

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 663**

51 Int. Cl.:

C07K 14/705 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2016** **PCT/US2016/061489**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2017** **WO17083618**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2016** **E 16801353 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2024** **EP 3374386**

54 Título: **Moduladores del receptor 2 activados por proteasa**

30 Prioridad:

13.11.2015 US 201562255334 P

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

30.10.2024

73 Titular/es:

OASIS PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)

64 Fifer Lane

Lexington, MA 02420, US

72 Inventor/es:

LOOBY, RICHARD

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 984 663 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

Moduladores del receptor 2 activados por proteasa

5 Antecedentes

Una variedad de hormonas, de neurotransmisores y de sustancias biológicamente activas controlan, regulan o ajustan las funciones de los organismos a través de receptores específicos ubicados en las membranas celulares. En las eucariotas, incluidas levaduras y mamíferos, muchos de estos receptores median la transmisión de señales intracelulares activando proteínas de unión a nucleótidos de guanina (proteínas G), a las que está acoplado el receptor. Estos receptores se denominan genéricamente receptores acoplados a proteína G (GPCR), también conocidos como receptores unidos a proteína G (GPLR) o receptores de siete dominios transmembrana. La unión de una molécula de señalización específica, *es decir*, un ligando, al GPCR puede causar un cambio conformacional en el receptor, dando como resultado una forma que es capaz de unirse y activar una proteína G, desencadenando así una cascada de eventos intracelulares que eventualmente conducen a una respuesta biológica. Normalmente, los GPCR interactúan con las proteínas G para regular la síntesis de segundos mensajeros intracelulares, tal como AMC cíclico, fosfatos de inositol, diacilglicerol e iones de calcio.

Los GPCR conocidos y no caracterizados han sido objetivos importantes para la acción y el desarrollo de fármacos, ya que están implicados en muchas enfermedades (Jacoby et al., Chem. Med. Chem. 2006, 1:760-782). Los GPCR generalmente comparten un motivo estructural común de siete dominios helicoidales transmembrana (TM1 a TM7) conectados por tres bucles intracelulares (IL-1/i1 a IL-3/i3) y tres bucles extracelulares (EL-1/e1 a EL-3/e3). Las siete hélices transmembrana forman una cavidad en forma de barril dentro de la membrana plasmática, y es el cambio conformacional en esta estructura desencadenado por la interacción extracelular con un ligando lo que activa aún más los dominios para el acoplamiento de la proteína G dentro de la célula. Los GPCR desempeñan un papel vital en los procesos de señalización que controlan metabolismo celular, fibrosis, remodelación de tejidos, crecimiento y movilidad celular, adhesión, inflamación, señalización neuronal y coagulación sanguínea.

GPCR, junto con proteínas G y efectores (enzimas y proteínas intracelulares y canales modulados por proteínas G), son los componentes de un sistema de señalización modular que conecta el estado de los segundos mensajeros intracelulares con las entradas extracelulares (Pierce et al., Nature Rev Mole Cell Bio 2002, 3, 639-650). La superfamilia de GPCR es grande y la secuenciación del genoma humano ha revelado más de 850 genes que los codifican (Hopkins and Groom Nature Reviews Drug Discovery 2002, 1, 727-730). Los GPCR se pueden dividir en seis clases según la homología de secuencia y la similitud funcional (Foord et al., Pharmacol Rev 2005, 57(2): 279-88): clase A (o 1) (similar a la rodopsina), clase B (o 2) (familia de receptores de secretina), clase C (o 3) (glutamato/feromona metabotrópico), clase D (o 4) (receptores de feromonas de apareamiento de hongos), clase E (o 5) (receptores de AMP cíclico) y clase F (o 6) (encrespado/suavizado).

Entre los GPCR similares a la rodopsina (clase A o 1) se encuentran los receptores activados por proteasa (PAR), que son una subfamilia de GPCR de siete transmembranas y se activan mediante la escisión de parte de sus dominios extracelulares y actúan como sensores de gradientes de proteasa extracelular, permitiendo que las células reaccionen al microambiente proteolítico durante la remodelación del tejido en fibrosis, cáncer, coagulación y una gran variedad de otros procesos, como los implicados en la inflamación aguda y crónica. Los miembros de la familia PAR actúan como sensores de gradientes de proteasa extracelular, permitiendo que las células reaccionen al microambiente proteolítico durante una amplia gama de actividades fisiológicas, como la remodelación de tejidos. Hasta la fecha, se han identificado cuatro PAR diferentes: PAR1, PAR2, PAR3 y PAR4. Se expresan a través del cuerpo humano. Proteasas tales como tripsina, trombina, Xa, VIIa, matriptasa, hepsina, triptasa y MMP-1 escinden el dominio extracelular N-terminal de miembros PAR individuales, desenmascarando así un ligando atado que se une a la superficie externa del receptor para activar la señalización transmembrana a las proteínas G intracelulares. PAR1 se descubrió originalmente en las plaquetas y sirve como el prototipo para esta clase especializada de GPCR. PAR1 se activa cuando la trombina lo escinde entre los residuos R41-S42 ubicados dentro del dominio extracelular N-terminal del receptor. PAR3 y PAR4 también son activados por trombina, mientras que PAR2 es más conocido como receptor de tripsina/triptasa/Xa/VIIa. La escisión proteolítica expone un nuevo extremo N que se une al cuerpo del receptor de un modo intramolecular inusual. Los péptidos sintéticos que corresponden a los primeros aminoácidos del extremo N recién escindido de los PAR (*por ejemplo*, SFLLRN^{PAR1} (SEQ ID NO: 80), TFLLRN^{PAR1} (SEQ ID NO: 71), PRSFLLRN^{PAR1} (SEQ ID NO: 72), SLIGRL^{PAR2} (SEQ ID NO: 73), AYPGKF^{PAR4} (SEQ ID NO: 74) también pueden funcionar como agonistas intermoleculares solubles selectivos de los PAR.

