ecuación derivada interna, que después se resuelve
- Usando una serie de señales, tales como se encuentran en una serie de Fourier. Una vez que la señal de reparación básica se regenera, después se modula como:
 - Frecuencia
 - Intensidad
 - Ciclo de trabajo

por el dispositivo generador. Esta señal final después se amplifica y se prepara para el suministro al paciente o sujeto.

Suministro de la señal de reparación

La señal de reparación, habiéndose capturado, almacenado, procesado y modulado, ya está lista para suministrarse. Los campos magnéticos se suministraron al pasar una corriente a través de un conjunto de bucle de alambre de varias formas, como se ilustra genéricamente en la Figura 7. Estos tipos pueden ser:

- Un solenoide
- Un toroide
- Una bobina plana (o llana)
- Una bobina de Helmholtz

El patrón del campo magnético del solenoide puede verse en la Figura 8 "Uso del diseño solenoide". Los patrones del campo magnético toroide pueden verse en la Figura 9 "Aplicador de campo magnético toroide". El diseño de la bobina plana puede verse en la Figura 11 "Aplicador de campo plano". El diseño de Helmholtz puede verse en la Figura 10 "Aplicador de campo de bobina de Helmholtz".

Antes de suministrar la corriente a los distintos tipos de aplicadores, la potencia del Modulador debe amplificar las señales almacenadas hasta el nivel en el que puedan energizar las bobinas. Esta amplificación puede requerir el gasto de niveles de potencia de hasta 500 vatios en el caso de amplificación lineal, o puede ser significativamente menor en el caso de un diseño de tipo de conmutación (digital).

Conformidad con un protocolo específico

La conformidad con un protocolo específico puede requerir la especificación de ciertos tipos de procedimientos de tratamiento por etapas. Estos procedimientos normalmente requieren:

- Un cierto tiempo de exposición administrada
- Un cierto tiempo entre exposiciones
- Una cierta dosis de exposición
- Un cierto diseño de dosis
- Un cierto ciclo de trabajo de dosis

Por ejemplo, la exposición administrada puede requerir exposiciones por etapas de 30, 60 o 90 minutos de exposición en el transcurso de varios días. Las exposiciones pueden escenificarse de acuerdo con un cierto retraso entre cada exposición. La dosificación puede ajustarse hacia arriba o hacia abajo de acuerdo con las necesidades del sujeto. El propio diseño de la dosis se especifica, de acuerdo con una selección de uno o varios tipos de formas de onda que se almacenan en la máquina, y la dosis puede tener que regularse de acuerdo con un cierto ciclo de trabajo.

Diversos aspectos de la divulgación se ilustran en los siguientes ejemplos.

Ejemplo Comparativo 1

Este protocolo evaluará la efectividad de la activación de células madre con la movilización de células madre usando un factor estimulante de colonias de granulocitos (g-csf) y plasma autólogo rico en células madre para mejorar los niveles de biomarcadores antienviejecimiento en los receptores

Recibirán diariamente G-CSF a una dosis de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante 5-7 días mensualmente durante 12 meses. Las evaluaciones que miden los biomarcadores antienviejecimiento y los marcadores clínicos del envejecimiento según lo informado a través de una evaluación clínica de 13 puntos se realizarán al inicio antes de comenzar los tratamientos y se repetirán cada 3 meses durante el período de tratamiento y cada tres meses durante 12 meses adicionales después la finalización del período de tratamiento. La mitad de los receptores se seleccionarán al azar para recibir también plasma rico en células madre autólogas en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses en el segundo período de estudio de 12 meses. Los donantes de plasma autólogos también son receptores de plasma. Los donantes autólogos recibirán una dosis de G-CSF durante tres días antes de someterse a la plasmaféresis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma. El rendimiento de plasma rico en células madre que se espera de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml. Las muestras se congelarán hasta que se trate al mismo receptor de plasma.

Habrán ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses,

6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

- 5 1. Panel de inmunosenescencia
2. CCL 11
3. Factor de crecimiento TGFβ1
- 10 4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)
5. DHEA-S
- 15 6. Insulina en plasma
7. Longitud de los telómeros
8. Multiplex de citocinas 18
- 20 También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación.

Evaluaciones de seguridad:

- 25 Examen físico de valor inicial, química sanguínea se realizarán en todos los receptores en el valor inicial. Se repetirán a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento y trimestralmente durante 1 año tras la finalización del último tratamiento.

La seguridad y tolerabilidad serán monitorizadas a través de informes continuos de eventos adversos.

30 Ejemplo Comparativo 2

Este protocolo evaluará la efectividad de la activación de células madre con la movilización de células madre con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y plasma autólogo rico en células madre para mejorar los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores

- 35 Los pacientes serán tratados con movilización de células madre G-CSF y plasma rico en células madre autólogas para mejorar los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores.

Objetivo principal:

- 40 Durante el tratamiento, los pacientes seguirán siendo evaluados para mejorar los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores durante el tratamiento durante un año y durante un año después de finalizar el tratamiento.

45 Objetivos secundarios:

Mejora de los marcadores clínicos del envejecimiento según lo informado a través de una evaluación clínica de 13 puntos

50 Diseño del estudio:

El estudio está clasificado como Fase I/II ya que usará un "fármaco" seguro desde hace mucho tiempo (G-CSF; Plasma autólogo; ergo Fase II) pero de forma novedosa (ergo Fase I).

- 55 Recibirán diariamente G-CSF a una dosis de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante 5-7 días mensualmente durante 12 meses. En el primero del período de 5-7 días, también recibirán plasma rico en células madre autólogas en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán al inicio antes de comenzar los tratamientos y se repetirán cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.
- 60

Los donantes autólogos recibirán una dosis de G-CSF de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante 5-7 días durante tres días antes de someterse a plasmáféresis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma. El rendimiento de plasma rico en células madre que se espera de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml. Las muestras se congelarán hasta que se trate al mismo receptor de plasma.

- 65

Habr  ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

- 5 1) Panel de inmunosenescencia
- 2) CCL 11
- 10 3) Factor de crecimiento TGF Beta 1
- 4) Factor kappa beta nuclear (NF B)
- 5) DHEA-S
- 15 6) Insulina en plasma
- 7) Longitud de los telómeros
- 20 8) Multiplex de citocinas 18

También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación.

25 Ejemplo Comparativo 3

Este protocolo evaluará la efectividad de la activación de células madre con la movilización de células madre con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y plasma autólogo rico en células madre en combinación con la infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos de sangre de cordón ABO compatible para mejorar los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores.

Los pacientes serán tratados con movilización de células madre G-CSF y plasma rico en células madre autólogas en combinación con infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos de sangre de cordón umbilical sanos con compatibilidad ABO para mejorar los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores.

Los adultos que est n interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienvjecimiento y que están dispuestos a recibir dosis de movilización de células madre G-CSF, así como plasma rico en células madre autólogas e infusiones de plasma rico en células madre de donantes alogénicos de cordón sano compatible con ABO serán tratados mensualmente durante un período de un año para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores.

Recibirán diariamente G-CSF a una dosis de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante 5-7 días mensualmente durante 12 meses. En el primero del período de 5-7 días, también recibirán plasma rico en células madre autólogas en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. Después del final del G-CSF diario durante el período de 5-7 días también recibirán plasma alogénico rico en células madre de la sangre del cordón umbilical en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán al inicio antes de comenzar los tratamientos y se repetirán cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.

Los donantes autólogos recibirán una dosis de G-CSF de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante tres días antes de someterse a plasmaféresis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma.

El rendimiento de plasma rico en células madre que se espera de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml. Las muestras se congelarán hasta que se trate al mismo receptor de plasma.

Donantes alogénicos de plasma de sangre de cordón umbilical:

Todas las donaciones de plasma de sangre del cordón umbilical se tomarán del plasma extraído y normalmente desechado de la sangre del cordón umbilical de bebés sanos recolectada de la placenta extraída en el momento del nacimiento y cuyas células madre se crioconservarán para el uso personal del bebé en una fecha posterior.

El rendimiento de plasma esperado de la sangre del cordón umbilical es de aproximadamente 55 ml. El plasma se dividirá en alícuotas de dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml (para pruebas cruzadas). Las muestras se congelarán hasta que se trate a un receptor de plasma del mismo tipo ABO/Rh.

Basándose en la prevalencia promedio de los tipos ABO, se anticipa que el número de donantes necesarios será de aproximadamente 12 a 15 por receptor.

- 5 Habrá ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:
 1. Panel de inmunosenescencia
 - 10 2. CCL 11
 3. Factor de crecimiento TGFβ1
 - 15 4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)
 5. DHEA-S
 - 20 6. Insulina en plasma
 7. Longitud de los telómeros
 8. Multiplex de citocinas 18
- 25 También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación.

Ejemplo 4

- 30 Los receptores serán tratados con movilización de células madre G-CSF y plasma rico en células madre autólogas en combinación con infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos con compatibilidad ABO para mejorar los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores.
- 35 Los **receptores** que estén interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienvjecimiento y que estén dispuestos a recibir dosis de movilización de células madre G-CSF, así como plasma rico en células madre autólogas e infusiones de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos con compatibilidad ABO serán tratados mensualmente durante un período de un año para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores. I).
- 40 Recibirán diariamente G-CSF a una dosis de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante 5-7 días mensualmente durante 12 meses. En el primero del período de 5-7 días, también recibirán plasma rico en células madre autólogas en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. Después del final del G-CSF diario durante el período de 5-7 días también recibirán plasma alogénico rico en células madre en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses.
- 45 Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán al inicio antes de comenzar los tratamientos y se repetirán cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.
- 50 Los donantes autólogos recibirán una dosis de G-CSF de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante tres días antes de someterse a plasmáfesis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma. El rendimiento de plasma rico en células madre que se espera de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml. Las muestras se congelarán hasta que se trate al mismo receptor de plasma. .
- 55

Donantes alogénicos de plasma rico en células madre:

- 60 El otro grupo que compondrá la población de estudio serán los donantes de plasma alogénico. Los donantes recibirán una dosis de G-CSF de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante tres días antes de someterse a plasmáfesis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma. A los donantes se les repetirán las pruebas de enfermedad infecciosa el día de la aféresis.

- 65 El rendimiento de plasma esperado de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml (para pruebas cruzadas). Las muestras se congelarán hasta que se trate a un receptor de plasma del mismo tipo ABO/Rh. Los donantes se limitarán a hombres y mujeres nulíparos para evitar la presencia de anticuerpos citotóxicos contra linfocitos y granulocitos.

Habr  ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

- 5 1. Panel de inmunosenescencia
2. CCL 11
- 10 3. Factor de crecimiento TGF Beta 1
4. Factor kappa beta nuclear (NF B)
- 15 5. DHEA-S
6. Insulina en plasma
7. Longitud de los telómeros
- 20 8. Multiplex de citocinas 18

También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación.

25 Ejemplo 5

Este protocolo evaluará la efectividad de la activación de células madre con la movilización de células madre con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y en combinación con la infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos con compatibilidad para mejorar los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores

Los pacientes serán tratados con movilización de células madre G-CSF y en combinación con la infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos compatibilizados con ABO se monitorizarán para la mejora de los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores.

Los **receptores** que est n interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienvjecimiento y que están dispuestos a recibir dosis de movilización de células madre G-CSF e infusiones de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos con compatibilidad ABO serán tratados mensualmente durante un período de un año para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores. Los receptores recibirán diariamente G-CSF a una dosis de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante 5-7 días mensualmente durante 12 meses. Después del final del G-CSF diario durante el período de 5-7 días también recibirán plasma alogénico rico en células madre en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán al inicio antes de comenzar los tratamientos y se repetirán cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.

Donantes alogénicos de plasma rico en células madre:

Los donantes recibirán una dosis de G-CSF de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante tres días antes de someterse a plasmaféresis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma. El rendimiento de plasma esperado de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml (para pruebas cruzadas). Las muestras se congelarán hasta que se trate a un receptor de plasma del mismo tipo ABO/Rh. Los donantes se limitarán a hombres y mujeres nulíparos para evitar la presencia de anticuerpos citotóxicos contra linfocitos y granulocitos.

Habr  ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

- 60 1. Panel de inmunosenescencia
2. CCL 11
3. Factor de crecimiento TGF Beta 1
- 65 4. Factor kappa beta nuclear (NF B)

5. DHEA-S
 6. Insulina en plasma
 7. Longitud de los telómeros
 8. Multiplex de citocinas 18
- 10 También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación.

Ejemplo 6

- 15 Este protocolo evaluará la efectividad de la activación de células madre con la movilización de células madre con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y plasma autólogo rico en células madre en combinación con la infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos de sangre con compatibilidad ABO para mejorar los niveles de biomarcadores antienvejecimiento en los receptores.

- 20 Los pacientes serán tratados con movilización de células madre G-CSF y plasma rico en células madre autólogas en combinación con infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos con compatibilidad ABO con la esperanza de mejorar los niveles de biomarcadores antienvejecimiento en los receptores.

- 25 Los **receptores** que estén interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienvejecimiento y que estén dispuestos a recibir dosis de movilización de células madre G-CSF, así como plasma rico en células madre autólogas e infusiones de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos con compatibilidad ABO serán tratados mensualmente durante un período de un año para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores.

- 30 Los receptores recibirán diariamente G-CSF a una dosis de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante 5-7 días mensualmente durante 12 meses. En el primero del período de 5-7 días, también recibirán plasma rico en células madre autólogas en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. Después del final del G-CSF diario durante el período de 5-7 días también recibirán plasma alogénico rico en células madre en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán al inicio antes de comenzar los tratamientos y se repetirán cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.

- 40 Los donantes autólogos recibirán una dosis de G-CSF de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante tres días antes de someterse a plasmaféresis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma. El rendimiento de plasma rico en células madre que se espera de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml. Las muestras se congelarán hasta que se trate al mismo receptor de plasma.

Donantes alogénicos de plasma rico en células madre:

- 45 Los donantes recibirán una dosis de G-CSF de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante tres días antes de someterse a plasmaféresis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma. El rendimiento de plasma esperado de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml (para pruebas cruzadas). Las muestras se congelarán hasta que se trate a un receptor de plasma del mismo tipo ABO/Rh. Los donantes se limitarán a hombres y mujeres nulíparos para evitar la presencia de anticuerpos citotóxicos contra linfocitos y granulocitos.

- 55 Habrá ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

1. Panel de inmunosenescencia
2. CCL 11
3. Factor de crecimiento TGFβ1
4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)
5. DHEA-S
6. Insulina en plasma

7. Longitud de los telómeros

8. Multiplex de citocinas 18

5

También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación.

Ejemplo Comparativo 7

10

Este protocolo evaluará la efectividad de la activación de células madre con la movilización de células madre con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en combinación con la infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos de sangre de cordón umbilical con compatibilidad para mejorar los niveles de biomarcadores antienvejecimiento en los receptores.

15

Los pacientes serán tratados con movilización de células madre G-CSF y en combinación con infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos de sangre de cordón umbilical con compatibilidad ABO que mejorarán los niveles de biomarcadores antienvejecimiento en los receptores.

20

Los **receptores** que estén interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienvejecimiento y que estén dispuestos a recibir dosis de movilización de células madre G-CSF así como infusiones de plasma rico en células madre de donantes alogénicos de sangre del cordón sano con compatibilidad ABO serán tratados mensualmente durante un período de un año para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores.

25

Los receptores recibirán diariamente G-CSF a una dosis de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante 5-7 días mensualmente. Después del final del G-CSF diario durante el período de 5-7 días, recibirán plasma alogénico rico en células madre de la sangre del cordón umbilical en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán al inicio antes de comenzar los tratamientos y se repetirán cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.

30

Donantes de plasma de sangre de cordón umbilical:

35

Todas las donaciones de plasma de sangre del cordón umbilical se tomarán del plasma extraído y normalmente desechado de la sangre del cordón umbilical de bebés sanos recolectada de la placenta extraída en el momento del nacimiento y cuyas células madre se crioconservarán para el uso personal del bebé en una fecha posterior. El rendimiento de plasma esperado de la sangre del cordón umbilical es de aproximadamente 55 ml. El plasma se dividirá en alícuotas de dosis de aproximadamente 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml (para pruebas cruzadas). Las muestras se congelarán hasta que se trate a un receptor de plasma del mismo tipo ABO/Rh.

40

Habrà ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

45

1. Panel de inmunosenescencia

2. CCL 11

50

3. Factor de crecimiento TGFβ1

4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)

5. DHEA-S

55

6. Insulina en plasma

7. Longitud de los telómeros

60

8. Multiplex de citocinas 18

También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación.

65

Ejemplo Comparativo 8

Este protocolo evaluará la efectividad de la activación de células madre usando los propios patrones de campo magnético natural de los receptores con la movilización de células madre con factor estimulante de colonias de granulocitos ((G-CSF) y plasma autólogo rico en células madre para mejorar los niveles de biomarcadores antienvejecimiento en los receptores.

Los pacientes serán tratados con movilización de células madre G-CSF y plasma rico en células madre autólogas en combinación con la administración de campos magnéticos naturales precisos para mejorar los niveles de biomarcadores antienvejecimiento en los receptores y la mejora de los marcadores clínicos de envejecimiento según lo informado a través de una evaluación clínica de 13 puntos

Los **receptores** que estén interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienvejecimiento y que estén dispuestos a recibir dosis de movilización de células madre G-CSF, así como plasma rico en células madre autólogas y administración de sus propios campos magnéticos naturales precisos serán tratados mensualmente durante un período de un año para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores.

