

REIVINDICACIONES

1. Un método *in vitro* para identificar un sujeto en riesgo de tener angioedema hereditario (HAE), caracterizado porque comprende:

(i) proporcionar una muestra biológica de un sujeto que tenga, o se sospeche que tenga, o que esté en riesgo de HAE; y

(ii) medir el nivel de un conjunto de biomarcadores de metabolitos en la muestra biológica, en donde el conjunto de biomarcadores de metabolitos comprende un metabolito seleccionado del grupo que consiste en: Serotonina, Triptófano, Indolelactato, Indolepropionato, Gamma-/beta-tocoferol, Ascorbato, Amida palmítica, Oleamida, Linoleamida, Ácido 9-hidroxi-octadecadienoico (9-HODE), Ácido 13-hidroxi-octadecadienoico (13-HODE), Ácido 9,10-di-hidroxi-12Z-octadecenoico (9,10-DiHOME); Ácido 12,13-dihidroxi-9Z-octadecenoico (12,13-DiHOME); N-acetilmetionina, Metioninsulfona, S-adenosilhomocisteína, Cisteína, Ácido cisteinsulfínico, Sulfato de pregnenolona, 5 alfa-pregnan-3beta,20beta-diol monosulfatado, Pregnen-diol disulfatado, Pregn esteroide monosulfatado, Prenandiol-3-glucurónido, Cortisol, Corticosterona, Cortisona, Sulfato de dehidroisoandrosterona (DHEA-S), 3-sulfato 16a-hidroxi DHEA, Sulfato de epiandrosterona, Sulfato de androsterona, 4-androsten-3beta, 17beta-diol monosulfatado; 4-androsten-3alfa, 17alfa-diol monosulfatado; 4-androsten-3beta, 17beta-diol disulfatado; 5alfa-androstan-3alfa,17alfa-diol monosulfatado; 5alfa-androstan-3beta,17-beta-diol disulfatado; Androesteroide monosulfatado, Glucurónido de etiocolanolona, Sulfato de pregnanolona/aloprenanolona, Eicosapentaenoato, Ácido de aguamiel, Estearidonato, Nicotinamida, y Pantotenato, o una combinación de los mismos; y

(iii) comparar el nivel del conjunto de biomarcadores de metabolitos en la muestra biológica con el nivel del mismo conjunto de biomarcadores de metabolitos en una muestra biológica obtenida de un sujeto de control.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

(a) el conjunto de biomarcadores consiste de 2-10 metabolitos seleccionados del grupo que consiste en: Serotonina, Triptófano, Indolelactato, Indolepropionato, Ascorbato, Gamma-/beta-tocoferol, Amida palmítica, Oleamida, Linoleamida, Ácido 9-hidroxi-octadecadienoico (9-HODE), Ácido 13-hidroxi-octadecadienoico (13-HODE), Ácido 9,10-di-hidroxi-12Z-octadecenoico (9,10-DiHOME); Ácido 12,13-dihidroxi-9Z-octadecenoico (12,13-DiHOME); N-acetilmetionina, Metioninsulfona, S-adenosilhomocisteína, Cisteína, Ácido cisteinsulfínico, Sulfato de pregnenolona, 5 alfa-pregnan-3beta,20beta-diol monosulfatado; Pregnen-diol disulfatado, Pregn esteroide monosulfatado, Prenandiol-3-glucurónido, Cortisol, Corticosterona, Cortisona, Sulfato de dehidroisoandrosterona (DHEA-S), 3-sulfato 16a-hidroxi DHEA, Sulfato de epiandrosterona, Sulfato de androsterona, 4-androsten-3beta, 17beta-diol monosulfatado; 4-androsten-3alfa, 17alfa-diol monosulfatado; 4-androsten-3beta, 17beta-diol disulfatado; 5alfa-androstan-3alfa,17alfa-diol monosulfatado; 5alfa-androstan-3beta,17-beta-diol disulfatado, Androesteroide monosulfatado, Glucurónido de etiocolanolona, Sulfato de pregnanolona/aloprenanolona, Eicosapentaenoato, Ácido de aguamiel, Estearidonato, Nicotinamida, y Pantotenato; y/o

(b) la muestra biológica es una muestra de suero o una muestra de plasma.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el HAE es HAE tipo I o HAE tipo II.

4. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el conjunto de biomarcadores de metabolitos comprende

(1) Serotonina;

(2) un metabolito asociado con la actividad de la amida hidrolasa de ácido graso seleccionado del grupo que consiste en Amida palmítica, Oleamida, y Linoleamida;

(3) un peróxido lipídico seleccionado del grupo que consiste en Ácido 9-hidroxi-octadecadienoico (9-HODE), Ácido 13-hidroxi-octadecadienoico (13-HODE), Ácido 9,10-di-hdroxi-12Z-octadecenoico (9,10-DiHOME), y Ácido 12,13-dihidroxi-9Z-octadecenoico (12,13-DiHOME);

(4) un metabolito asociado con el metabolismo del azufre seleccionado del grupo que consiste en N-acetilmetionina, Metioninsulfona, S-adenosilhomocisteína, Cisteína, y Ácido cisteinsulfínico;