PAR1, el principal receptor de trombina, ha resultado influir en una amplia gama de procesos fisiológicos y patológicos del sistema cardiovascular, incluyendo la función de barrera endotelial, vasorreactividad, hiperplasia intimal, inflamación y hemostasia (Ossovskaya et al., Physiol Rev 2004, 84:579-621). PAR1 es un mediador de la proliferación y migración de células endoteliales *in vitro* y es esencial para la angiogénesis en el ratón en desarrollo. Los ratones con deficiencia de PAR1 provocan la letalidad de la mitad de los embriones en la mitad de la gestación (E9.5) debido a una formación defectuosa de vasos sanguíneos. Sorprendentemente, los ratones con deficiencia de PAR1 no tienen fenotipos alterados de la función plaquetaria que llevaron al descubrimiento de PAR4. A diferencia de en los seres humanos, PAR4 es el principal receptor de trombina en las plaquetas de ratón y los ratones con

deficiencia de PAR4 no envían señales a la trombina. PAR2, un receptor de superficie celular para proteasas tipo tripsina, se expresa ampliamente en células inflamatorias, células mesenquimales (por ejemplo, fibroblastos, miofibroblastos, células de músculo liso), células estromales, endotelio, hepatocitos, células estrelladas, queratinocitos, células pancreáticas, células nerviosas, células cardíacas y epitelios, incluidos pulmonares, intestinales y hepato biliarios. PAR2 desempeña un papel clave en una serie de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas de la piel, articulaciones, pulmones, cerebro, tracto gastrointestinal, hígado y sistemas vasculares, y se ha implicado en la progresión de enfermedades del hígado, pulmón, riñón y otras fibrosas, dermatitis atópica, afecciones de dolor crónico y agudo, picazón e hipertensión arterial pulmonar. El papel funcional de PAR3 no está claro y el ligando anclado de PAR3 sintético TFRGAP (SEQ ID NO: 75) no estimula señalización aguas abajo detectable. También se ha demostrado que los PAR forman homodímeros/oligómeros y heterodímeros/oligómeros funcionales. PAR1 y PAR3 pueden servir como cofactores para PAR4, y PAR1 puede transactivar PAR2 (Kaneider et al., Nat. Immunol. 2007, 8:1303-12).

Cada PAR se acopla a un subconjunto distinto de proteínas G. Por ejemplo, PAR1 se acopla a subunidades G_{α} , G_i y $G_{12/13}$ que son activadas diferencialmente por diferentes proteasas. La trombina puede activar concomitantemente las tres subunidades heterotriméricas, mientras que MMP-1 activa de forma más selectiva la señalización $G_{12/13}$. PAR1- G_{α} estimula la generación de fosfolipasa C- β de InsP_3 , que moviliza Ca^{2+} , y diacilglicerol (DAG), que activa la proteína quinasa C- α (PKC α). Estos a su vez activan la fosfolipasa A_2 y fosfolipasa D. $G_{12/13}$ juega un papel importante en el cambio de forma celular, migración y oncogénesis rho-dependiente. PAR2 puede estimular señalización G_q , G_i y beta-arrestina. Anteriormente se ha mostrado que un cambio en la señalización de la proteína G desde $G_{12/13}$ a G_i ocurre en el contexto de los heterodímeros PAR1-PAR2 y participa en el mantenimiento de la función de barrera endotelial. G_i participa en la activación de rac, PI3K e inhibición de la adenilato ciclasa y supresión de AMPc. Todavía no se comprende bien cómo PAR1 y PAR2 regulan los miembros de la cascada MAP quinasa, tales como ERK1/2.

Sumario de la invención

(LA INVENCION SE DEFINE EN LAS REIVINDICACIONES QUE ACOMPAÑAN)

Los péptidos que penetran en las células llamados PEPDUCINAS[™] han sido ideados uniendo una fracción hidrofóbica de penetración de membrana a péptidos derivados de un GPCR de tipo salvaje, produciendo así agonistas y/o antagonistas artificiales contra vías de señalización específicas de la proteína G del receptor (Covic L. et al. 2002, PNAS 99: 643-48; documentos de patente de los EE. UU. N.º 6.864.229; 7.696.168; 8.389.480, que se incorporan en el presente documento a modo de referencia). Estos péptidos o polipéptidos lipídicos ("lipopéptidos") tienen la capacidad de voltear o cruzar rápidamente la membrana e interferir con la señalización de la proteína del receptor G de una manera altamente específica, es decir, con alta selectividad por sus receptores afines mediante un mecanismo alostérico. Se han creado lipopéptidos para PAR, por ejemplo, PAR1, PAR2 y PAR4, colecistoquininas A y B (CCKA, CCKB), somatostatina-2 (SSTR2), melanocortina-4 (MC4R), receptor del péptido 1 tipo glucagón (GLP-1R) y receptores ADP P2Y₁₂ que actúan como agonistas y/o antagonistas de los receptores de los que derivan. Estas composiciones son útiles para activar o inhibir la actividad de una amplia gama de GPCR, incluyendo PAR de la familia de proteínas. Los PAR humanos incluyen PAR1 (número de acceso de Genbank AF019616), PAR2 (número de acceso de Genbank XM003671), PAR3 (número de acceso de Genbank NM004101) y PAR4 (número de acceso de Genbank NM003950.1), que se incorporan en el presente documento a modo de referencia.

Mientras que las PEPDUCINAS[™] se han utilizado como antagonistas eficaces sin un efecto agonista significativo o sustancial para los miembros de la familia PAR, sigue existiendo la necesidad de antagonistas de PAR2 más eficaces tanto para estudiar más a fondo el mecanismo de acoplamiento de la proteína receptor-G y sus implicaciones en los contactos selectivos entre los receptores y las proteínas G, como para fabricar agentes terapéuticos para el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades y afecciones en las que los GPCR están implicados. Las pepducinas candidatas se construyen uniendo un segundo dominio hidrofóbico a un primer dominio que incluye más o menos el segmento GPCR más probablemente responsable de un contacto de interfaz como un bucle i3 y sus regiones vecinas, incluidas TM6 y TM5, y/o potencialmente reemplazando/insertando en un segmento de bucle/TM análogo en el receptor para modular así la señalización de la proteína del receptor G.

La presente divulgación proporciona nuevos péptidos basados en la modificación de PAR2 de longitud completa o fragmentos del mismo. En ciertas realizaciones, los péptidos son polipéptidos quiméricos. Los nuevos péptidos son útiles para atacar los eventos de señalización regulados por PAR2, así como para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y afecciones asociadas a PAR2. Por ejemplo, los péptidos y composiciones del presente documento se usan para tratar enfermedades o afecciones asociadas con una actividad o señalización de PAR2 aumentada o aberrante o asociadas con una actividad de proteasa PAR2 aumentada o aberrante. Los péptidos y composiciones del presente documento también se pueden usar para tratar la actividad constitutiva de PAR2.