Los receptores recibirán diariamente G-CSF a una dosis de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante 5-7 días mensualmente durante 12 meses. En el primero del período de 5-7 días también recibirán plasma rico en células madre autólogas en alícuotas de 50 ml y patrones de campo magnético precisos que coincidirán con los patrones de campo magnético natural de su propio cuerpo mensualmente durante 12 meses. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán al inicio antes de comenzar los tratamientos y se repetirán cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.

Los donantes **autólogos** recibirán una dosis de G-CSF de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante tres días antes de someterse a plasmaféresis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma. El rendimiento de plasma rico en células madre que se espera de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml. Las muestras se congelarán hasta que se trate al mismo receptor de plasma.

Habrà ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

1. Panel de inmunosenescencia
2. CCL 11
3. Factor de crecimiento TGFβ1
4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)
5. DHEA-S
6. Insulina en plasma
7. Longitud de los telómeros
8. Multiplex de citocinas 18

También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación.

Ejemplo Comparativo 9

Este protocolo evaluará la efectividad de la activación de células madre usando los patrones de campo magnético natural de los propios receptores en combinación con la movilización de células madre con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y plasma autólogo rico en células madre en combinación con la infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos de sangre con compatibilidad ABO para mejorar los niveles de biomarcadores antienvejecimiento en los receptores.

Los pacientes serán tratados con movilización de células madre G-CSF y plasma rico en células madre autólogas en combinación con infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos con compatibilidad ABO en combinación con la administración de campos magnéticos naturales precisos para mejorar los niveles de biomarcadores antienvejecimiento en los receptores.

Los **receptores** que estén interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienvejecimiento y que estén

dispuestos a recibir dosis de movilización de células madre G-CSF, así como plasma rico en células madre autólogas e infusiones de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos con compatibilidad ABO y la administración de sus propios campos magnéticos naturales precisos serán tratados mensualmente durante un período de un año para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores. Los receptores recibirán diariamente G-CSF a una dosis de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante 5-7 días mensualmente durante 12 meses. En el primer día del período de 5-7 días también recibirán plasma rico en células madre autólogas en alícuotas de 50 ml y patrones de campo magnético precisos que coincidirán con los patrones de campo magnético natural de su propio cuerpo mensualmente durante 12 meses. Después del final del G-CSF diario durante el período de 5-7 días también recibirán plasma alogénico rico en células madre en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán al inicio antes de comenzar los tratamientos y se repetirán cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.

Los donantes autólogos recibirán una dosis de G-CSF de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante tres días antes de someterse a plasmaféresis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma. El rendimiento de plasma rico en células madre que se espera de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml. Las muestras se congelarán hasta que se trate al mismo receptor de plasma.

Donantes alogénicos de plasma rico en células madre:

Los donantes alogénicos de plasma humano serán adultos jóvenes (de 30 años o menos) sanos, sin diagnósticos médicos importantes. Un examen físico y una química sanguínea convencional y CBC determinarán su elegibilidad. Una tipificación ABO/Rh, pruebas de hemoglobinopatía y panel de anticuerpos se realizarán en cada donante, así como pruebas de enfermedades infecciosas. Los donantes recibirán una dosis de G-CSF de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante tres días antes de someterse a plasmaféresis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma. A los donantes se les repetirán las pruebas de enfermedad infecciosa el día de la aféresis. El rendimiento de plasma esperado de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml (para pruebas cruzadas). Las muestras se congelarán hasta que se trate un receptor de plasma del mismo tipo ABO/Rh. Los donantes se limitarán a hombres y mujeres nulíparos para evitar la presencia de anticuerpos citotóxicos contra linfocitos y granulocitos.

Habrà ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

1. Panel de inmunosenescencia
2. CCL 11
3. Factor de crecimiento TGFβ1
4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)
5. DHEA-S
6. Insulina en plasma
7. Longitud de los telómeros
8. Multiplex de citocinas 18

También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación. Examen físico de valor inicial, química sanguínea se realizarán en todos los receptores en el valor inicial. Se repetirán a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento y trimestralmente durante 1 año tras la finalización del tratamiento.

Ejemplo Comparativo 10

Este protocolo evaluará la efectividad de la activación de células madre usando patrones de campo magnético natural en combinación con la infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos compatibles con ABO para mejorar los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores.

Los receptores serán tratados con plasma de donantes alogénicos sanos que se han sometido a la movilización de

células madre en combinación con la administración de campos magnéticos naturales precisos para mejorar los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores del plasma.

Los adultos que estén interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienvjecimiento y que estén dispuestos a recibir dosis de plasma de donante y en el mismo día también recibirán patrones de campo magnético precisos que coincidirán con los patrones de campo magnético natural de su propio cuerpo serán tratados mensualmente durante un período de un año para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores. Los receptores recibirán plasma con compatibilidad cruzada ABO/Rh en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. El mismo día recibirán la administración de campos magnéticos naturales precisos. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán al inicio y cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento.

Adicionalmente, los marcadores clínicos (grupo de 13) se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.

15 Donantes de plasma:

Todos los donantes humanos serán adultos jóvenes (de 30 años o menos) sanos sin diagnósticos médicos importantes. Un examen físico y una química sanguínea convencional y CBC determinarán su elegibilidad. Se realizará un panel de anticuerpos y tipificación ABO/Rh en cada donante, así como pruebas de enfermedades infecciosas. Los donantes recibirán una dosis de G-CSF de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante tres días antes de someterse a plasmáferesis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma. A los donantes se les repetirán las pruebas de enfermedad infecciosa el día de la aféresis. El rendimiento de plasma esperado de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml (para pruebas cruzadas). Las muestras se congelarán hasta que se trate a un receptor de plasma del mismo tipo ABO/Rh. Los donantes se limitarán a hombres y mujeres nulíparos para evitar la presencia de anticuerpos citotóxicos contra linfocitos y granulocitos.

Los receptores pueden ser de cualquier edad o sexo, siempre que no tengan problemas médicos significativos que estarían contraindicados por la infusión de plasma de donante y la administración de patrones de campo magnético precisos que coincidirán con los patrones de campo magnético natural de su propio cuerpo. Esto se determinará mediante un examen físico y una química sanguínea convencional y CBC. También se probará su tipo ABO/Rh.

Habrà ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

1. Panel de inmunosenescencia
2. CCL 11
3. Factor de crecimiento TGFβ1
4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)
5. DHEA-S
6. Insulina en plasma
7. Longitud de los telómeros
8. Multiplex de citocinas 18

También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en el valor inicial y en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación. Examen físico de valor inicial, química sanguínea y marcadores de enfermedades infecciosas se realizarán en todos los donantes y receptores de plasma al inicio del estudio. Estos aparte de los marcadores de enfermedad infecciosa se repetirán a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento y trimestralmente durante 1 año tras la finalización del tratamiento.

Ejemplo Comparativo 11

Este protocolo evaluará la efectividad de la activación de células madre usando patrones de campo magnético natural en combinación con la infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos de sangre de cordón umbilical compatibles con ABO para mejorar los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores.

Los receptores serán tratados con plasma de donantes alogénicos de sangre de cordón umbilical sanos en combinación con la administración de campos magnéticos naturales precisos para mejorar los niveles de

biomarcadores antienviejecimiento en los receptores del plasma.

Los receptores que estén interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienviejecimiento y que estén dispuestos a recibir dosis de plasma de donante de sangre de cordón umbilical y en el mismo día también recibirán patrones de campo magnético precisos que coincidirán con los patrones de campo magnético natural de su propio cuerpo serán tratados mensualmente durante un período de un año para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores.

Los receptores recibirán plasma de sangre de cordón umbilical con compatibilidad cruzada ABO/Rh en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. El mismo día recibirán la administración de campos magnéticos naturales precisos. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán al inicio y cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.

Todas las donaciones de plasma de sangre del cordón umbilical se tomarán del plasma extraído y normalmente desechado de la sangre del cordón umbilical de bebés sanos recolectada de la placenta extraída en el momento del nacimiento y cuyas células madre se crioconservarán para el uso personal del bebé en una fecha posterior. El bebé y la madre no tendrán diagnósticos médicos importantes y la madre firmará un formulario de consentimiento informado y aceptará la donación de plasma de sangre del cordón umbilical. Un examen físico y una química sanguínea convencional y CBC determinarán su elegibilidad. Se realizará un panel de anticuerpos y tipificación ABO/Rh en cada donante, así como pruebas de enfermedades infecciosas.

El rendimiento de plasma esperado de la sangre del cordón umbilical es de aproximadamente 55 ml. El plasma se dividirá en alícuotas de dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml (para pruebas cruzadas). Las muestras se congelarán hasta que se trate a un receptor de plasma del mismo tipo ABO/Rh. Basándose en la prevalencia promedio de los tipos ABO, se anticipa que el número de donantes necesarios será de aproximadamente 12 a 15 por receptor.

Los receptores pueden ser de cualquier edad o sexo, siempre que no tengan problemas médicos significativos que estarían contraindicados por la infusión de plasma de donante y la administración de patrones de campo magnético precisos que coincidirán con los patrones de campo magnético natural de su propio cuerpo. Esto se determinará mediante un examen físico y una química sanguínea convencional y CBC. También se probará su tipo ABO/Rh.

Habrán ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

1. Panel de inmunosenescencia
2. CCL 11
3. Factor de crecimiento TGFβ1
4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)
5. DHEA-S
6. Insulina en plasma
7. Longitud de los telómeros
8. Multiplex de citocinas 18

También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en el valor inicial y en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación. Examen físico de valor inicial, química sanguínea y marcadores de enfermedades infecciosas se realizarán en todos los donantes y receptores de plasma al inicio del estudio. Estos aparte de los marcadores de enfermedad infecciosa se repetirán a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento y trimestralmente durante 1 año tras la finalización del tratamiento.

Ejemplo Comparativo 12

Este protocolo evaluará la efectividad de la activación de células madre usando los propios patrones de campo magnético natural de los receptores con la movilización de células madre con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para mejorar los niveles de biomarcadores antienviejecimiento en los receptores.

Los pacientes serán tratados con movilización de células madre G-CSF en combinación con la administración de campos magnéticos naturales precisos para mejorar los niveles de biomarcadores antienviejecimiento en los receptores.

Los **receptores** que estén interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienvejecimiento y que estén dispuestos a recibir dosis de movilización de células madre G-CSF y administración de sus propios campos magnéticos naturales precisos serán tratados mensualmente durante un período de un año para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores.

Los receptores recibirán diariamente G-CSF a una dosis de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante 5-7 días mensualmente durante 12 meses. El mismo día, también recibirán patrones de campo magnético precisos que coincidirán con los patrones de campo magnético natural de su propio cuerpo. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán al inicio antes de comenzar los tratamientos y se repetirán cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recolectarán en esos mismos puntos de tiempo. Todos los receptores no tendrán diagnósticos médicos importantes que los excluyan de someterse a la movilización de células madre G-CSF y la administración de campos magnéticos naturales precisos que concuerden con los propios patrones de campo magnético natural de los receptores utilizando un instrumento capaz de uso de terapia clínica de rutina y evaluación de respuesta. Se realizarán un examen físico, pruebas convencionales de química sanguínea, CBC y hemoglobinopatía.

Habrán ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

1. Panel de inmunosenescencia
2. CCL 11
3. Factor de crecimiento TGFβ1
4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)
5. DHEA-S
6. Insulina en plasma
7. Longitud de los telómeros
8. Multiplex de citocinas 18

También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación. Examen físico de valor inicial, química sanguínea se realizarán en todos los receptores en el valor inicial. Se repetirán a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento y trimestralmente durante 1 año tras la finalización del tratamiento.

Ejemplo Comparativo 13

Este protocolo evaluará la efectividad de la activación de células madre usando los propios patrones de campo magnético natural de los receptores para mejorar los niveles de biomarcadores antienvejecimiento en los receptores.

Los receptores serán tratados mediante la administración de campos magnéticos naturales precisos para mejorar los niveles de biomarcadores antienvejecimiento.

Evaluación de la mejora en los niveles de biomarcadores antienvejecimiento en los receptores durante el tratamiento durante un año y un año después de finalizar los tratamientos. Los receptores que estén interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienvejecimiento y que estén dispuestos a recibir la activación de células madre usando campos magnéticos naturales precisos se tratará mensualmente durante un período de un año para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores. Los receptores recibirán patrones de campo magnético precisos que coincidirán con los patrones de campo magnético natural de su propio cuerpo mensualmente durante 12 meses. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán al inicio del tratamiento y en lo sucesivo cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.

Ninguno de los receptores tendrá diagnósticos médicos importantes que los excluyan de recibir campos magnéticos naturales precisos que concuerden con los propios patrones de campo magnético natural de los receptores utilizando un instrumento capaz de uso de terapia clínica de rutina y evaluación de respuesta. Un examen físico y una química sanguínea convencional, CBC determinarán su elegibilidad.

Habrán ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional

para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

1. Panel de inmunosenescencia
2. CCL 11
3. Factor de crecimiento TGFβ1
4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)
5. DHEA-S
6. Insulina en plasma
7. Longitud de los telómeros
8. Multiplex de citocinas

También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en el valor inicial y en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos de eficacia para la evaluación. El examen físico de valor inicial, la bioquímica sanguínea y los marcadores de biomarcadores se realizarán en todos los receptores al inicio del estudio. Se repetirán a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento y trimestralmente durante 1 año tras la finalización del tratamiento.

Ejemplo Comparativo 14

Este protocolo evaluará la eficacia de la activación de células madre usando los propios patrones de campo magnético natural de los receptores en combinación con la infusión de plasma autólogo rico en células madre para mejorar los niveles de biomarcadores antienvejecimiento en los receptores.

Los receptores serán tratados con plasma autólogo rico en células madre de receptores que han tenido movilización de células madre en combinación con la administración de campos magnéticos naturales precisos para mejorar los niveles de biomarcadores antienvejecimiento en los receptores. Evaluación de la mejora en los niveles de biomarcadores antienvejecimiento en los receptores durante el tratamiento durante un año y durante un año después del final del tratamiento. Los receptores que estén interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienvejecimiento y que estén dispuestos a recibir dosis de plasma de donante rico en células madre autólogas serán tratados mensualmente durante un período de un año para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores.

Los beneficiarios recibirán plasma rico en células madre autólogas en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. El mismo día, también recibirán patrones de campo magnético precisos que coincidirán con los patrones de campo magnético natural de su propio cuerpo. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo:

Todos los donantes autólogos que también sean receptores no tendrán diagnósticos médicos importantes que los excluyan de someterse a la movilización de células madre. Un examen físico y química sanguínea convencional, CBC y pruebas de marcadores de enfermedades infecciosas determinarán su elegibilidad. También se probará su tipo ABO/Rh.

Los donantes recibirán una dosis de G-CSF de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante tres días antes de someterse a plasmaféresis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma. A los donantes se les repetirán las pruebas de enfermedad infecciosa el día de la aféresis. También se probará el tipo ABO/Rh.

El rendimiento de plasma rico en células madre que se espera de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml. Las muestras se congelarán hasta que se trate al mismo receptor de plasma.

Administración de campos magnéticos naturales precisos que concuerdan con los propios patrones de campo magnético natural del receptor utilizando un instrumento capaz de uso de terapia clínica de rutina y evaluación de respuesta

Habrà ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

1. Panel de inmunosenescencia

2. CCL 11

3. Factor de crecimiento TGFβ1

4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)

5. DHEA-S

6. Insulina en plasma

7. Longitud de los telómeros

8. Multiplex de citocinas 18

También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación. Examen físico de valor inicial, química sanguínea y marcadores de enfermedades infecciosas se realizarán en todos los donantes y receptores de plasma al inicio del estudio. Estos aparte de los marcadores de enfermedad infecciosa se repetirán a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento y trimestralmente durante 1 año tras la finalización del tratamiento.

Ejemplo 15

Este protocolo evaluará la eficacia de la infusión de plasma rico en células madre de donantes sanos compatibles con ABO para mejorar los niveles de biomarcadores antienviejecimiento en los receptores. Los receptores serán tratados con plasma de donantes sanos que se han sometido a la movilización de células madre para mejorar los niveles de biomarcadores antienviejecimiento en los receptores del plasma.

Los receptores que estén interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienviejecimiento y que estén dispuestos a recibir dosis de plasma de donante serán tratados mensualmente durante un período de un año para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores.

Los receptores recibirán plasma con compatibilidad cruzada ABO/Rh en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.

Todos los donantes humanos serán adultos jóvenes (de 30 años o menos) sanos, sin diagnósticos médicos importantes. Un examen físico y una química sanguínea convencional y CBC determinarán su elegibilidad. Se realizará un panel de anticuerpos y tipificación ABO/Rh en cada donante, así como pruebas de enfermedades infecciosas.

Los donantes recibirán una dosis de G-CSF de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o subcutánea durante tres días antes de someterse a plasmaféresis. Esto estimulará un número significativamente mayor de células madre en el plasma. A los donantes se les repetirán las pruebas de enfermedad infecciosa el día de la aféresis.