(5) un metabolito asociado con el metabolismo de los esteroides seleccionado del grupo que consiste en sulfato de Pregnenolona; 5 alfa-pregnan-3beta,20beta-diol monosulfatado; Pregnen-diol disulfatado; Pregn esteroide monosulfatado; Prenandiol-3-glucurónido; Cortisol; Corticoesterona; Cortisona; Sulfato de deshidroisoandrosterona (DHEA-S); 3-sulfato de 16a-hidroxi DHEA; Sulfato de epiandrosterona; Sulfato de androsterona; 4-androsten-3beta, 17beta-diol monosulfatado; 4-androsten-3alfa, 17alfa-diol monosulfatado; 4-androsten-3beta, 17beta-diol disulfatado; 5alfa-androstan-3alfa,17alfa-diol monosulfatado; 5alfa-androstan-3beta,17-beta-diol disulfatado; Andro esteroide monosulfatado, Glucurónido de eticolanolona y Sulfato de pregnanolona/aloprenanolona;

(6) un ácido graso seleccionado del grupo que consiste en Eicosapentaenoato (EPA), Ácido de aguamiel, y Estearidonato; o

(7) un precursor de cofactores seleccionado del grupo que consiste en Nicotinamida y Pantotenato.

5. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la etapa (ii) implica espectrometría de masas, cromatografía, o un inmunoensayo.

6. El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque:

la muestra biológica se somete a una etapa de separación antes de la espectrometría de masas y la etapa de separación comprende cromatografía de gases, cromatografía líquida o electroforesis capilar.

7. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el sujeto es un paciente humano.

8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque además comprende identificar el sujeto como un paciente que tiene HAE si el nivel del conjunto de biomarcadores de metabolitos del sujeto se desvía del nivel del mismo conjunto de biomarcadores de metabolitos en el sujeto control.

9. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la muestra biológica es de un paciente humano que está en un tratamiento para HAE, en donde el método comprende además evaluar la eficacia del tratamiento con base en el nivel del conjunto de biomarcadores de metabolitos medido en la muestra biológica, en donde una desviación del nivel del conjunto de biomarcadores de metabolitos de la muestra biológica del paciente con respecto al del sujeto control será indicativo de la eficacia del tratamiento.

10. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la muestra biológica es de un paciente humano que tiene historial de HAE.

11. El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el conjunto de biomarcadores de metabolitos comprende uno o más metabolitos seleccionados del grupo que consiste en Corticosterona, Eicosapentaenoato, Ácido de aguamiel, Estearidonato, Nicotinamida, y Pantotenato.

12. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado porque además comprende identificar a un paciente humano como en riesgo de ataque por HAE con base en el nivel diferencial del conjunto

de biomarcadores de metabolitos en la muestra biológica, en donde una desviación del nivel del conjunto de biomarcadores de metabolitos con respecto al nivel del sujeto control es indicativo de riesgo de ataque por HAE.

13. Un kit para el análisis *in vitro* de una muestra de un sujeto que tenga, se sospeche que tenga, o esté en riesgo de angioedema hereditario (HAE), caracterizado porque el kit comprende:

(i) un primer agente de unión específico para un primer biomarcador de metabolitos seleccionado del grupo que consiste en Serotonina, Triptófano, Indolelactato, Indolepropionato, Ascorbato, Gamma-/beta-tocoferol, Amida palmítica, Oleamida, Linoleamida, Ácido 9-hidroxi-octadecadienoico (9-HODE), Ácido 13-hidroxi-octadecadienoico (13-HODE), Ácido 9,10-di-hidroxi-12Z-octadecenoico (9,10-DiHOME), Ácido 12,13-dihidroxi-9Z-octadecenoico (12,13-DiHOME), N-acetilmetionina, Metioninsulfona, S-adenosilhomocisteína, Cisteína, Ácido cisteinsulfínico, Sulfato de pregnenolona, 5 alfa-pregnan-3beta,20beta-diol monosulfatado; Pregnen-diol disulfatado, Pregn esteroide monosulfatado, Prenandiol-3-glucurónido, Cortisol, Corticosterona, Cortisona, Sulfato de dehidroisoandrosterona (DHEA-S), 3-sulfato 16a-hidroxi DHEA, Sulfato de epiandrosterona, Sulfato de androsterona, 4-androsten-3beta, 17beta-diol monosulfatado; 4-androsten-3alfa, 17alfa-diol monosulfatado; 4-androsten-3beta, 17beta-diol disulfatado, 5alfa-androstan-3alfa,17alfa-diol monosulfatado; 5alfa-androstan-3beta,17-beta-diol disulfatado; Androesteroide monosulfatado, Glucurónido de eticolanolona, Sulfato de pregnanolona/aloprenanolona, Eicosapentaenoato, Ácido de aguamiel, Estearidonato, Nicotinamida, y Pantotenato; y

(ii) un segundo agente de unión específico para un segundo biomarcador de metabolitos seleccionado del mismo grupo que el primer biomarcador de metabolitos en (i);

en donde el primer biomarcador de metabolitos y el segundo biomarcador de metabolitos son diferentes.

14. El kit de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque

además comprende un primer agente de detección que se une al primer agente de unión y un segundo agente de detección que se une al segundo agente de unión, en donde el primer agente de unión es un anticuerpo específico para el primer biomarcador de metabolitos, y el segundo agente de unión es un anticuerpo específico para el segundo biomarcador de metabolitos.

15. El kit de conformidad con la reivindicación 13 o 14, caracterizado porque el primer agente de unión y el segundo agente de unión están inmovilizados en un miembro de soporte.