De acuerdo con lo divulgado en el presente documento, se proporcionan péptidos y composiciones de los mismos con efecto antagonista sustancial y ningún efecto agonista sustancial contra PAR2. Los péptidos pueden comprender una o más mutaciones puntuales en una región del péptido correspondiente a las posiciones de

aminoácidos 270-290 de la secuencia de PAR2 humana. La mutación puntual puede ser una de entre sustitución, adición o eliminación, comprendiendo la adición o eliminación añadir o eliminar hasta ocho residuos consecutivos en el punto de mutación en la secuencia de tipo salvaje. La secuencia de tipo salvaje PAR2 se muestra como la SEQ ID NO: 69. Como se usan en el presente documento, la expresión "PAR2 humano de tipo salvaje" se refiere a la

5

```

1 MRSPSAAWLL GAAILLAASL SCSGTIQGTN RSSKGRSLIG KVDGTSEHTG KGVTVETVFS
61 VDEFSASVLT GKLTTFVFLPI VYTIVFVVLG PSNGMALWVF LFRTKKKHPA VIYMANLALA
121 DLLSVIWFPL KIAYHIHGNN WIYGEALCNV LIGFFYGNMY CSILEMTCLS VQRYWVIVNP
181 MGHSRKKANI AIGISLAIWL LILLVTIPLY VVKQTIFIPA LNITTCHDVL PEQLLVGDMF
241 NYFLSLAIGV FLFPAFLTAS AYVLMIRMLR SSAMDENSEK KRKRAIKLIV TVLAMYLICF
301 TPSNLLLVVH YFLIKSQGQS HVYALYIVAL CLSTLNSCID PFVYFVSHD FRDHAKNALL
361 CRSVRTVKQM QVSLTSKKHS RKSSSYSSSS TTVKTSY (SEQ ID NO: 69) .

```

Los péptidos pueden ser lipopéptidos que comprenden una fracción hidrofóbica (*por ejemplo*, una fracción lipídica, fracción acilo, fracción esteroide o una fracción de aminoácido) que permite el paso del péptido a través de la membrana celular.

10

Los péptidos pueden comprender una secuencia de:

15

$X_4X_5X_6X_7X_8SEX_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}KX_{19}$ (SEQ ID NO: 43), en donde las variables X_4 a X_{19} son como se definen en el presente documento y corresponden a residuos de aminoácidos 273 a 288 de la secuencia de PAR2 humana de tipo salvaje. La tabla 1, puesta a disposición en el presente documento, enumera secuencias peptídicas a modo de ejemplo. En determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento, el péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 1-41. En determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento, el péptido comprende una secuencia que es aproximadamente del 50 % a aproximadamente el 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1-41. En determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento, el péptido comprende una secuencia que es aproximadamente del 50 % a aproximadamente el 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1-41.

20

El péptido puede comprender una secuencia que es de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43. El péptido puede comprender una secuencia que es aproximadamente del 50 % a aproximadamente el 99 % homóloga a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43.

25

El péptido puede comprender una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X_5 y X_{15} , y donde el péptido tiene al menos 15 aminoácidos de longitud.

30

El péptido puede comprender una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X_5 y X_{15} , y aminoácidos adicionales en X_{19} y X_{20} , siendo X_{20} un aminoácido hidrofóbico o un aminoácido D.

35

El péptido puede comprender una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X_5 y X_{15} , y aminoácidos adicionales en X_{19} y X_{20} , en donde X_{14} y X_{20} son aminoácidos D.

40

Los péptidos pueden comprender un fragmento mutado de un PAR2 de tipo salvaje, en donde el péptido comparte, en secuencia, al menos dos secciones de al menos dos residuos de aminoácidos contiguos con la secuencia de PAR2 de tipo salvaje. Los al menos dos residuos de aminoácidos contiguos se pueden encontrar en posiciones del péptido que corresponden a las posiciones de aminoácidos 270-290 de una secuencia PAR2 humana, en donde al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 está en la posición de aminoácido correspondiente a la posición 272, 273, 274, 275, 276, 277, 280, 282, 283, 284, 285, 286, 288 y/o 289 de la secuencia de PAR2 humana. También se contemplan secciones adicionales de al menos dos aminoácidos contiguos. Por ejemplo, el péptido puede tener 3 secciones de al menos 2 aminoácidos contiguos; una sección de al menos 2 y al menos 3 aminoácidos contiguos; 2 secciones de al menos 3 aminoácidos contiguos; 3 secciones de al menos 3 aminoácidos contiguos; 2 secciones de al menos 3 aminoácidos contiguos y una sección de al menos 2 aminoácidos contiguos; una sección de al menos 3 aminoácidos contiguos y una sección de al menos 4 aminoácidos contiguos; una sección de al menos 3 aminoácidos contiguos, una sección de al menos 4 aminoácidos contiguos y una sección de al menos 2 aminoácidos contiguos; 2 secciones de al menos 4 aminoácidos contiguos; una sección de al menos 4 aminoácidos contiguos, una sección de al menos 6 aminoácidos contiguos. Las secciones de aminoácidos contiguos están separadas por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 residuos de aminoácidos.

55

En ciertas realizaciones de la divulgación, el péptido comprende un fragmento mutado de un receptor 2 activado por proteasa de tipo salvaje (PAR2), en donde el péptido comparte, en secuencia, al menos tres residuos de aminoácidos contiguos con posiciones de aminoácidos 270-290 de una secuencia de PAR2 humana, en donde al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 está en la posición de aminoácido correspondiente a la

posición 272, 273, 274, 275, 276, 277, 280, 282, 283, 284, 285, 286, 288 y/o 289 de la secuencia de PAR2 humana.

También se ponen a disposición composiciones farmacéuticas que comprenden los péptidos descritos en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica es adecuada para administración por vía oral, aerosol, nasal, tópica, rectal, vaginal o parenteral o inyección intravenosa, subcutánea, intradérmica o intramuscular.