El rendimiento de plasma esperado de la aféresis es de aproximadamente 2 litros. El plasma se dividirá en alícuotas de aproximadamente treinta y seis dosis de 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml (para pruebas cruzadas). Las muestras se congelarán hasta que se trate a un receptor de plasma del mismo tipo ABO/Rh. Los donantes se limitarán a hombres y mujeres nupálos para evitar la presencia de anticuerpos citotóxicos contra linfocitos y granulocitos.

Los receptores pueden ser de cualquier edad o género siempre que no tengan problemas médicos significativos que estarían contraindicados por la infusión de plasma de donante. Esto se determinará mediante un examen físico y una química sanguínea convencional y CBC. También se probará su tipo ABO/Rh.

Habrà ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

1. Panel de inmunosenescencia

2. CCL 11

3. Factor de crecimiento TGFβ1

4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)

5. DHEA-S

6. Insulina en plasma

5 7. Longitud de los telómeros

8. Multiplex de citocinas 18

10 También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación. Examen físico de valor inicial, química sanguínea y marcadores de enfermedades infecciosas se realizarán en todos los donantes y receptores de plasma al inicio del estudio. Estos aparte de los marcadores de enfermedad infecciosa se repetirán a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento y trimestralmente durante 1 año tras la finalización del tratamiento.

15 Ejemplo Comparativo 16

Este protocolo evaluará la eficacia de la infusión de plasma rico en células madre de donantes de sangre de cordón umbilical sanos compatibles con **ABO** para mejorar los niveles de biomarcadores antienviejecimiento en los receptores.

20 Los receptores serán tratados con plasma de donantes de sangre del cordón umbilical para mejorar los niveles de biomarcadores antienviejecimiento en los receptores del plasma.

Evaluación de la mejora de los niveles de biomarcadores antienviejecimiento en los receptores durante el tratamiento durante un año y durante un año después de finalizar el tratamiento.

25 Mejora de los marcadores clínicos del envejecimiento según lo informado a través de una evaluación clínica de 13 puntos.

Los **receptores** que estén interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienviejecimiento y que estén dispuestos a recibir dosis de plasma de donante mensualmente durante un período de un año serán tratados para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores.

30 Los receptores recibirán plasma de sangre de cordón umbilical con compatibilidad cruzada ABO/Rh en alícuotas de 50 ml mensualmente durante 12 meses. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.

35 Todas las donaciones de plasma de sangre del cordón umbilical se tomarán del plasma extraído y normalmente desechado de la sangre del cordón umbilical de bebés sanos recolectada de la placenta extraída en el momento del nacimiento y cuyas células madre se crioconservarán para el uso personal del bebé en una fecha posterior. El bebé y la madre no tendrán diagnósticos médicos importantes y la madre firmará un formulario de consentimiento informado y aceptará donar plasma. Un examen físico y una química sanguínea convencional y CBC determinarán su elegibilidad. Se realizará un panel de anticuerpos y tipificación ABO/Rh en cada donante, así como pruebas de enfermedades infecciosas. El rendimiento de plasma esperado de la sangre del cordón umbilical es de aproximadamente 55 ml. El plasma se dividirá en alícuotas de dosis de aproximadamente 50 ml y alícuotas de prueba de 5 ml (para pruebas cruzadas). Las muestras se congelarán hasta que se trate a un receptor de plasma del mismo tipo ABO/Rh.

45 Los receptores pueden ser de cualquier edad o género siempre que no tengan problemas médicos significativos que estarían contraindicados por la infusión de plasma de donante. Esto se determinará mediante un examen físico y una química sanguínea convencional y CBC. También se probará su tipo ABO/Rh.

50 Habrá ocho mediciones de biomarcadores primarios evaluadas al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

1. Panel de inmunosenescencia

55 2. CCL 11

3. Factor de crecimiento TGFβ1

60 4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)

5. DHEA-S

65 6. Insulina en plasma

7. Longitud de los telómeros

8. Multiplex de citocinas 18

También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación.

Ejemplo 18

Este protocolo evaluará la efectividad de la movilización de G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) de células madre de sangre periférica CD34+ para mejorar los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores.

Los pacientes serán tratados con factor de movilización de células madre para mejorar los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores. Evaluación de la mejora de los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en los receptores durante el tratamiento durante un año y durante un año después de finalizar el tratamiento. Mejora de los marcadores clínicos del envejecimiento según lo informado a través de una evaluación clínica de 13 puntos.

Los receptores que estén interesados en evaluar su nivel de biomarcadores antienvjecimiento y que estén dispuestos a recibir movilización de G-CSF mensualmente durante un período de un año serán tratados para determinar si hay alguna mejora en esos marcadores.

Los receptores recibirán inicialmente 3 ciclos de movilización de G-CSF seguidos de 1 ciclo a los 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Cada ciclo consiste en G-CSF diario a una dosis de 5 a 15 ug/kg por vía intravenosa o por vía subcutánea por día administrado por vía subcutánea durante 3 a 7 días seguido de 7 días sin G-CSF con evaluación en 3 de los 7 días de descanso. Las evaluaciones que miden los biomarcadores se realizarán cada 3 meses durante el período de tratamiento, y cada tres meses durante 12 meses adicionales después de la finalización del período de tratamiento. Adicionalmente, los marcadores clínicos se recopilarán en esos mismos puntos de tiempo.

Los receptores que firman un formulario de consentimiento informado pueden ser de cualquier edad o género siempre que no tengan problemas médicos significativos que estarían contraindicados por la administración subcutánea de G-CSF. Esto se determinará mediante un examen físico y una química sanguínea convencional y CBC. También se analizará su detección de hemoglobinopatía. Se evaluarán ocho mediciones de biomarcadores primarios al inicio y después del tratamiento durante 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Estas mismas evaluaciones continuarán cada tres meses durante un año adicional para examinar el efecto a largo plazo del tratamiento. Estas evaluaciones son:

1. Panel de inmunosenescencia
2. CCL 11
3. Factor de crecimiento TGFβ1
4. Factor kappa beta nuclear (NFκB)
5. DHEA-S
6. Insulina en plasma
7. Longitud de los telómeros
8. Multiplex de citocinas 18

También habrá marcadores clínicos (grupo de 13) evaluados en las visitas trimestrales durante el examen físico que proporcionarán datos secundarios de eficacia para la evaluación.

De acuerdo con el protocolo establecido en el Ejemplo 18, se trataron varios pacientes. Estos pacientes, sus afecciones y tratamiento se resumirán ahora con referencia a las Figuras 13-29.

Con respecto al Paciente 1, se hace referencia a la Figura 13.

Diagnóstico: Anemia, Enfermedad crónica (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), Enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardíaca crónica), Desnutrición proteico-energética y Fragilidad.

De acuerdo con el protocolo básico descrito en el Ejemplo 18, un paciente MR fue tratado con factor de movilización de células madre, G-CSF para mejorar los niveles de biomarcadores antienvjecimiento en el paciente. Se llevó a cabo la evaluación de los niveles de biomarcadores de envejecimiento antiinflamatorios (IL-10) e inflamatorios (TNF-

alfa) durante el tratamiento. Se informó una mejora en el nivel del marcador clínico del envejecimiento IL-10. Después de 3 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, los niveles de IL-10 mejoraron de 4,54 a 9,489.

5 Se llevó a cabo la evaluación de la mejora en los niveles de biomarcadores inflamatorios del envejecimiento durante el tratamiento. Se informó una disminución en el nivel del marcador clínico inflamatorio del envejecimiento, TNF-alfa. Después de 3 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, los niveles de TNF-alfa pasaron de 20,636 a 9,997.

10 Sin desear quedar ligados a teoría particular alguna de funcionamiento, la reducción de TNF-alfa y el aumento de IL-10 dieron como resultado una mejora en los síntomas clínicos de inflamación e inmunosenescencia asociados a Anemia, Enfermedad crónica (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), Enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardíaca crónica), Desnutrición proteica energética, Fragilidad.

15 Con respecto al Paciente 2, se hace referencia a las Figuras 14 y 15.

Diagnóstico: Cáncer, Desnutrición proteica energética, Fragilidad.

20 De acuerdo con el protocolo básico descrito en el Ejemplo 18, un paciente DP fue tratado con factor de movilización de células madre, G-CSF para mejorar los niveles de biomarcadores de envejecimiento en el paciente. Se llevó a cabo la evaluación de los niveles de biomarcadores de envejecimiento antiinflamatorios (IL-10) e inflamatorios (TNF-alfa) durante el tratamiento. Una mejora en el nivel del marcador clínico del envejecimiento, Se informó IL-10. Después de 3 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, los niveles de IL-10 mejoraron de 1,787 a 5,774.

25 Se llevó a cabo la evaluación de la mejora en los niveles de biomarcadores inflamatorios del envejecimiento durante el tratamiento. Se informó una disminución en el nivel del marcador clínico inflamatorio del envejecimiento, TNF-alfa. Después de 3 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, los niveles de TNF-alfa disminuyeron de 11,072 a 7,243. Después de 3 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, los niveles de linfocitos citolíticos naturales aumentaron de 82 a 183.

30 Sin desear quedar ligados a teoría particular alguna de funcionamiento, la reducción de TNF-alfa y el aumento de IL-10 y linfocitos citolíticos naturales dieron como resultado una mejora en los síntomas clínicos de inflamación e inmunosenescencia asociados a Cáncer, Desnutrición proteica energética, Fragilidad.

35 Con respecto al Paciente 3, se hace referencia a la Figura 16.

Diagnóstico: Enfermedad crónica, Enfermedad neurodegenerativa, Fragilidad.

40 De acuerdo con el protocolo básico descrito en el Ejemplo 18, un paciente JB fue tratado con factor de movilización de células madre, G-CSF para mejorar los niveles de biomarcadores de envejecimiento en el paciente. Se llevó a cabo la evaluación de los niveles de biomarcadores de envejecimiento antiinflamatorios (IL-10) e inflamatorios (TNF-alfa) durante el tratamiento. Una mejora en el nivel del marcador clínico del envejecimiento, Se informó IL-10. Después de 3 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, los niveles de IL-10 mejoraron de 4,326 a 6,264.

45 Se llevó a cabo la evaluación de la mejora en los niveles de biomarcadores inflamatorios del envejecimiento durante el tratamiento. Se informó una disminución en el nivel del marcador clínico inflamatorio del envejecimiento, TNF-alfa. Después de 3 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, los niveles de TNF-alfa disminuyeron de 9,469 a 3,832.

50 Sin desear quedar ligados a teoría particular alguna de funcionamiento, la reducción de TNF-alfa y el aumento de IL-10 dieron como resultado una mejora en los síntomas clínicos de inflamación e inmunosenescencia asociados a Enfermedad crónica, Enfermedad neurodegenerativa, Fragilidad.

55 Con respecto al Paciente 4, se hace referencia a las Figuras 17 y 18.

Diagnóstico: Enfermedad metabólica crónica, Diabetes mellitus tipo 2, Fragilidad.

60 De acuerdo con el protocolo básico descrito en el Ejemplo 18, un paciente RA fue tratado con factor de movilización de células madre, G-CSF para mejorar los niveles de biomarcadores de envejecimiento en el paciente. Evaluación de la mejora en los niveles de envejecimiento, la inmunosenescencia, disfunción inmunitaria y biomarcadores de diferenciación de linaje linfocitario temprano durante el tratamiento. Se informó una mejora con un aumento en el nivel de los niveles CD4 y CD8 vírgenes y una disminución en las células T CD4 de memoria y una mejora en la actividad de los linfocitos citolíticos naturales. Después de 2 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente

G-CSF como en el Ejemplo 18, los niveles de CD4 vírgenes mejoraron de 4,88 a 12,46. Los niveles de CD8 vírgenes mejoraron de 14,62 a 24,17.

La evaluación de la mejora se observó con una disminución en los niveles de células T CD4 de memoria de 80,37 a 68,52.

También se informó una mejora en la actividad de los linfocitos citolíticos naturales después de 2 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, en donde los niveles de actividad de linfocitos citolíticos naturales CD4 mejoraron de 9,46 a 18,36.

Sin desear quedar ligados a teoría particular alguna de funcionamiento, la reducción de las células T de memoria centrales y el aumento de las células T vírgenes y la actividad de los linfocitos citolíticos naturales dieron como resultado una mejora en los síntomas clínicos de la disfunción inmunitaria, la inmunosenescencia y el deterioro de la diferenciación linfóide temprana asociado a Enfermedad metabólica crónica, Diabetes Mellitus Tipo 2 y Fragilidad.

Con respecto al Paciente 5, se hace referencia a las Figuras 19-21.

Diagnóstico: Enfermedad crónica, Cáncer (macroglobulinemia de Waldenstrom), Enfermedad neurodegenerativa (Neuropatía periférica), Fragilidad.

De acuerdo con el protocolo básico descrito en el Ejemplo 18, un paciente DS fue tratado con factor de movilización de células madre, G-CSF para mejorar los niveles de biomarcadores de envejecimiento en el paciente. Evaluación de la mejora en los niveles de envejecimiento, la inmunosenescencia, disfunción inmunitaria y biomarcadores de diferenciación de linaje linfóide temprano durante el tratamiento. Se informó una mejora con un aumento en el nivel de los niveles CD4 vírgenes y una disminución en las células T CD4 de memoria y una mejora en la actividad de los linfocitos citolíticos naturales. Después de 2 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, los niveles de CD4 vírgenes mejoraron de 12,08 a 42,47.

La evaluación de la mejora en la disfunción inmunitaria se observó además con una disminución en los niveles de células T CD4 de memoria que se redujeron de 78,09 a 40,90.

También se informó una mejora en la actividad de los linfocitos citolíticos naturales. Después de 2 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, los niveles de actividad de linfocitos citolíticos naturales CD4 mejoraron de 1,93 a 7,22.

Sin desear quedar ligados a teoría particular alguna de funcionamiento, la reducción de las células T de memoria centrales y el aumento de las células T vírgenes y la actividad de los linfocitos citolíticos naturales dieron como resultado una mejora en los síntomas clínicos de la disfunción inmunitaria, la inmunosenescencia y el deterioro de la diferenciación linfóide temprana asociado a Enfermedad crónica, Cáncer (macroglobulinemia de Waldenstrom), Enfermedad neurodegenerativa (Neuropatía periférica) y Fragilidad.

Con respecto al Paciente 6, se hace referencia a la Figura 22.

Diagnóstico: Enfermedad crónica, Infección crónica (enfermedad de Lyme), Enfermedad neurodegenerativa.

De acuerdo con el protocolo básico descrito en el Ejemplo 18, un paciente SH fue tratado con factor de movilización de células madre, G-CSF para mejorar los niveles de biomarcadores de envejecimiento en el paciente. Evaluación de la mejora en los niveles de envejecimiento, inmunosenescencia y biomarcadores de disfunción inmunitaria durante el tratamiento. Se informó una mejora con un aumento en el nivel de linfocitos citolíticos naturales. Después de 2 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, los niveles de linfocitos citolíticos naturales mejoraron de 268 a 623.

Sin desear quedar ligados a teoría particular alguna de funcionamiento el aumento de los linfocitos citolíticos naturales dio como resultado una mejora en los síntomas clínicos de la disfunción inmunitaria y la inmunosenescencia asociada a Enfermedad crónica, Infección crónica (enfermedad de Lyme) y enfermedad neurodegenerativa.

Con respecto al Paciente 7, se hace referencia a las Figuras 23 y 24.

Diagnóstico: Enfermedad crónica, Síndrome de fatiga crónica, Enfermedad neurodegenerativa, Enfermedad Autoinmunitaria (Diabetes Mellitus Tipo 1).

De acuerdo con el protocolo básico descrito en el Ejemplo 18, un paciente LS fue tratado con factor de movilización de células madre, G-CSF para mejorar los niveles de biomarcadores de envejecimiento en el paciente. Evaluación de la mejora en los niveles de envejecimiento, inmunosenescencia y biomarcadores de disfunción inmunitaria durante el tratamiento. Se informó una mejora con un aumento en el nivel de linfocitos citolíticos naturales. Después de 2 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, los niveles de linfocitos

citolíticos naturales mejoraron de 47 a 120.

Después de los 2 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, las exploraciones SPECT (Figura 24) mostraron una mejora en la enfermedad neurodegenerativa de los pacientes.

Después de los 2 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, el requerimiento de insulina del paciente para la diabetes mellitus tipo 1 disminuyó en un 50 %.

Sin desear quedar ligados a teoría particular alguna de funcionamiento, el aumento de los linfocitos citolíticos naturales y los resultados de las exploraciones SPECT fueron indicativos de una mejora en los síntomas clínicos de disfunción inmunitaria e inmunosenescencia asociados a Enfermedad crónica, Síndrome de fatiga crónica, Enfermedad neurodegenerativa y Diabetes mellitus Tipo 1.

Con respecto al Paciente 8, se hace referencia a la Figura 25.

Diagnóstico: Enfermedad crónica, Infección vírica crónica

De acuerdo con el protocolo básico descrito en el Ejemplo 18, un paciente BF fue tratado con factor de movilización de células madre, G-CSF para mejorar los niveles de biomarcadores de envejecimiento en el paciente. Evaluación de la mejora en los niveles de envejecimiento, inmunosenescencia y biomarcadores de disfunción inmunitaria durante el tratamiento. Se informó una mejora con un aumento en el nivel de actividad de linfocitos citolíticos naturales. Después de 2 meses de tratamiento, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 18, los niveles de actividad de linfocitos citolíticos naturales mejoraron de 3,02 a 35,44.

Sin desear quedar ligados a teoría particular alguna de funcionamiento, el aumento de los linfocitos citolíticos naturales dio como resultado una mejora en los síntomas clínicos de disfunción inmunitaria e inmunosenescencia asociados a Enfermedad crónica e Infección vírica crónica.

Con respecto al Paciente 9, se hace referencia a las Figuras 26-29.

Diagnóstico: Enfermedad crónica, Cáncer (Cáncer de colon), Fragilidad.

De acuerdo con el protocolo básico descrito en el Ejemplo 5, un paciente LK fue tratado con de la activación de células madre con la movilización de células madre con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y en combinación con la infusión de plasma rico en células madre de donantes alogénicos sanos con compatibilidad para mejorar los niveles de biomarcadores anti envejecimiento en los receptores.

Evaluación de la mejora en los niveles de envejecimiento, la inmunosenescencia, disfunción inmunitaria y biomarcadores de diferenciación de linaje linfóide temprano durante el tratamiento. Se informó una mejora con un aumento en el nivel de los niveles CD4 vírgenes y una disminución en las células T CD4 de memoria y una mejora en la actividad de los linfocitos citolíticos naturales. Después de 12 meses, tiempo durante el cual se administró al paciente G-CSF como en el Ejemplo 5, los niveles de células CD4 vírgenes mejoraron de 30,00 a 51,79

La evaluación de la mejora en la disfunción inmunitaria dio como resultado una disminución en los niveles de células T CD4 de memoria de 60,24 a 38,53.

También se informó una mejora en la actividad de los linfocitos citolíticos naturales después de 12 meses, tiempo durante el cual el paciente fue tratado como en el Ejemplo 5, en donde los niveles de actividad de linfocitos citolíticos naturales mejoraron de 7,21 a 19,26.

También se informó una mejora en las células B. Después de 12 meses de tratamiento, tiempo durante el cual el paciente fue tratado como en el Ejemplo 5, en donde los niveles de Células B mejoraron de 36 a 46.

Sin desear quedar ligados a teoría particular alguna de funcionamiento, la reducción de las células T de memoria central y el aumento de las células T vírgenes, Células B y la actividad de linfocitos citolíticos naturales dio como resultado una mejora en los síntomas clínicos de la disfunción inmunitaria, la inmunosenescencia y el deterioro de la diferenciación linfóide temprana asociado a Enfermedad crónica, Cáncer (Cáncer de colon), Fragilidad.

Todas las patentes y publicaciones mencionadas en esta memoria descriptiva son indicativas de los niveles de los expertos en la materia a los que pertenece la invención.

Referencias:

1. Ham HJ, Huang MH, Huang CT, Lin PC, Yen SY, Chou YW, Ho TJ, Chu HY, Chiou TW, Lin SZ. Rejuvenation of aged pig facial skin by transplanting allogeneic granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cells from a young pig. Cell Transplant 2013;22(4):755-65

2. Sun ZM, Liu HL, Geng LQ, *et al.* HLA-matched sibling transplantation with G-CSF mobilized PBSCs and BM decreases GVHD in adult patients with severe aplastic anemia. J Hematol Oncol. 2010;3:51.
3. WO2007146432: Processing Procedure For Peripheral Blood Stem Cells
- 5 4. Mikirova NA, Jackson JA, Hunninghake R, Kenyon J, Chan KW, Swindlehurst CA, Minev B, Patel AN, Murphy MP, Smith L, Alexandrescu DT, Ichim TE, Riordan NH. Circulating endothelial progenitor cells: a new approach to antiaging medicine? J Transl Med. 15 de dic de 2009;7:106
5. Hill GR, Morris ES, Fuery M, Hutchins C, Butler J, Grigg A, Roberts A, Bradstock K, Szer J, Kennedy G, Morton J, Durrant S. Allogeneic stem cell transplantation with peripheral blood stem cells mobilized by pegylated G-CSF. Biol Blood Marrow Transplant. Jun de 2006;12(6):603-7
- 10 6. Murphy MB, Blashki D, Buchanan RM, Yazdi IK, Ferrari M, Simmons PJ, Tasciotti E. Adult and umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma for mesenchymal stem cell proliferation, chemotaxis, and cryo-preservation. Biomaterials. Jul de 2012;33(21):5308-16
7. Spuck S, Schaaf B, Wiedorn KH, Hansen F, Vollmer E, Dalhoff K, Braun J. G-CSF application in patients with severe bacterial pneumonia increases IL-10 expression in neutrophils. Respir Med. Ene de 2003;97(1):51-8.
- 15 8. Dietel B, Cicha I, Kallmünzer B, Tauchi M, Yilmaz A, Daniel WG, Schwab S, Garlachs CD, Kollmar R. Suppression of dendritic cell functions contributes to the anti-inflammatory action of granulocyte-colony stimulating factor in experimental stroke. Exp Neurol. Oct de 2012;237(2):379-87.
9. Vollmar B, Pradarutti S, Nickels RM, Menger MD. Age-associated loss of immunomodulatory protection by granulocyte-colony stimulating factor in endotoxic rats. Shock. Oct de 2002;18(4):348-54
- 20 10. EP0582932A1 Therapeutic system for the parenteral administration of hematopoietic growth factors.
11. EP2144923A2 Methods of Treatment Using Glycopegylated G-CSF
12. US5626617A Methods for treating disorders by administering radio frequency signals corresponding to growth factors 13. WO2005117696: Method and Apparatus for Generating a Therapeutic Magnetic Field

REIVINDICACIONES

- 5 1. Plasma rico en células madre para su uso en el tratamiento o la prevención de una disfunción inmunitaria asociada a envejecimiento en un paciente, en donde el plasma rico en células madre se administra al paciente en combinación con G-CSF,
y en donde dicho plasma rico en células madre se obtiene de un donante humano alogénico sano compatible con ABO seleccionado de hombres y mujeres nulíparos y
en donde el donante se trata previamente con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), a una dosis de 5 a 15 µg/kg durante tres días antes de someterse a plasmaféresis.
- 10 2. El plasma rico en células madre para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición se administra durante 12 meses.
- 15 3. El plasma rico en células madre para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho plasma se administra mensualmente.
4. El plasma rico en células madre para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el paciente se diagnostica con enfermedad crónica, cáncer de colon y fragilidad.