En el presente documento se divulgan, pero no se reivindican, procedimientos para tratar diversas afecciones o trastornos utilizando los péptidos y composiciones descritos en el presente documento. Se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del péptido o de su composición a un sujeto que lo necesite para tratar y/o prevenir un trastorno o afección como se describe en el presente documento. Por ejemplo, los péptidos y composiciones del presente documento se usan para tratar enfermedades o afecciones asociadas con una actividad o señalización de PAR2 aumentada o aberrante o asociadas con una actividad de proteasa PAR2 aumentada o aberrante. Los péptidos y composiciones del presente documento también se pueden usar para tratar la actividad constitutiva de PAR2. Trastornos o afecciones a modo de ejemplo comprenden esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), dermatitis atópica (AD, eccema), fibrosis renal, esteatohepatitis alcohólica, fibrosis orgánica, fibrosis renal, fibrosis de la médula ósea, hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis de pulmón, prurito (picação), pancreatitis, nefropatía crónica, nefritis, esclerosis múltiple, cáncer, leucemia, melanoma, trastornos y afecciones inflamatorios, septicemia, trastornos del SNC relacionados con la inflamación, bronquitis, asma, diabetes, complicaciones de la diabetes y NASH, obesidad, síndrome metabólico, enfermedades fibróticas, fibrosis cardíaca, fibrosis pulmonar, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, cirrosis, artritis, artrofibrosis, queloides, mielofibrosis, fibrosis sistémica, esclerodermia, psoriasis, habones, impétigo, erupciones cutáneas y rosácea.

Los péptidos pueden combinarse con otros agentes farmacéuticos (*por ejemplo*, péptidos, moléculas pequeñas) para su uso en el tratamiento de diversas afecciones o trastornos.

En determinadas realizaciones descritas en el presente documento, los péptidos descritos en el presente documento se pueden usar en combinación con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP)-1. Una combinación de este tipo es útil, por ejemplo, para el tratamiento de NASH, diabetes, complicaciones de la diabetes y NASH y otros trastornos metabólicos o son útiles como antiinflamatorio para suprimir los efectos secundarios de la pancreatitis o la inflamación. Ejemplos no limitantes de agonistas del receptor de GLP-1 incluyen liraglutida (VICTOZA®), lixisenatida y exenatida. Los péptidos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con liraglutida, lixisenatida o exenatida.

Los péptidos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con pirfenidona o nintedanib. Estas combinaciones son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) u otros trastornos fibróticos.

En el presente documento se ponen a disposición kits que comprenden un péptido o una composición como se describe en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

Figuras 1A y 1B. Ratones macho obeso-diabéticos (db/db), de 6-8 semanas de edad se compraron a Charles River Labs. El ratón db/db es un animal con deficiencia de leptina que sirve como modelo para la diabetes, la obesidad y la dislipidemia. Los animales fueron aleatorizados según la glucosa en sangre y el peso corporal el día -2 y se les permitió comer una dieta normal *ad libitum*. El tratamiento se inició desde el día 0 con ratones que recibieron inyecciones subcutáneas (SC) diarias (5 ml/kg) de 7-10 a.m. Se monitorizó HbA1c los días 0, 7, 14 y 21. Los ratones (n=10) fueron tratados diariamente con 10 mg/kg de SEQ70 N-palmitoilado (PZ-235) o vehículo ("Veh"). La ingesta de alimentos (8 ± 2 g/día/ratón) y el aumento de peso (40 ± 1 g en el día 0 aumentaron a 47 ± 1 g en el día 21) no variaron significativamente entre los grupos de tratamiento durante el período de 3 semanas. De forma bastante inesperada, los ratones diabéticos tratados con PZ-235 tuvieron una caída altamente significativa ($P < 0,001$) del 0,8 % en los niveles medios de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en comparación con el grupo de vehículo en el criterio de valoración de 3 semanas. Los animales del grupo de vehículo tuvieron un aumento medio en HbA1c del 4,7 % al 7,4 % en los ratones tratados con el vehículo durante el período de 3 semanas, mientras que los niveles de HbA1c de los animales tratados con PZ-235 aumentaron del 4,8 % a solo el 6,6 %. Los niveles de HbA1c reflejan los niveles de glucosa en sangre a largo plazo. Este resultado inesperado con PZ-235 indicaría que la inhibición de PAR2 con una peptidina derivada del bucle i3 puede tener un efecto significativo en la reducción de los niveles promedio de glucosa en el contexto de diabetes grave en un período de tiempo relativamente corto (por ejemplo, 3 semanas de tratamiento).

Figura 2. A los ratones diabéticos del experimento de las figuras 1A y 1B se les midió la glucosa en sangre matutina tres veces por semana. Tal como se muestra en la figura 2, hubo un aumento gradual en los niveles medios de glucosa basales (matutinos) en el grupo de control de vehículo (19 mmol/L aumentaron a 26 mmol/L). En la cohorte de tratamiento con PZ-235 hubo una reducción relativa en los niveles de glucosa en sangre

matutinos, consistente con los efectos saludables sobre la HbA1c observados en las figuras 1A y 1B.

Figura 3. A los ratones diabéticos se les monitorizó el perfil de glucosa en sangre los días 1, 8 y 22. Tal como se muestra en la figura 3, hubo una reducción constante de la glucosa en sangre media de 2 mmol/l durante las primeras 6 h en los animales tratados con PZ-235 en comparación con los controles.

Figuras 4A y 4B. La resistencia a la insulina es el defecto etiológico clave que define el síndrome metabólico en el contexto de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). La resistencia a la insulina inducida por la obesidad es el factor dominante que subyace tanto al síndrome metabólico como a la DM2. Los ratones db/db obesos-diabéticos rápidamente se vuelven severamente resistentes a la insulina, como lo reflejan los grandes aumentos de la insulina plasmática con aumentos concomitantes de la glucosa. Se recogió plasma de sangre completa de los ratones diabéticos al finalizar el experimento de 3 semanas. Como se muestra en las figuras 4A y 4B, hubo una sorprendente caída del 45 % en la insulina plasmática media (figura 4A) y un aumento del 22 % en los niveles de glucagón (figura 4B) en los animales tratados con PZ-235 en comparación con el grupo de control. Este resultado inesperado es la primera demostración de que un inhibidor de PAR2, ejemplificado por PZ-235, mejora los niveles de insulina en animales diabéticos y peptidinas PAR2 similares pueden proporcionar efectos saludables para mejorar la resistencia a la insulina en humanos diabéticos.