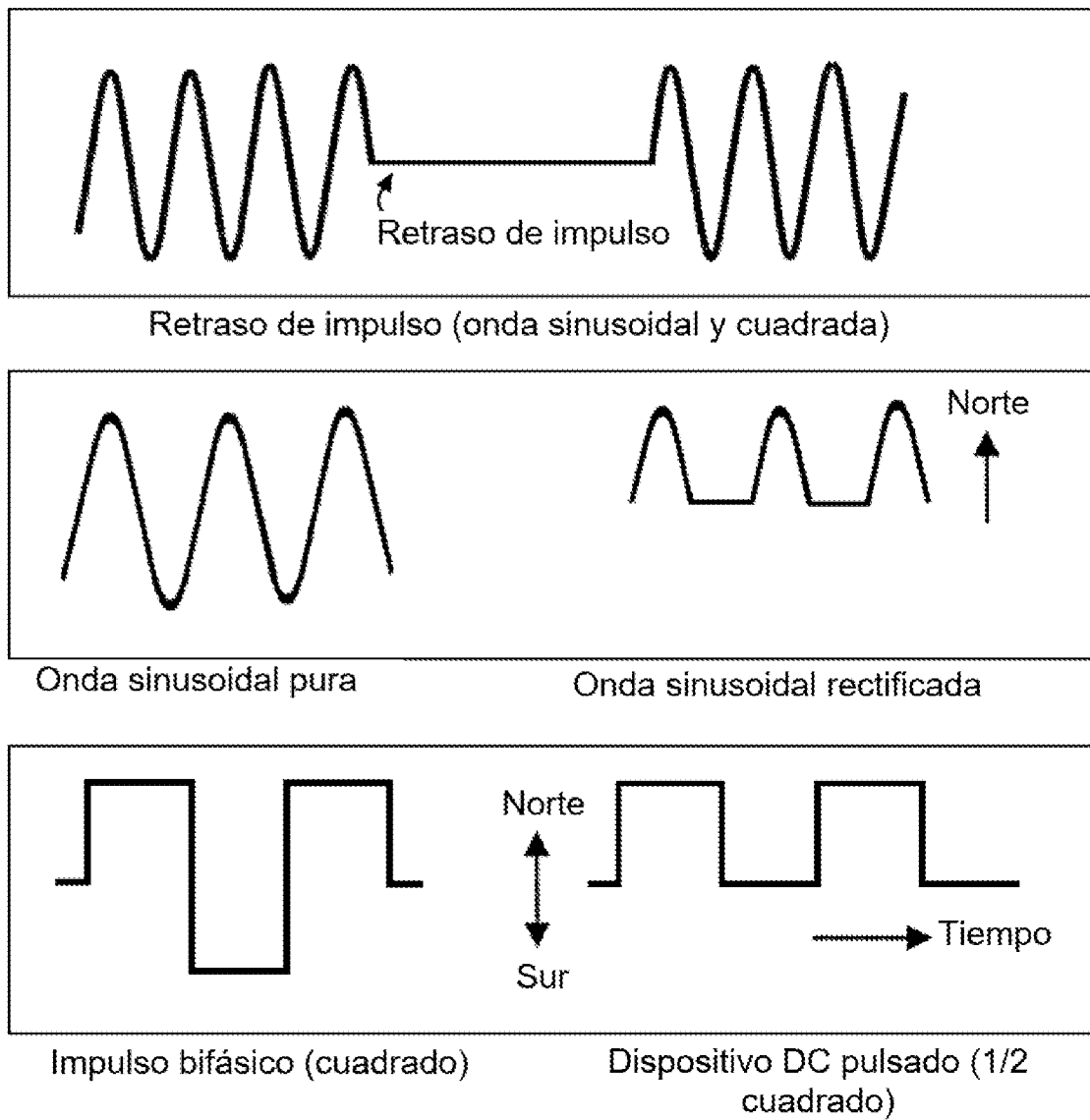


FIGURA 1

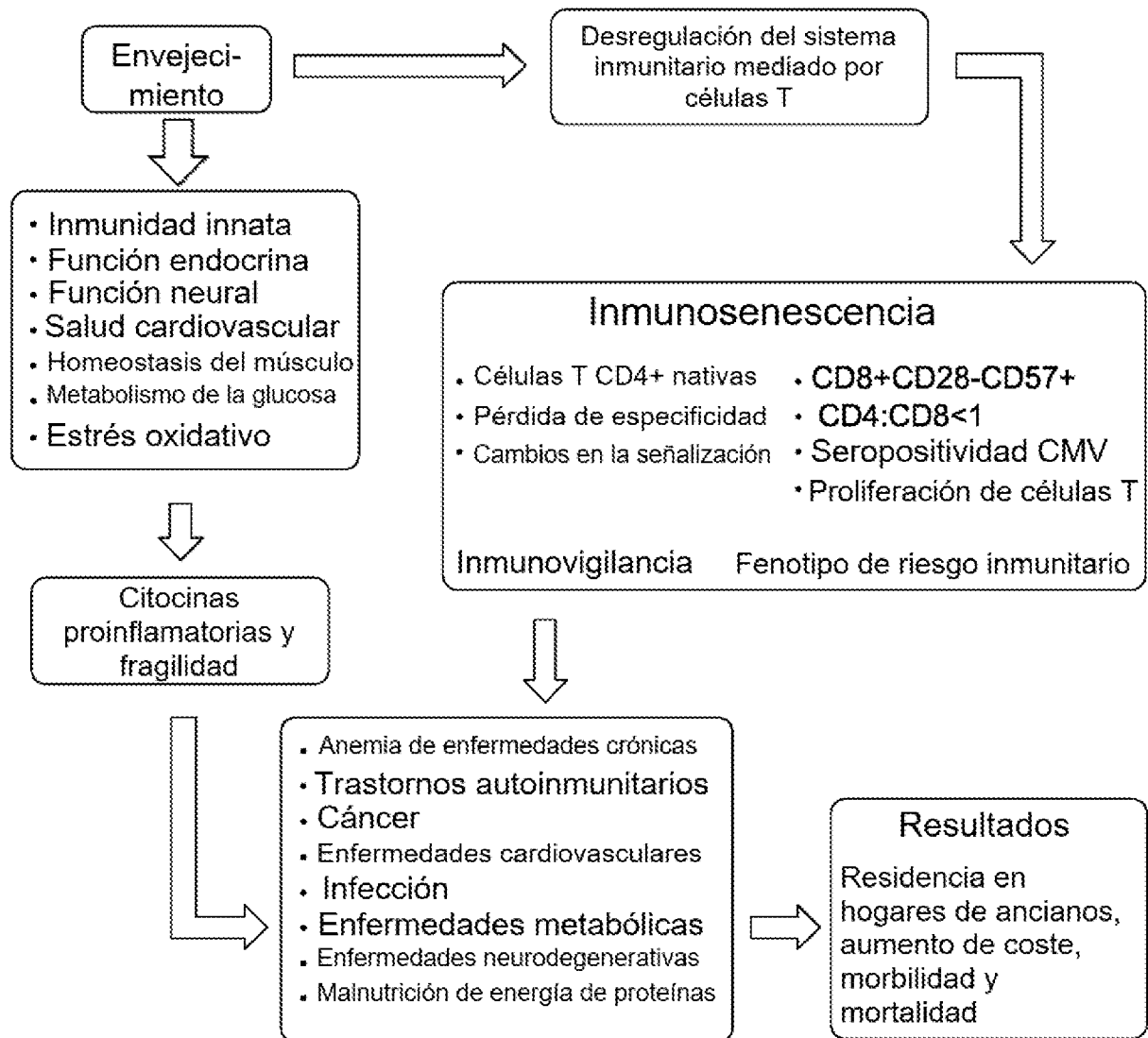


FIGURA 2

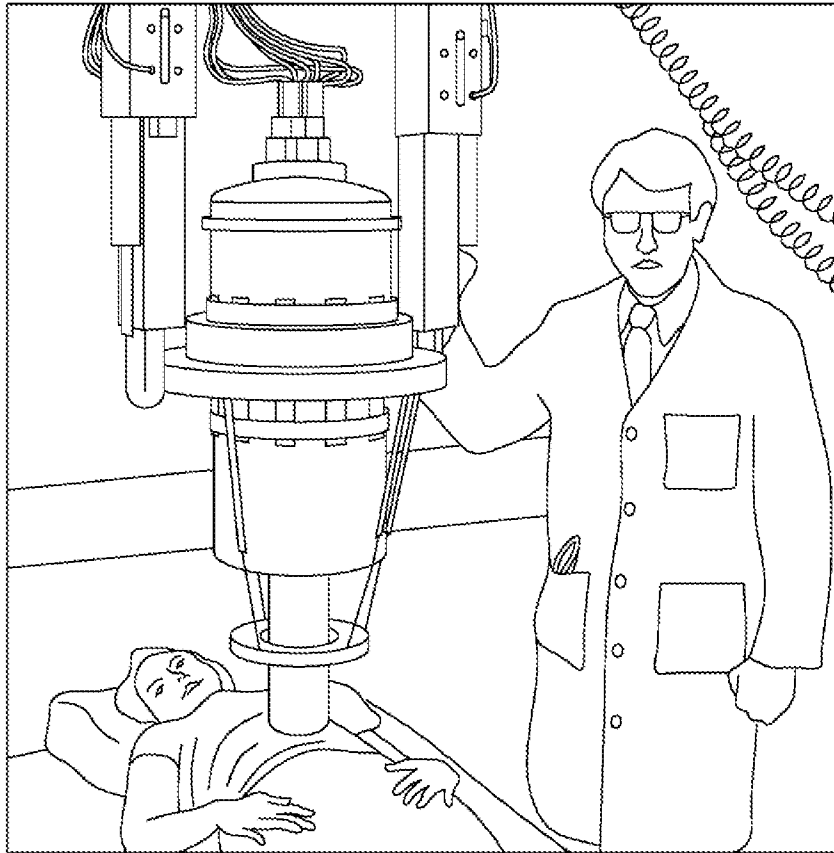


FIGURA 3

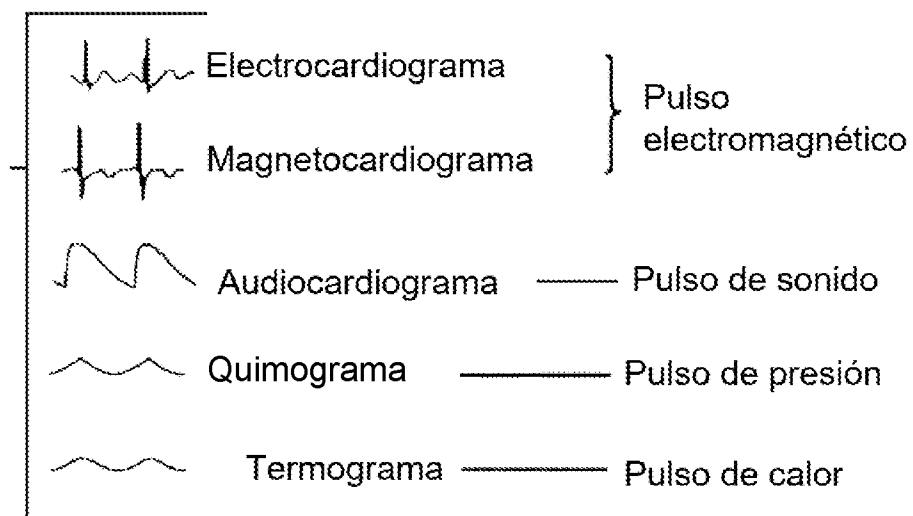
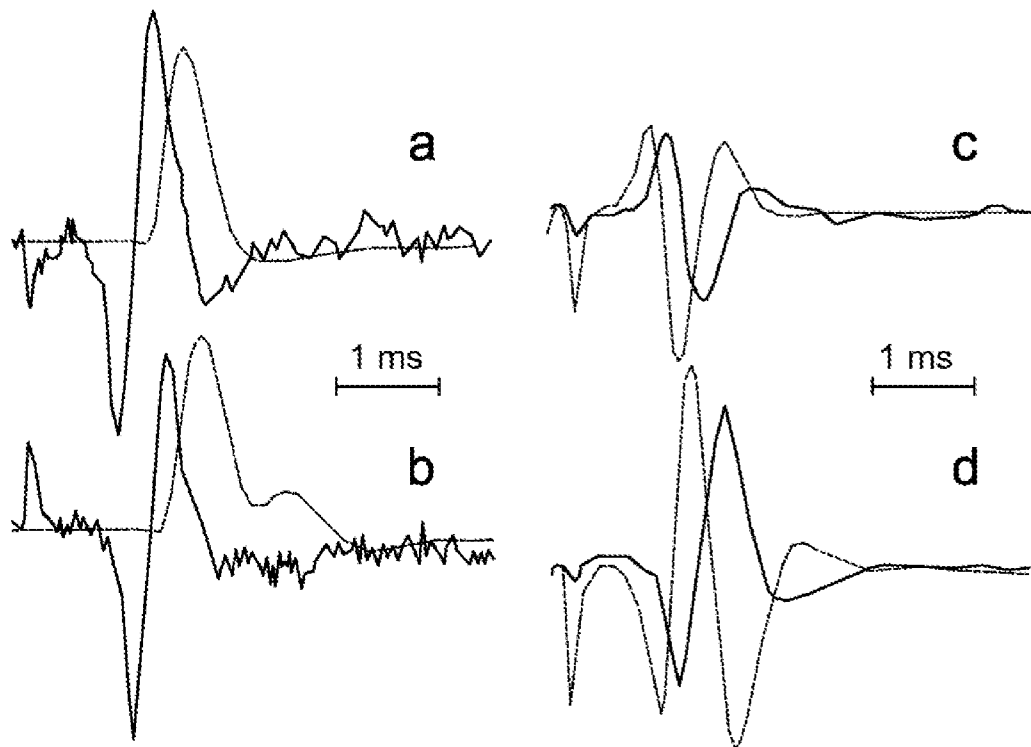


FIGURA 4



Formas de ondas biológicas complejas naturales de un nervio de rana

FIGURA 5

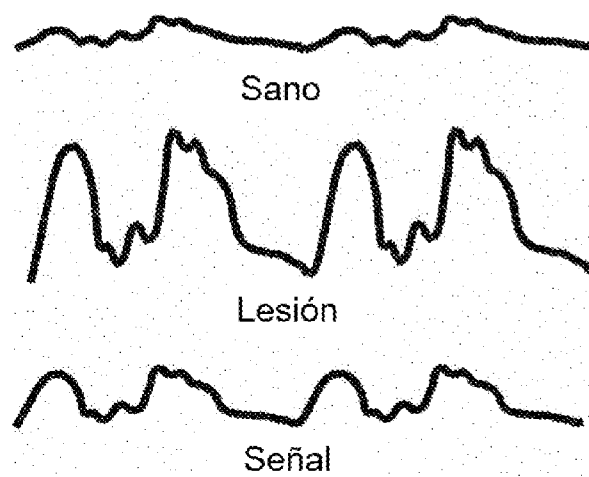
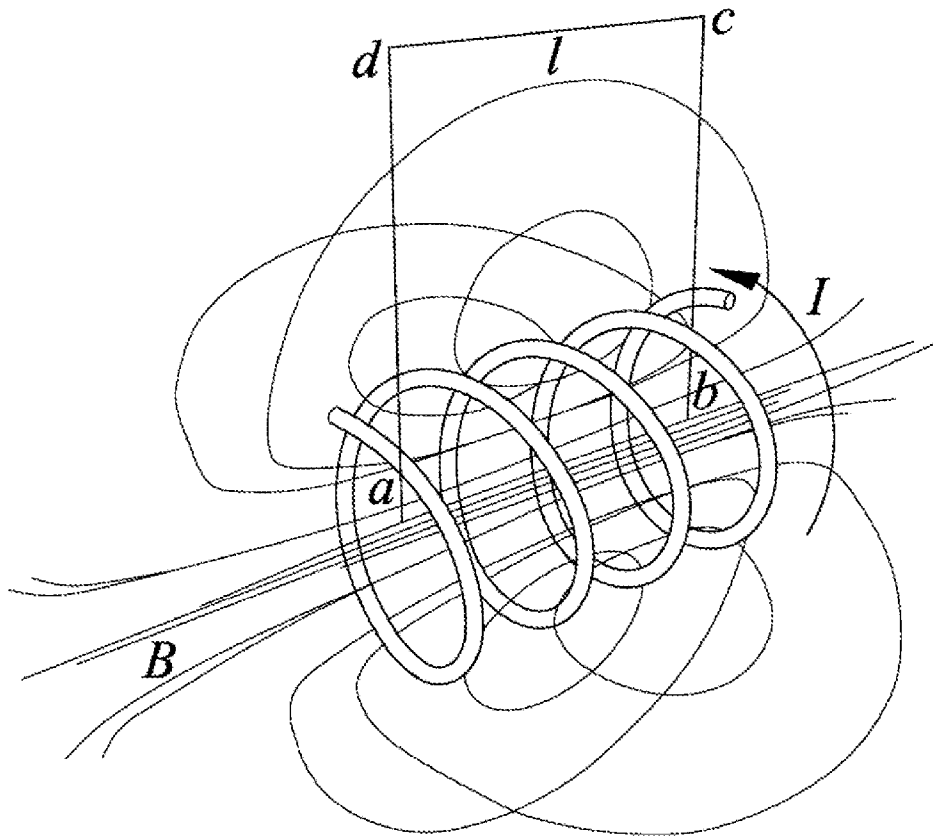


FIGURA 6



Generación de campo magnético mediante flujo de corriente

FIGURA 7

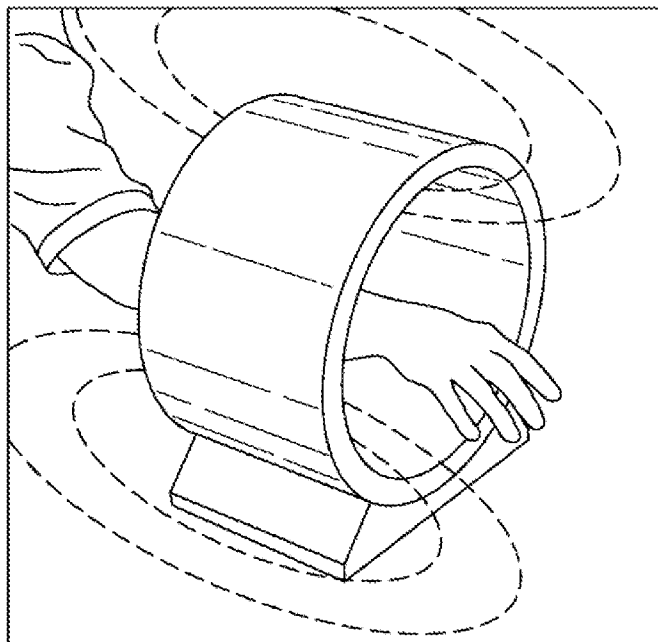


FIGURA 8

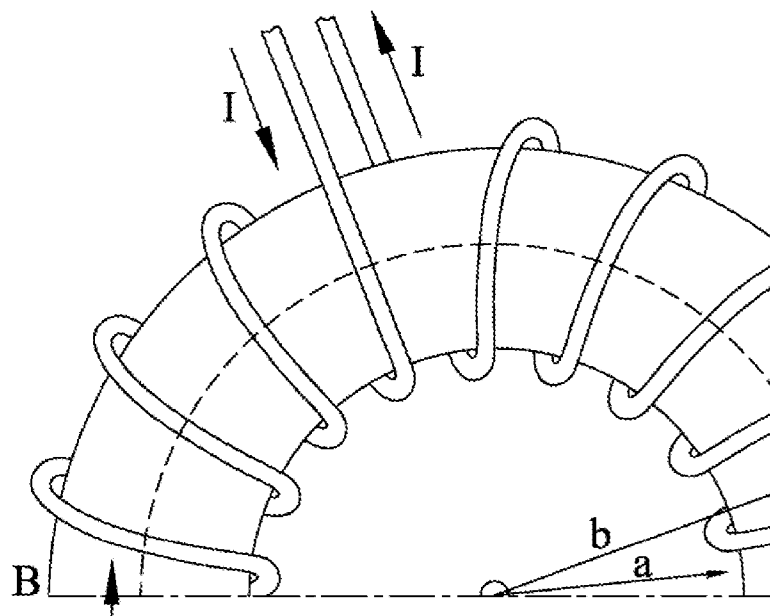


FIGURA 9

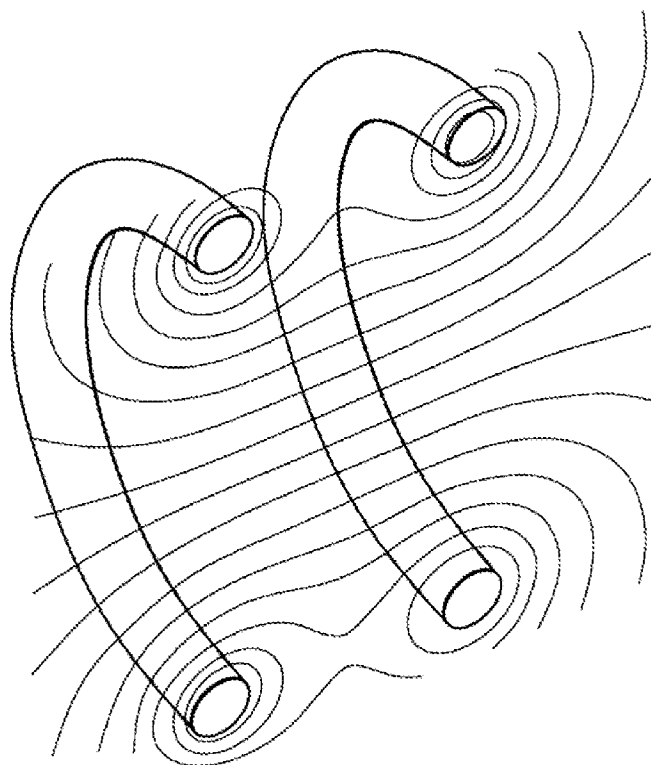


FIGURA 10

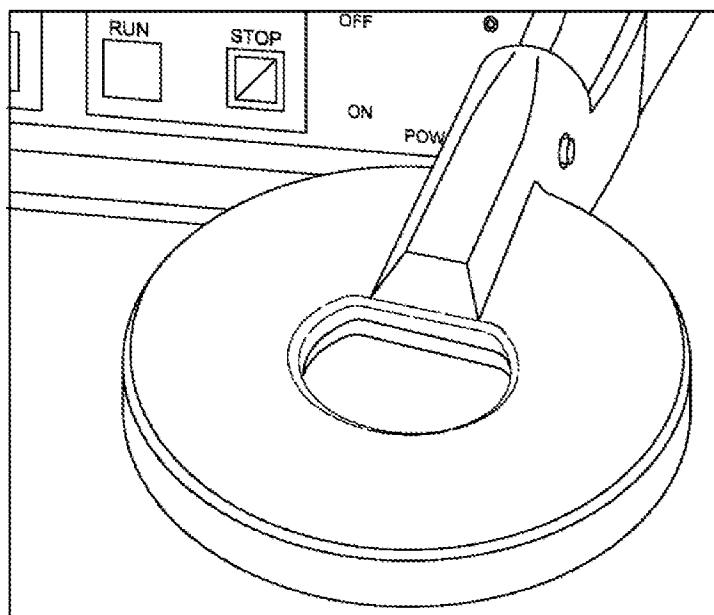


FIGURA 11

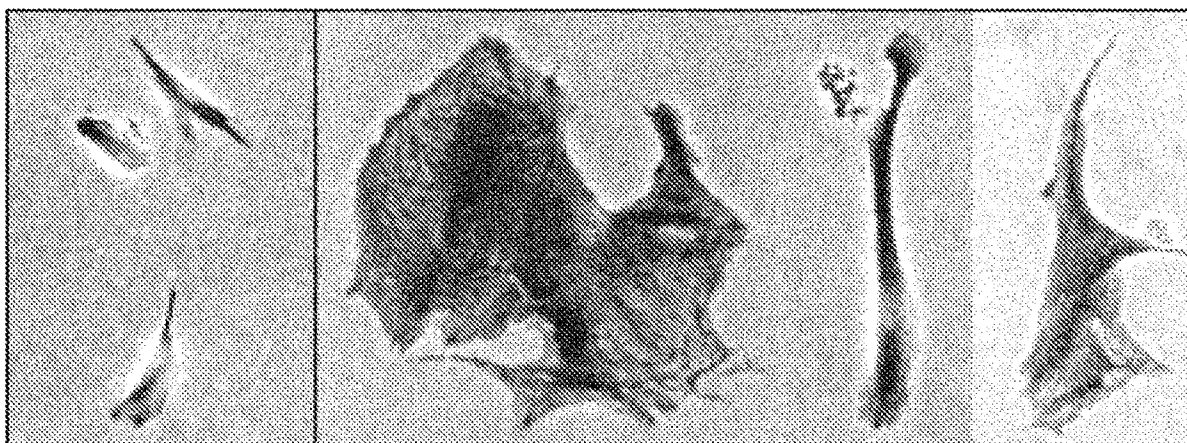


FIGURA 12

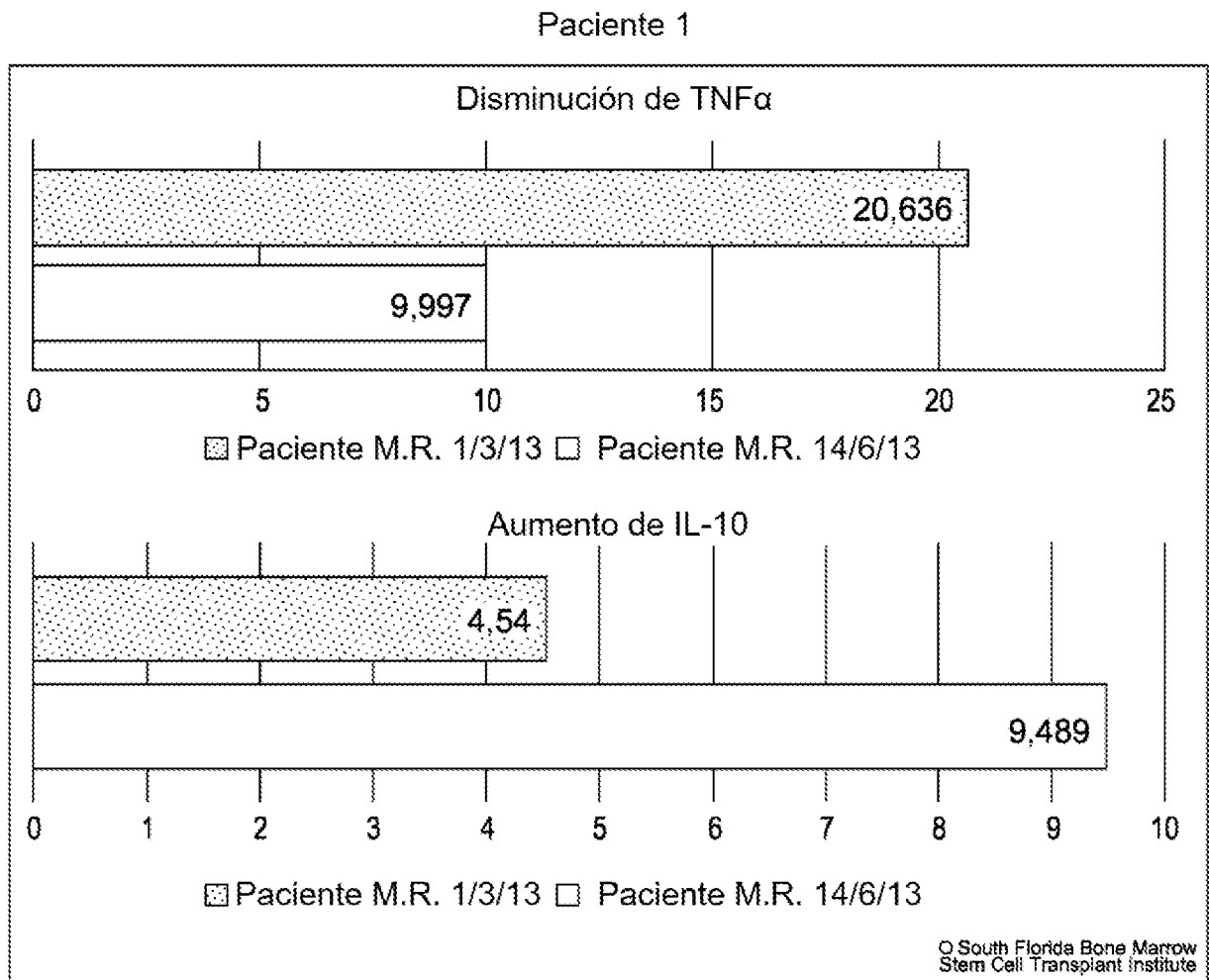


FIGURA 13

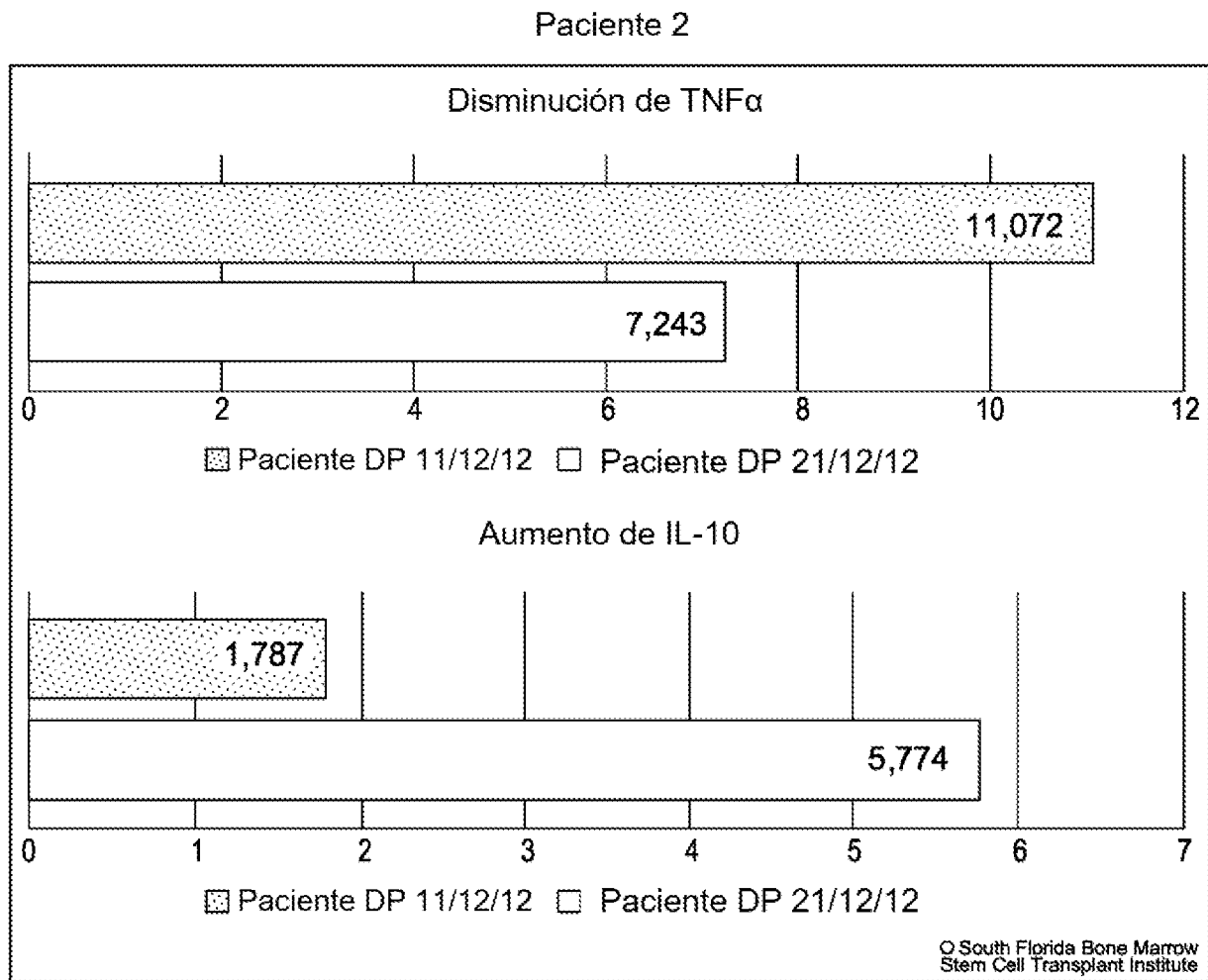


FIGURA 14

Paciente 2