Figuras 5A y 5B. A los ratones diabéticos se les midieron los niveles de triglicéridos plasmáticos al inicio del estudio y después de 3 semanas de tratamiento con PZ-235 versus vehículo. Como se muestra en las figuras 5A y 5B, hubo una reducción altamente significativa ($P < 0,01$) de los triglicéridos plasmáticos (TG) medios en 0,7 mmol/l en los animales tratados con PZ-235 en comparación con los animales de control.

Figura 6. A los ratones diabéticos se les midieron los niveles de triglicéridos hepáticos después de 3 semanas de tratamiento con PZ-235 versus vehículo. Al finalizar el experimento de 3 semanas, se aislaron hígados de ratones diabéticos, se congelaron y se midieron los triglicéridos hepáticos. Tal como se muestra en la figura 6, hubo una reducción significativa ($P < 0,05$) del 15 % de los triglicéridos hepáticos después de 3 semanas de tratamiento de los ratones diabéticos con PZ-235 en comparación con los animales de control.

Definiciones

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto habitual en la materia. Las siguientes definiciones se proporcionan para ayudar a interpretar la divulgación y las reivindicaciones de esta solicitud. En caso de que una definición en esta sección no sea consistente con las definiciones en otros lugares, prevalecerá la definición establecida en esta sección.

Como se usan en el presente documento, el término "alrededor de" o "aproximadamente" cuando se usa junto con un número se refiere a cualquier número dentro del 1, 3, 5, 10 o 15 % del número al que se hace referencia.

Como se usan en el presente documento, "yuxtamembrana" significa cerca de la membrana.

Como se usan en el presente documento, el término "péptido" o "polipéptido" se refiere a una molécula compuesta de monómeros (aminoácidos) unidos linealmente por enlaces amida (también conocidos como enlaces peptídicos). El término "polipéptido" se refiere a cualquier cadena o cadenas de dos o más aminoácidos y no a una longitud específica del producto. Un "péptido" o "polipéptido", como se usa en el presente documento, puede derivarse de una fuente biológica natural o producirse mediante tecnología recombinante, pero no se traduce necesariamente a partir de una secuencia de ácido nucleico determinada. Puede generarse de cualquier manera, incluyendo mediante síntesis química. Uno o más de los aminoácidos en un polipéptido inventivo pueden modificarse, por ejemplo, mediante la adición de una entidad química tal como un grupo hidrato de carbono, un grupo fosfato, un grupo farnesilo, un grupo isofarnesilo, un grupo ácido graso, un grupo acilo (*por ejemplo*, grupo acetilo), un enlazador de conjugación, funcionalización u otros grupos protectores o bloqueadores conocidos. En ciertas realizaciones, las modificaciones del péptido conducen a un péptido más estable (*por ejemplo*, mayor vida media *in vivo*).

El término "aminoácido" se refiere a una molécula que contiene tanto un grupo amino como un grupo carboxilo. En ciertas realizaciones, el aminoácido es un alfa-aminoácido. En ciertas realizaciones, el aminoácido es un aminoácido natural. En ciertas realizaciones, el aminoácido es un aminoácido no natural. Hay muchos aminoácidos no naturales conocidos, cualquiera de los cuales puede incluirse en los péptidos de la presente invención. Véase, por ejemplo, S. Hunt, *The Non-Protein Amino Acids: In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, editado por G. C. Barrett, Chapman y Hall, 1985.

Los aminoácidos a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, alfa aminoácidos como los isómeros D y L de los 20 alfa aminoácidos comunes que se encuentran de forma natural en los péptidos, aminoácidos naturales que no son los 20 aminoácidos naturales comunes y alfa-aminoácidos no naturales. Los aminoácidos utilizados en la construcción de péptidos de la presente invención pueden prepararse mediante síntesis orgánica u obtenerse mediante otras vías, tales como, por ejemplo, degradación o aislamiento de una fuente natural. Los aminoácidos

pueden estar disponibles comercialmente o pueden sintetizarse. Los aminoácidos con cadenas laterales hidrófobas incluyen Gly, Pro, Ala, Ile, Leu, Val, Phe, Met, Trp y Tyr. En ciertas realizaciones, los aminoácidos con cadenas laterales hidrófobas incluyen Gly, Pro, Ala, Ile, Leu, Val y Phe. En ciertas realizaciones, los aminoácidos con cadenas laterales hidrófobas incluyen Ala, Ile, Leu y Val. Los aminoácidos con cadenas laterales polares incluyen Gln, Asn, His, Ser, Thr, Tyr, Cys, Met, Trp. En ciertas realizaciones, los aminoácidos con cadenas laterales polares incluyen Asn, Cys, Gln, Met, Ser y Thr. Los aminoácidos con cadenas laterales aromáticas incluyen Phe, Trp, Tyr y His. Los aminoácidos con cadenas laterales aromáticas hidrofóbicas incluyen Phe, Tyr y Trp. Los aminoácidos con cadenas laterales cargadas incluyen Asp, Glu, Arg, His y Lys. Las cadenas laterales cargadas negativamente incluyen Asp y Glu. Las cadenas laterales cargadas positivamente incluyen Arg, His y Lys. Los aminoácidos neutros se seleccionan del grupo consistente en Ala, Ser, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Met, Gly, Thr, Cys, Tyr, Asn y Gin.

Como se usan en el presente documento, los términos "administración", "administrando" o similares, cuando se usan en el contexto de proporcionar una composición farmacéutica a un sujeto, generalmente se refieren a proporcionar al sujeto una o más composiciones farmacéuticas que comprenden el agente, *por ejemplo*, un agonista o antagonista de la vía de señalización PAR2, en combinación con un vehículo de administración apropiado por cualquier medio de manera que el compuesto administrado logre uno o más de los efectos biológicos previstos para los cuales se administró el compuesto. A modo de ejemplo no limitante, una composición puede administrarse por vía de administración parenteral, subcutánea, intravenosa, intracoronaria, rectal, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica o bucal.

En una realización, "administración" del agente, *por ejemplo*, un agonista o antagonista de la vía de señalización PAR2, al paciente puede requerir liberación controlada, *es decir*, la liberación del ingrediente activo de la formulación de manera sostenida y regulada durante un período de tiempo más largo que el que liberaría una formulación de liberación inmediata que contiene la misma cantidad del ingrediente activo durante el mismo período de tiempo. La dosis administrada dependerá de la edad, la salud, peso y/o estado de enfermedad trombótica del receptor y/u otros factores de riesgo asociados, del tipo de tratamiento concurrente, si existe alguno, de la frecuencia del tratamiento y/o de la naturaleza del efecto deseado.