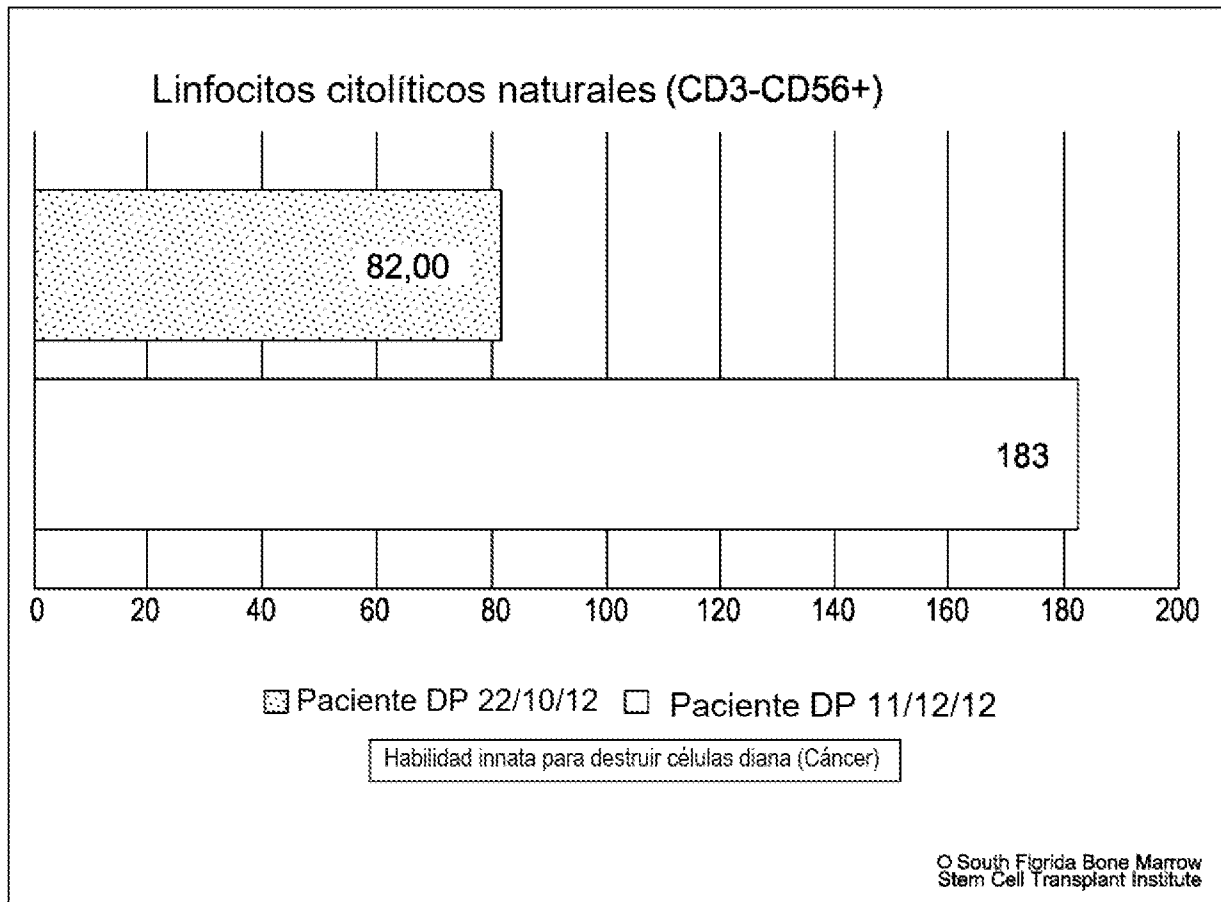


FIGURA 15

Paciente 3

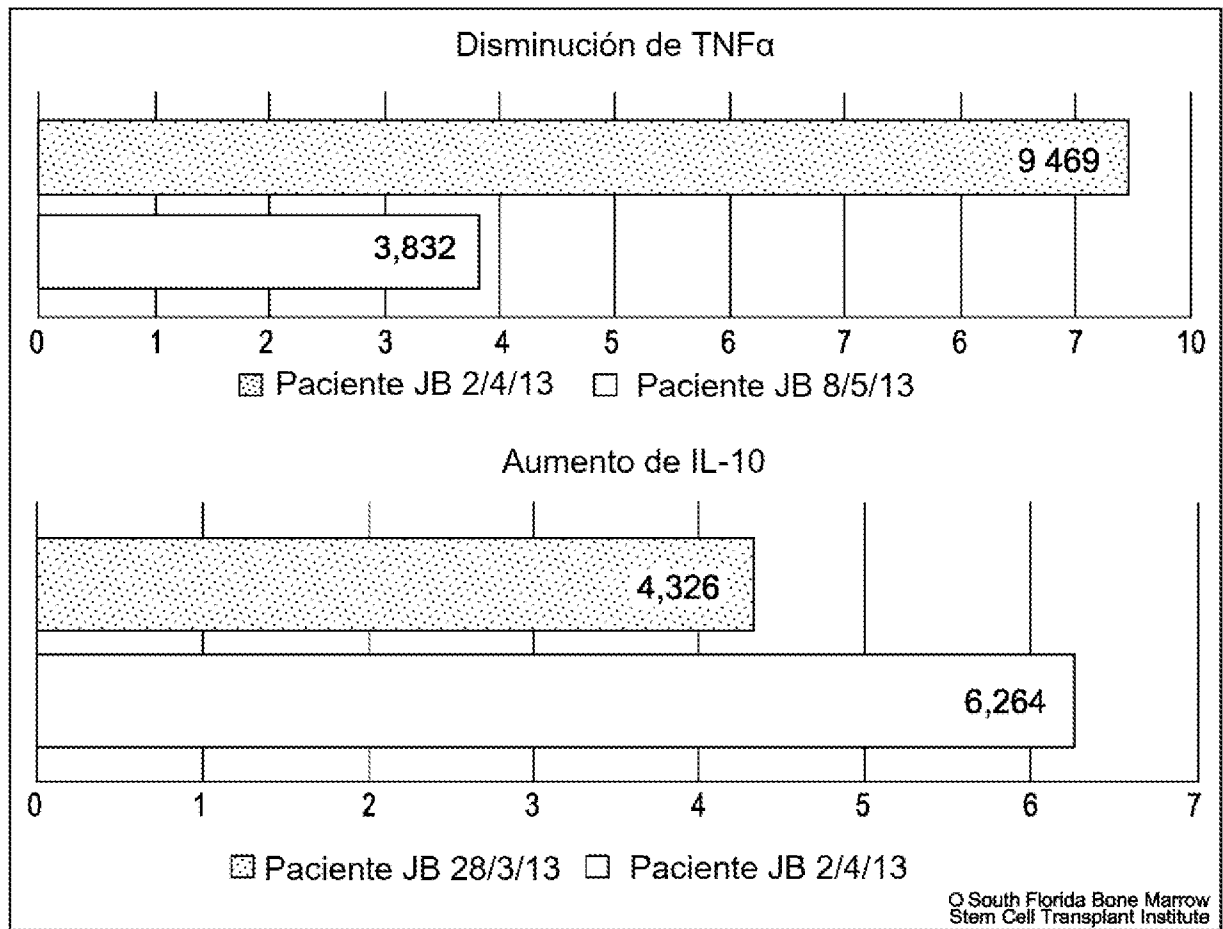


FIGURA 16

Paciente 4

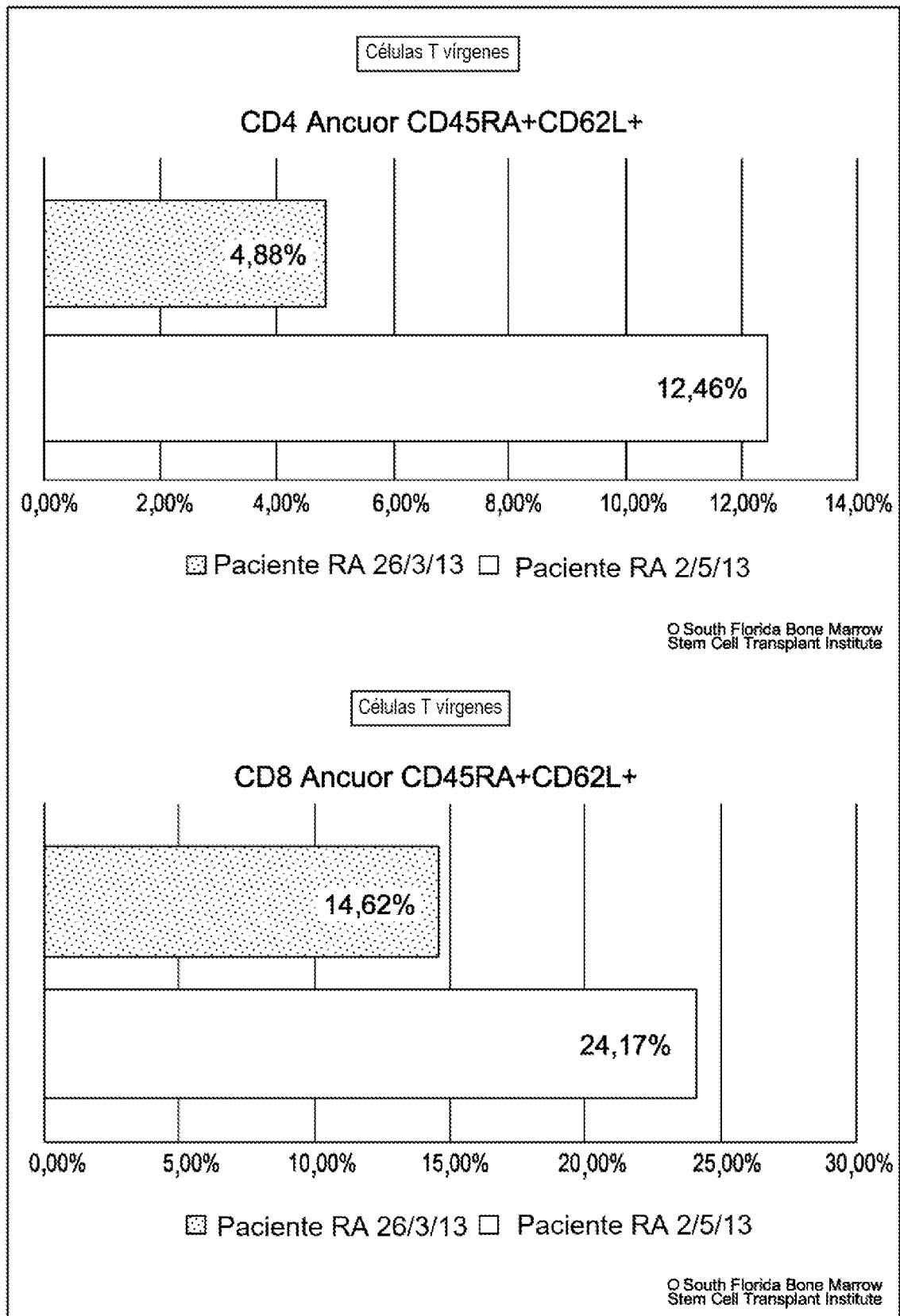


FIGURA 17

Paciente 4

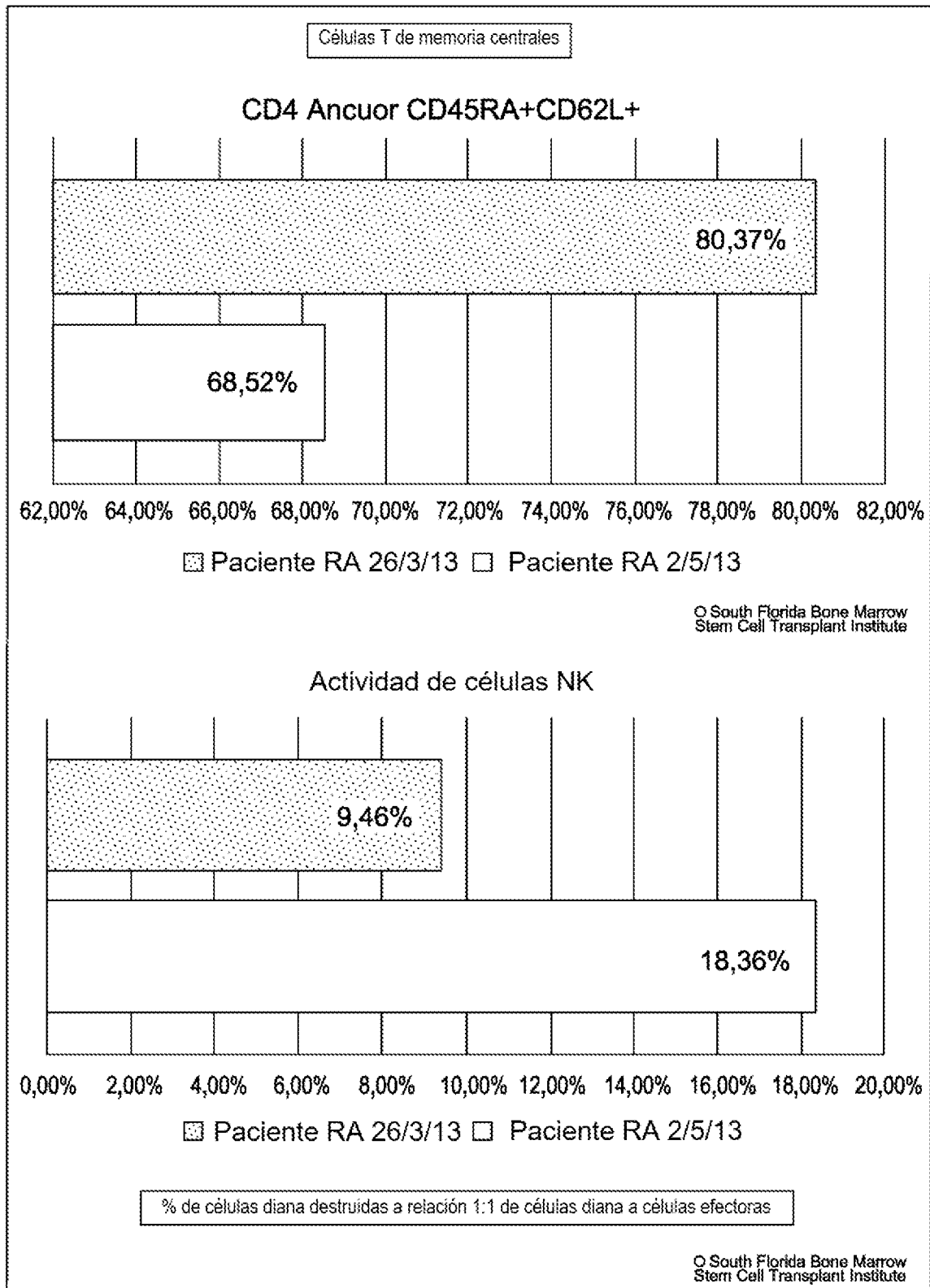


FIGURA 18

Paciente 5

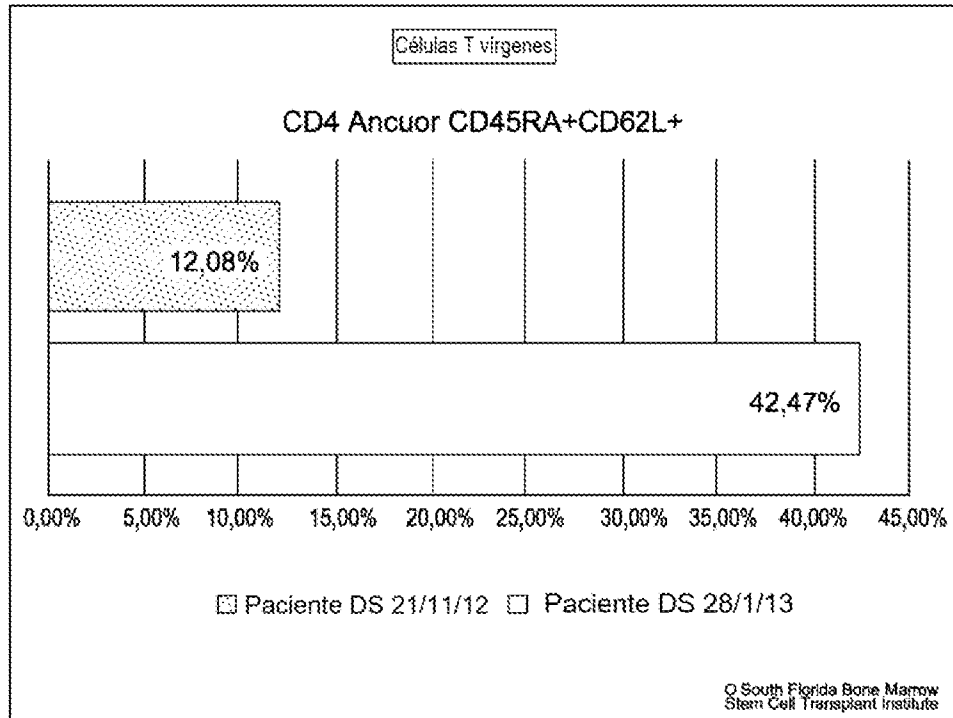


FIGURA 19

Paciente 5

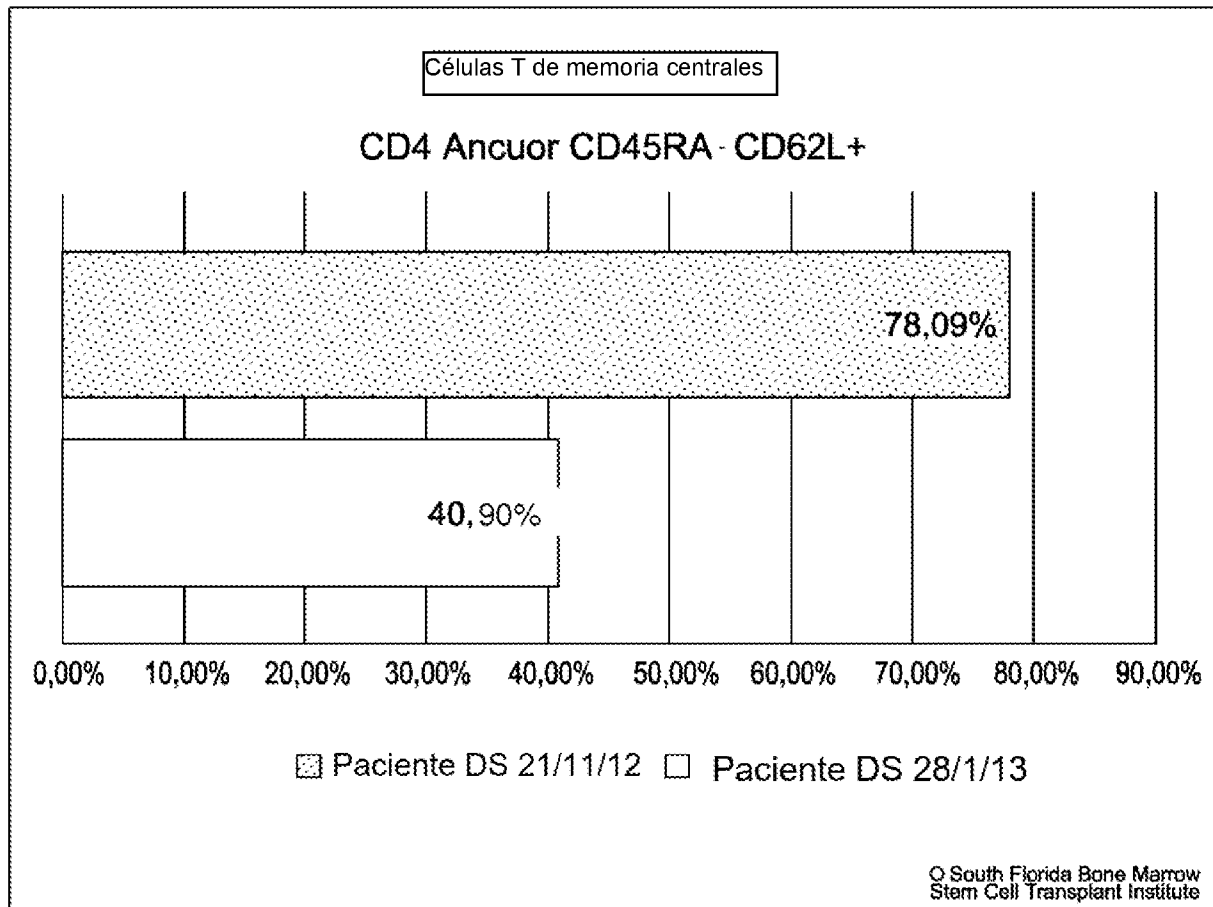


FIGURA 20

Paciente 5

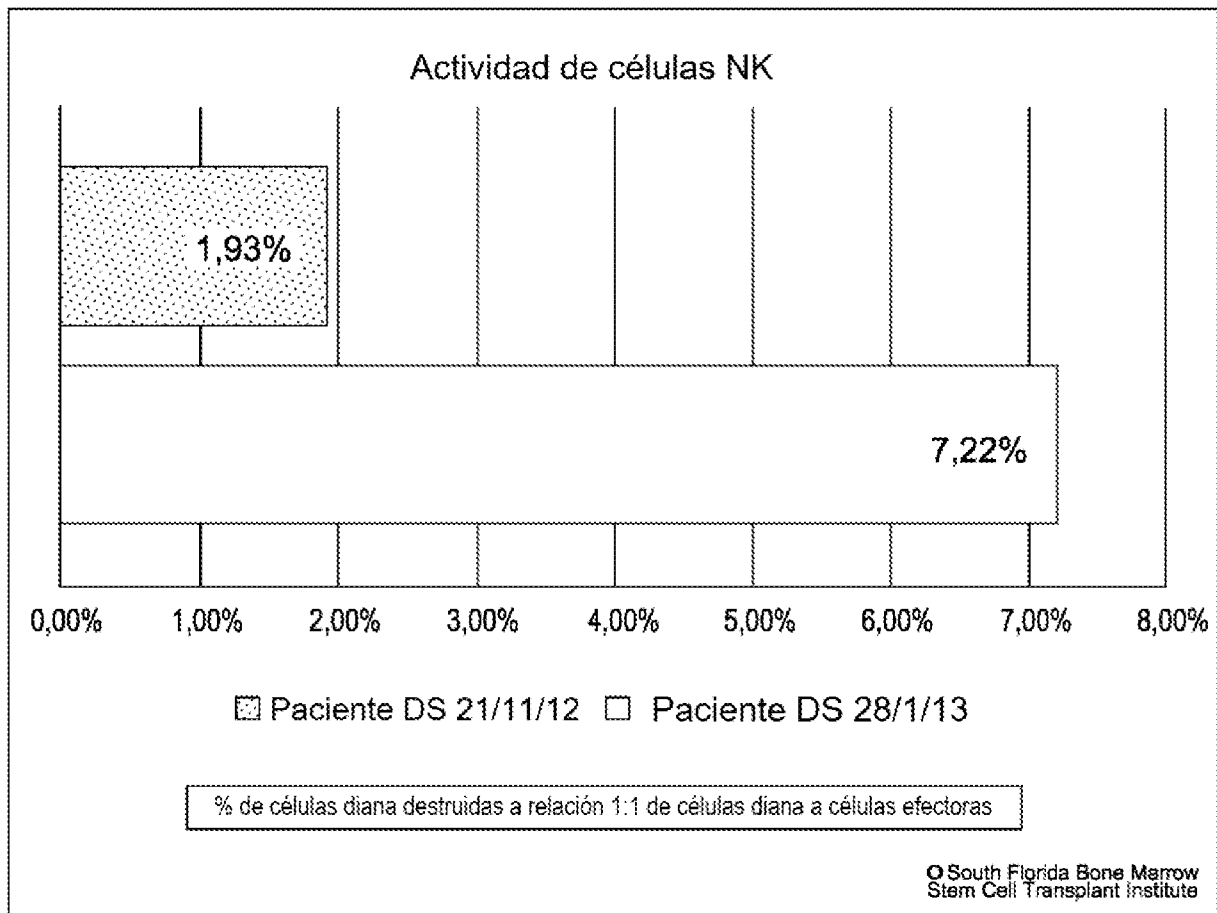


FIGURA 21

Paciente 6

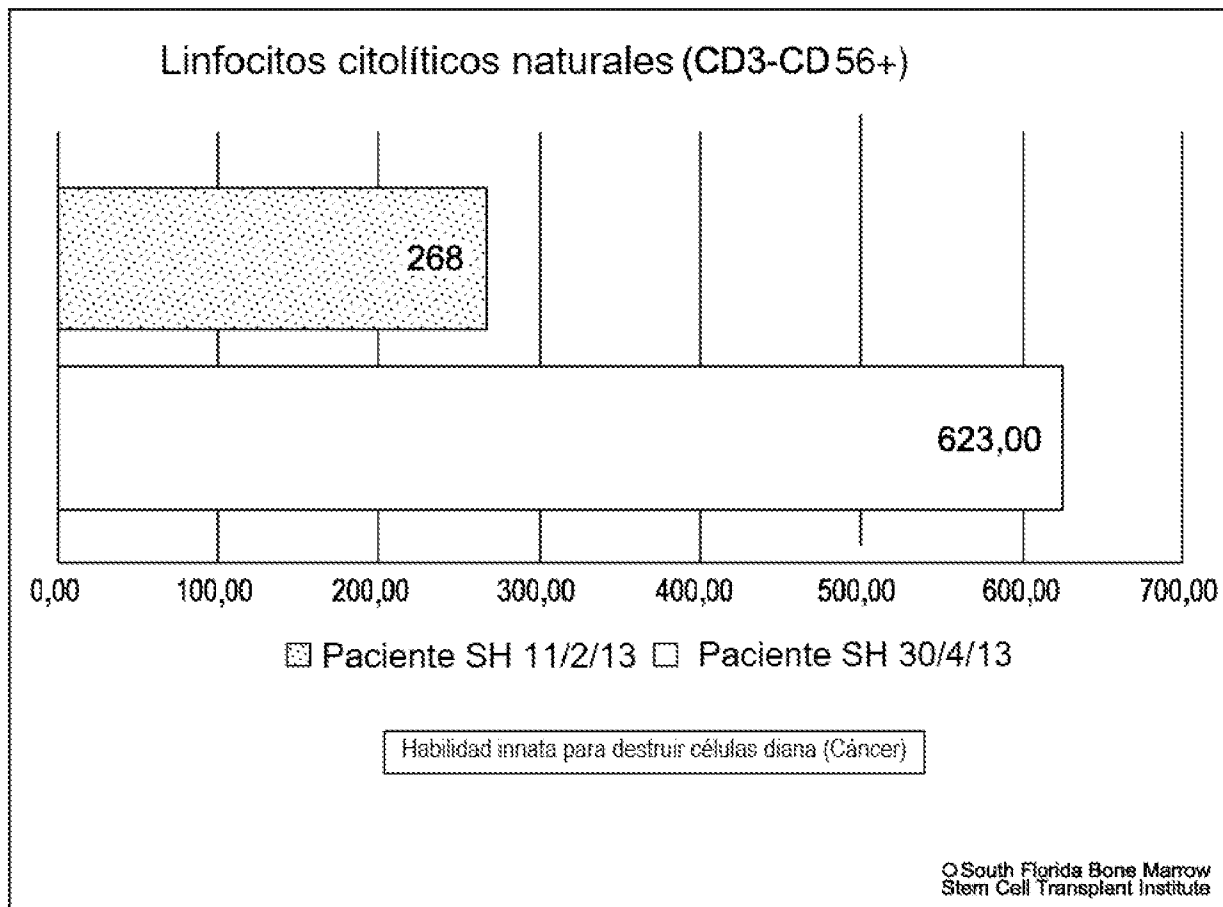


FIGURA 22

Paciente 7

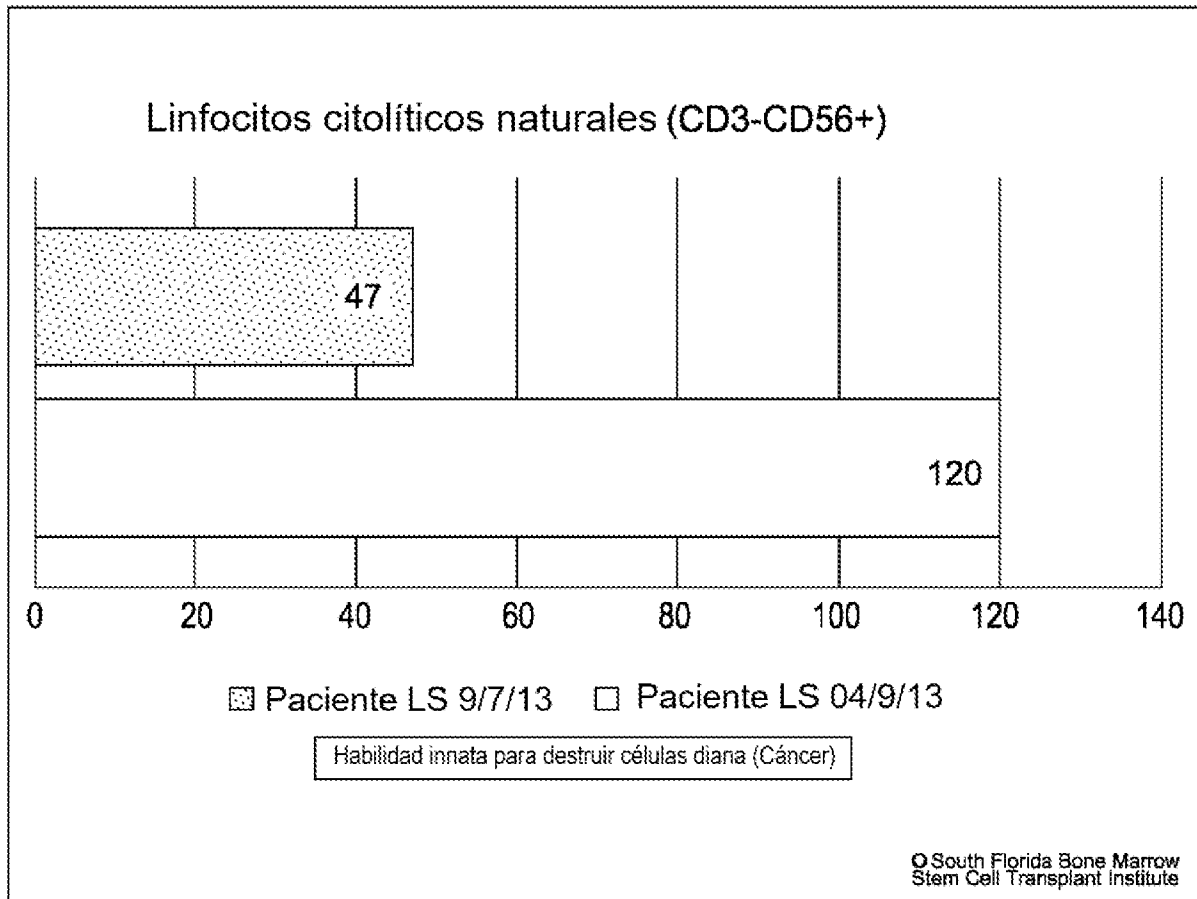


FIGURA 23

Paciente 7

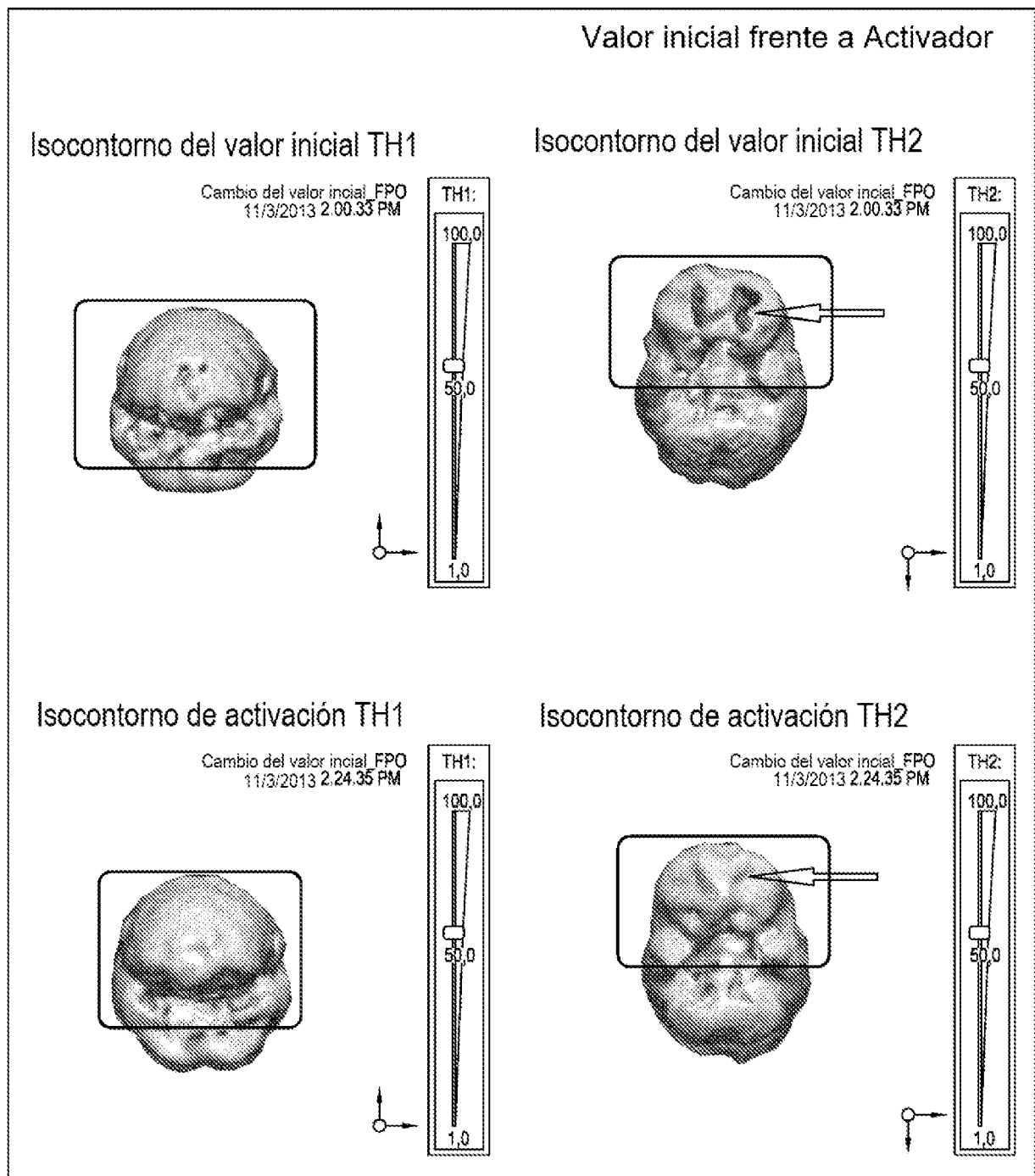


FIGURA 24

Paciente 8

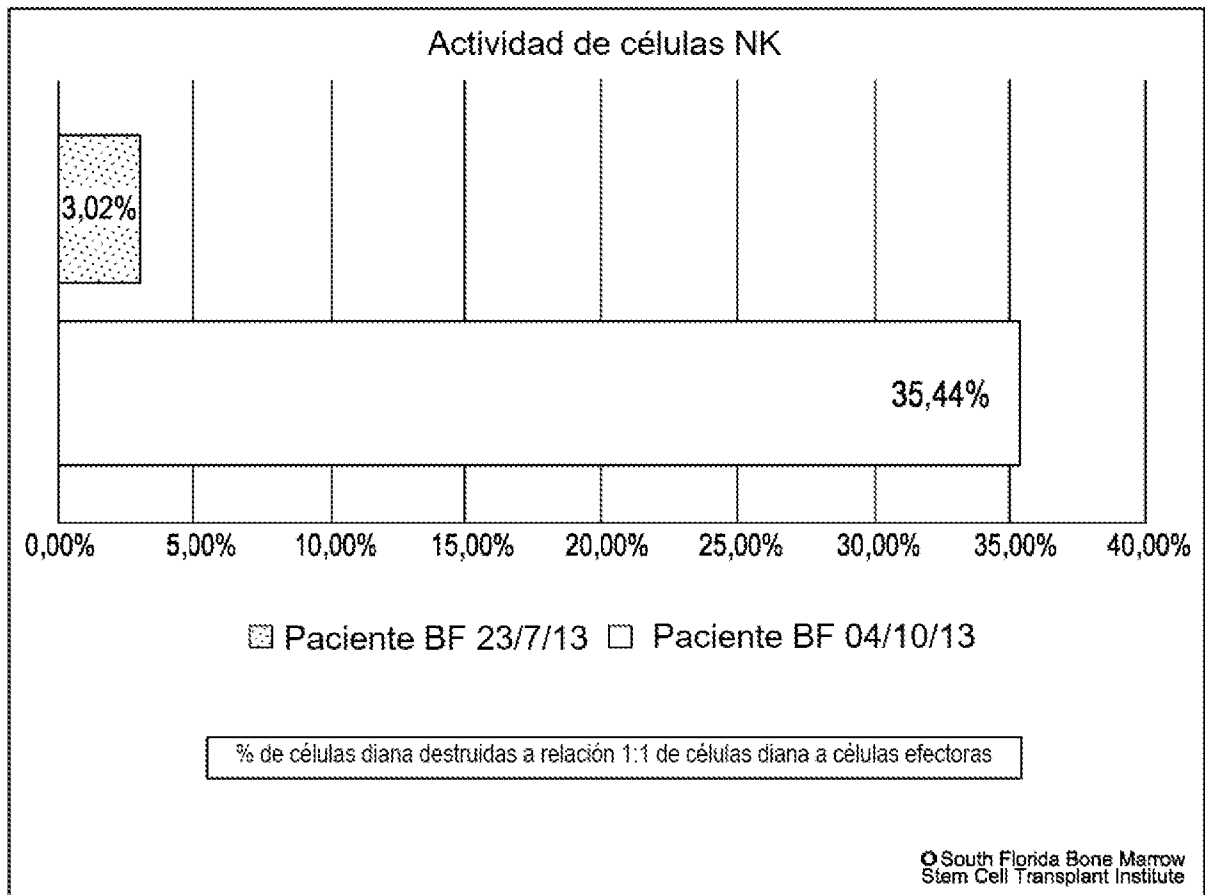


FIGURA 25

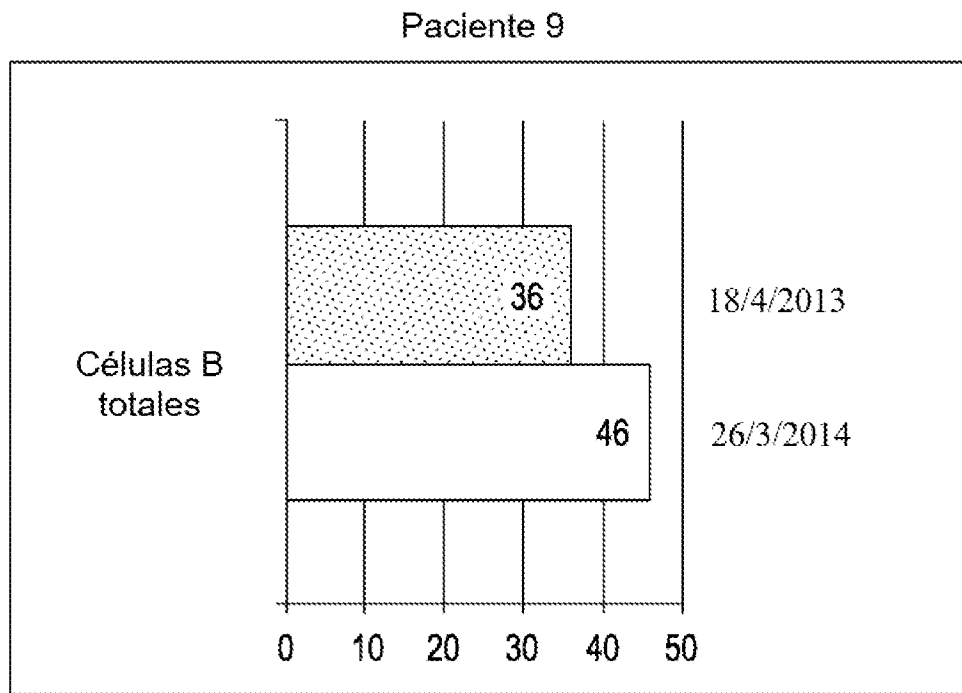


FIGURA 26

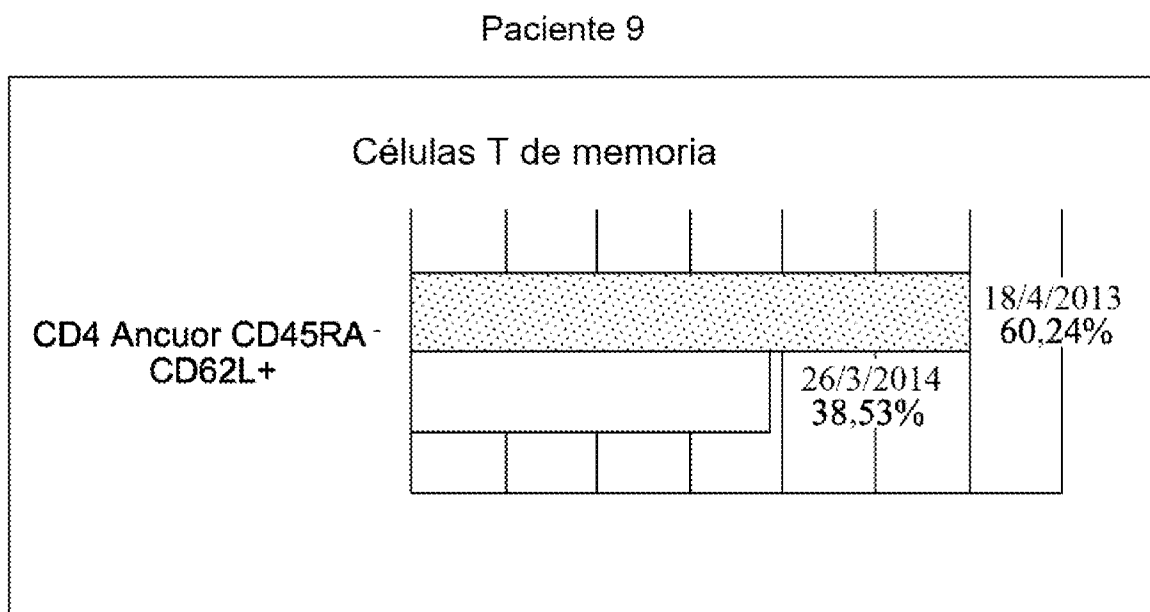


FIGURA 27

Paciente 9

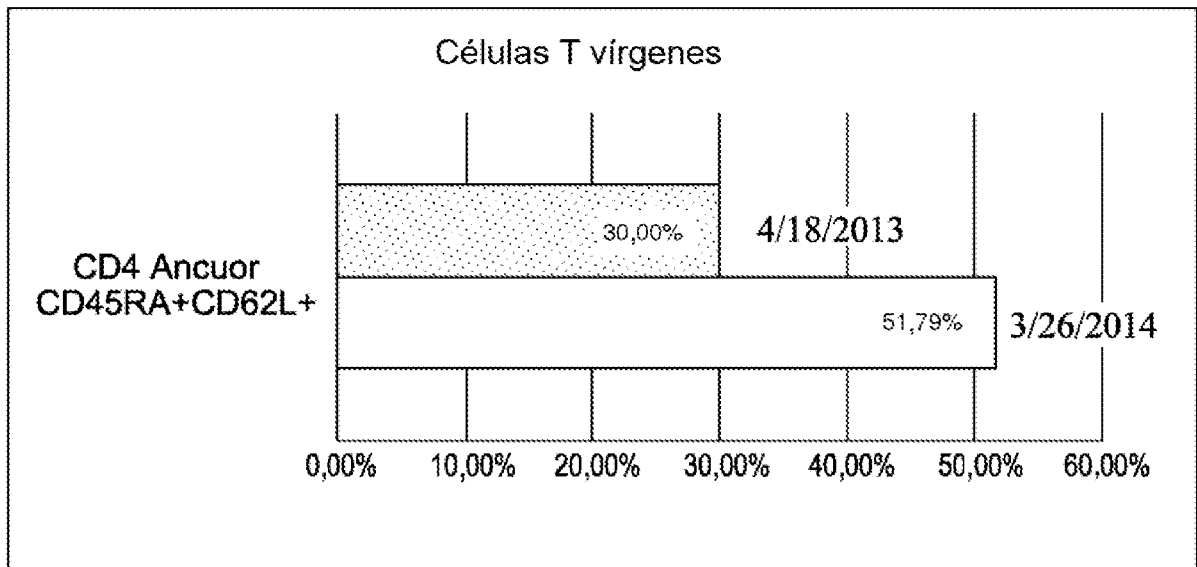


FIGURA 28

Paciente 9

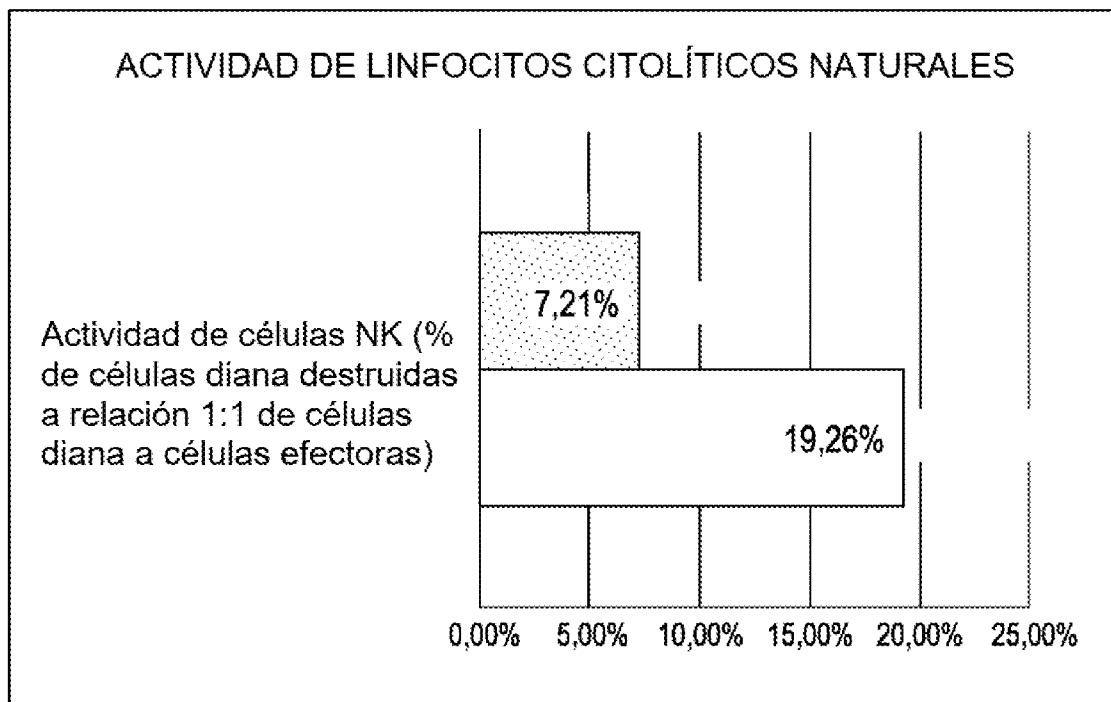


FIGURA 29