Como se usan en el presente documento, un "agonista" se refiere a cualquier péptido natural o sintético, molécula o combinaciones de los mismos, que aumente la actividad biológica por encima del valor inicial de una muestra de control (*por ejemplo*, tampón o una muestra sin agonista peptídico) en al menos aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 1,8 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 50 veces o aproximadamente 100 veces o más en un bioensayo estándar o *in vivo* o cuando se usa en una dosis terapéuticamente eficaz.

Un "agonista parcial" se refiere a cualquier péptido natural o sintético, molécula, o combinaciones de los mismos, que aumente la actividad biológica por encima del valor inicial de una muestra de control en al menos aproximadamente 1,2 veces, aproximadamente 1,3 veces, aproximadamente 1,4 veces o aproximadamente 1,5 veces o más en un bioensayo estándar o *in vivo* o cuando se usa en una dosis terapéuticamente eficaz.

Un "antagonista" o "inhibidor" se puede usar indistintamente en el presente documento y se refiere a cualquier péptido natural o sintético, molécula, o combinaciones de los mismos, que interfiera con la actividad biológica de un objetivo en al menos aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 % o aproximadamente el 100 % en un bioensayo estándar o *in vivo* o cuando se usa en una dosis terapéuticamente eficaz.

Como se usa en el presente documento, "modular" significa actuar como antagonista, *es decir*, inhibir parcial o totalmente, reducir, aliviar, bloquear o prevenir; o para aumentar o estimular, *es decir*, actuar como agonista, agonista parcial o agonista inverso. La modulación puede ser directa, indirecta o alostérica.

El PAR2 humano de tipo salvaje tiene el número de acceso de Genbank XM-003671, que se incorpora por referencia en el presente documento. La secuencia de PAR2 humana se proporciona como SEQ ID NO: 33.

En la presente divulgación, la referencia a miembros de la familia PAR en general o a cualquier miembro individual de la familia PAR, tal como PAR2, se entenderá que se refiere a todas las variantes de empalme, mutantes (incluidos, pero sin limitación, supresiones, inserciones o polimorfismos o sustituciones de aminoácidos), isoformas y homólogos de las mismas.

El término, "paciente" o "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier organismo individual. Por ejemplo, el organismo puede ser un mamífero como un primate (*es decir*, por ejemplo, un ser humano). Además, el organismo puede ser un animal domesticado (*es decir*, por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (*es decir*, por ejemplo, ganado vacuno, caballos, cerdos, oveja, cabras, etc.), o un animal de laboratorio (*es decir*, por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, etc.).

En el presente documento la expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usan en el presente documento, "PEPDUCINA[™]" y "lipopéptido" se usan indistintamente y son péptidos que penetran en las células y actúan como inhibidores intracelulares de la transferencia de señales desde los receptores a las proteínas G. Los lipopéptidos utilizan fragmentos lipidados de bucles receptores intracelulares acoplados a proteína G para modular la acción del GPCR en vías de señalización celular específicas. Un lipopéptido comprende un péptido corto derivado de un bucle intracelular de GPCR unido a una fracción hidrofóbica. Esta estructura permite que los lipopéptidos se anclen en la bicapa lipídica de la membrana celular y se dirijan a la interfaz GPCR/proteína G a través de un mecanismo alostérico intracelular único. Ejemplos de lipopéptidos de PEPDUCINA[™] se describen en la publicación de patente PCT n° WO2012/139137 y en los documentos de patente de los EE. UU. n° 6.864.229; 8.324.172; 8.354.378; 8.389.480; 8.440.627; 8.563.519, que se incorporan en el presente documento a modo de referencia.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en el presente documento significa la cantidad de péptido activo o composición del mismo que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que persigue un investigador, veterinario, médico u otro facultativo.

Como se usan en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubren el tratamiento de una patología trombótica en un mamífero, en particular, en un ser humano, e incluyen, pero sin limitación: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, la detención de su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

El término "homólogo", tal como se usa en el presente documento, es un término entendido en la técnica que se refiere a ácidos nucleicos o proteínas que están altamente relacionados a nivel de secuencia de nucleótidos o aminoácidos. Los ácidos nucleicos o las proteínas que son homólogos entre sí se denominan homólogos. Homólogo puede referirse al grado de similitud de secuencia entre dos secuencias (es decir, secuencia de nucleótidos o aminoácidos). Las cifras de porcentaje de homología a las que se hace referencia en el presente documento reflejan la máxima homología posible entre dos secuencias, es decir, el porcentaje de homología cuando las dos secuencias están alineadas de manera que tengan el mayor número de posiciones coincidentes (homólogas). La homología se puede calcular fácilmente mediante procedimientos conocidos, tales como los descritos en: Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, Nueva York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, Nueva York, 1993; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; Computer Analysis of Sequence Data, Parte I, Griffin, A. M. y Griffin, H. G., eds., Humana Press, Nueva Jersey, 1994; y Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. y Devereux, J., eds., M Stockton Press, Nueva York, 1991; cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia. Los procedimientos habitualmente empleados para determinar la homología entre secuencias incluyen, pero no se limitan a aquellos divulgados en Carillo, H. y Lipman, D., SIAM J Applied Math., 48:1073 (1988); incorporada como referencia en el presente documento. Las técnicas para determinar la homología están codificadas en programas informáticos disponibles públicamente. Los programas informáticos a modo de ejemplo, para determinar la homología entre dos secuencias, incluyen, pero sin limitación, paquete de programas GCG, Devereux, J., et al., *Nucleic Acids Research*, 12(1), 387 (1984)), BLASTP, BLASTN y PASTA Atschul, S. F. et al., *J Molec. Biol.*, 215, 403 (1990)).

El término "homólogo" se refiere a una comparación entre dos secuencias. Se considera que dos secuencias de nucleótidos son homólogas si los polipéptidos que codifican son al menos aproximadamente en 50-60 % idénticos, de manera preferente en aproximadamente un 70 % idénticos, durante al menos un tramo de al menos 20 aminoácidos. Preferentemente, las secuencias de nucleótidos homólogas también se caracterizan por la capacidad de codificar un tramo de al menos 4-5 aminoácidos especificados de forma única. Se deben considerar tanto la identidad como el espaciado aproximado de estos aminoácidos entre sí para que las secuencias de nucleótidos se consideren homólogas. Para secuencias de nucleótidos de menos de 60 nucleótidos de longitud, la homología está determinada por la capacidad de codificar un tramo de al menos 4-5 aminoácidos especificados de forma única.

Como se usan en el presente documento, el término "identidad" se refiere a la relación global entre moléculas poliméricas, por ejemplo, entre moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, moléculas de ADN y/o moléculas de ARN) y/o entre moléculas de polipéptido. El cálculo del porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácidos, por ejemplo, se puede realizar alineando las dos secuencias para fines de comparación óptima (por ejemplo, se pueden introducir espacios en una o ambas de una primera y una segunda secuencia de aminoácidos para una alineación óptima y las secuencias no idénticas se pueden descartar para fines de comparación). En ciertas realizaciones, la longitud de una secuencia alineada con fines de comparación es de al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o 100 % de la longitud de la secuencia de referencia. Entonces se comparan los aminoácidos en las posiciones

correspondientes. Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo aminoácido que la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias depende del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias, teniendo en cuenta el número de huecos, y la longitud de cada hueco, que es necesario introducir para una alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias pueden llevarse a cabo con un algoritmo matemático. Por ejemplo, la identidad de porcentaje puede calcularse mediante la alineación óptima de las secuencias utilizando una matriz de puntuación de similitud como la matriz Blosum62 descrita en Henikoff S. y Henikoff JG., P.N.A.S. EE.UU. 1992, 89: 10915-10919. El cálculo del porcentaje de identidad y la alineación óptima de dos secuencias utilizando la matriz de similitud de Blosum62 y el algoritmo de Needleman y Wunsch (J. Mol. Biol. 1970, 48: 443-453) puede realizarse usando el programa GAP de Genetics Computer Group (GCG, Madison, WI, EE.UU) utilizando los parámetros predeterminados del programa. A continuación, se describen parámetros específicos para calcular el porcentaje de identidad para secuencias de proteínas y secuencias de ácidos nucleicos con respecto a la presente invención.

Una fracción "rigidificadora" o "rompehélices" altera la regularidad de la conformación del esqueleto alfa-helicoidal. Los aminoácidos naturales y no naturales pueden actuar como rigidizadores o rompehélices. Ejemplos no limitantes de rigidizador/rompehélices podrían ser un aminoácido tal como Pro, Gly, Trp y Asn; un homólogo de prolina con un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros que sustituye a una cadena lateral de prolina tal como ciclobutano, -pentano, -hexano, -heptano; un aminoácido con un grupo metilamino en el enlace peptídico; ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (ACC); ácido paraaminobenzoico (Paba); análogos de tirosina alfa sustituidos.

Descripción detallada

Los lipopéptidos de PEPDUCINA[™] son péptidos o polipéptidos que penetran en las células, desarrollados para inhibir o activar los GPCR (véase, *por ejemplo*, los documentos de patente de los EE. UU. N.º 6.864.229 y 7.696.168. En ciertas realizaciones, los lipopéptidos inhiben los GPCR en la superficie interior de la bicapa lipídica. En el presente documento se proporcionan nuevos péptidos y lipopéptidos dirigidos al receptor transmembrana del receptor 2 activado por proteasa (PAR2). Los nuevos péptidos y lipopéptidos proporcionados en este documento incluyen nuevas mutaciones no enseñadas previamente en otros documentos relativos a PEPDUCIN[™]. Los estudios han implicado que PAR2 desempeña un papel en una amplia gama de enfermedades, incluido el asma (Schmidlin y col., J Immunol 2002, 169: 5315-5321), artritis (Ferrell y otros, 2010), hiperalgesia (Vergnolle y otros, 2001), dolor neurogénico y oncológico (Lam y otros, 2010), invasión del cáncer (Shi et al., Mol Cancer Res 2004, 2: 395-402), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hipertensión arterial pulmonar (PAH), dermatitis atópica (AD), pancreatitis y EII. Una amplia gama de enfermedades implican la señalización de PAR2, incluyendo muchos que involucran inflamación, reacciones fibróticas y metabólicas.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan polipéptidos quiméricos que comprenden: (a) un primer dominio que comprende una longitud completa o un fragmento mutado de receptor 2 activado por proteasa (PAR2) humano; y (b) un segundo dominio, adscrito a dicho primer dominio, en el que dicho segundo dominio comprende una fracción hidrofóbica; siendo dicho polipéptido quimérico un antagonista eficaz de PAR2. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica se produce de forma natural o no natural.

En ciertas realizaciones, los péptidos descritos en el presente documento comprenden una fracción hidrofóbica. Como se usan en el presente documento, los péptidos inventivos que incluyen al menos una fracción hidrofóbica se denominan lipopéptidos. Por ejemplo, la fracción hidrofóbica unida a los péptidos en el presente documento puede ser una fracción lipídica, fracción acilo, fracción esteroide o una fracción de aminoácido, que se describen adicionalmente en el presente documento. Los péptidos y lipopéptidos descritos en este documento normalmente se dirigen a la superficie intracelular de PAR2, dando como resultado la modulación de la transducción de señales.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de:
X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀ (SEQ ID NO: 42), en donde:

X₄ está ausente, es A, G, P o un enlace N-terminal;

X₅ es M, G, P, I, L, V, norleucina (J), sulfóxido de metionina (M(SO)) o sulfona de metionina (M(SO₂)), o está ausente cuando X₄ está ausente;

X₆ es D, E, H o está ausente cuando X₄ a X₅ están ausentes;

X₇ es D, E, H o está ausente cuando X₄ a X₆ están ausentes;

X₈ es N, D o E;

X₉ es cualquier aminoácido;

X₁₀ es cualquier aminoácido;

siendo X₁₁ cualquier aminoácido o aminoácido D, ácido 2-aminoisobutírico (B), hidroxiprolina (Hyp), P, un homólogo de prolina, G o fracción rigidizadora/rompehélices;

X₁₂ es K, R, P o está ausente;

X₁₃ es cualquier aminoácido o citrulina (Cit);

X₁₄ es K o cualquier aminoácido que forma el enlace peptídico entre X₁₃ y X₁₄ no escindible, o cualquier aminoácido que reduzca la carga positiva;

X₁₅ es cualquier aminoácido o beta-A;
 X₁₆ es A, S, T, G, Q, beta-A, ácido 2-aminoisobutírico (B) o está ausente;
 X₁₇ es I, A, L o V;
 X₁₈ es K, I o F; y
 5 X₁₉ es cualquier aminoácido hidrofóbico, un aminoácido D del mismo o está ausente.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de:
 X₄X₅X₆X₇X₈SEX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇KX₁₉ (SEQ ID NO: 43), en donde:

- 10 X₄ está ausente, es A, G, P o un enlace N-terminal;
 X₅ es M, G, P, I, L, V, norleucina (J), sulfóxido de metionina (M(SO)) o sulfona de metionina (M(SO₂)), o está ausente cuando X₄ está ausente;
 X₆ es D, E, H o está ausente cuando X₄ a X₅ están ausentes;
 X₇ es D, E, H o está ausente cuando X₄ a X₆ están ausentes;
 15 X₈ es N, D o E;
 siendo X₁₁ cualquier aminoácido o aminoácido D, ácido 2-aminoisobutírico (B), hidroxiprolina (Hyp), P, un homólogo de prolina, G o fracción rigidizadora/rompehélices;
 X₁₂ es K, R, P o está ausente;
 X₁₃ es cualquier aminoácido o citrulina (Cit);
 20 X₁₄ es K o cualquier aminoácido que forma el enlace peptídico entre X₁₃ y X₁₄ no escindible, o cualquier aminoácido que reduzca la carga positiva;
 X₁₅ es cualquier aminoácido o beta-A;
 X₁₆ es A, S, T, G, Q, beta-A, ácido 2-aminoisobutírico (B) o está ausente;
 X₁₇ es I, A, L o V; y
 25 X₁₉ es cualquier aminoácido hidrofóbico, un aminoácido D del mismo o está ausente.

En ciertas realizaciones, comprendiendo los péptidos una secuencia de SEQ ID NO: 43, en donde:

- 30 X₄ está ausente, es A o un enlace N-terminal;
 X₅ es M, G, I, L, norleucina (J), M(SO), M(SO₂) o está ausente cuando X₄ está ausente;
 X₆ es D, E, H o está ausente cuando X₄ a X₅ están ausentes;
 X₇ es D, E, H o está ausente cuando X₄ a X₆ están ausentes;
 X₈ es N, D o E;
 X₁₁ es K, P, dP, ácido 2-aminoisobutírico (B), hidroxiprolina (Hyp), un homólogo de prolina o una fracción
 35 rigidizadora/rompehélices;
 X₁₂ es K o está ausente;
 X₁₃ es R, F, W, Y, citrulina (Cit) u otro aminoácido;
 X₁₄ es K, dK u otro aminoácido;
 X₁₅ es Q, S o beta-A;
 40 X₁₆ es A, S, T, G, beta-A, ácido 2-aminoisobutírico (B) o está ausente;
 X₁₇ es I o A;
 X₁₉ es cualquier aminoácido hidrofóbico, un aminoácido D del mismo; y
 X₂₀ es cualquier aminoácido hidrofóbico, un aminoácido D del mismo.

- 45 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: AIX₆X₇X₈SEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 44), en donde las variables X se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: AMX₆X₇X₈SEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 45), donde las variables X se definen en el presente documento.

- 50 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: GLX₆X₇X₈SEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 46), donde las X variables se definen en el presente documento.

- 55 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: GDENSEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 47), en donde las variables X se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: GDENX₉EX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 48), en donde las variables X se definen en el presente documento.

- 60 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: GLHDX₉EX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 49), en donde las variables X se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: GLDENX₉EX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 50), en donde las variables X se definen en el presente documento.

- 65 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: GLX₆X₇X₈X₉EX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 51), en donde las variables X se definen en el presente documento.

51), en donde las variables X se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: GLHHDX₉EX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 52), en donde las variables X se definen en el presente documento.

5 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: GLDENX₉EX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 53), en donde las variables X se definen en el presente documento.

10 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: GLHHDSEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 54), en donde las variables X se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: GLDENSEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 55), en donde las variables X se definen en el presente documento.

15 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: GLX₆X₇X₈SEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 56), en donde las variables X se definen en el presente documento.

20 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: GLHHDSEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 57), en donde las variables X se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: GLDENSEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 58), en donde las variables X se definen en el presente documento.

25 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: X₄X₅HHDX₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 59), en donde las variables X se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: X₄X₅HHDSEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 60), en donde las variables X se definen en el presente documento.

30 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: X₄X₅DENSEX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 61), en donde las variables X se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: X₄X₅DENSEKX₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 62), en donde las variables X se definen en el presente documento.

35 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 63), en donde las variables X se definen en el presente documento.

40 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: X₄X₅X₆X₇X₈SEX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 64), en donde las variables X se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: X₄X₅X₆X₇X₈SEX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 65), en donde las variables X se definen en el presente documento.

45 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀KKRKX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 66), en donde las variables X se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: X₄X₅DX₇X₈X₉X₁₀X₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 67), en donde las variables X se definen en el presente documento.

50 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de: X₄LX₆X₇X₈SEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆IKX₁₉ (SEQ ID NO: 68), en donde las variables X se definen en el presente documento.

55 En ciertas realizaciones, un péptido que comprende SEQ ID NO: 42-68 comprende además residuos de aminoácidos adicionales ubicados en X₁, X₂, X₃, X₁₉ y/o X₂₀. En ciertas realizaciones, un péptido que comprende SEQ ID NO: 70 comprende además residuos de aminoácidos adicionales ubicados en X₁₉ y/o X₂₀. En ciertas realizaciones, el péptido comprende además X₃, que se encuentra en el lado N-terminal de X₄. En ciertas realizaciones, el péptido comprende además X₂X₃. En ciertas realizaciones, el péptido comprende además X₁X₂X₃. X₁, X₂ y X₃ son como se definen más adelante. En ciertas realizaciones, el péptido no comprende X₁₉ cuando X₂₀ está ausente. X₁₉ está ubicado en el lado C-terminal de X₁₈. En ciertas realizaciones, el péptido comprende además X₁₉X₂₀. X₁₉ y X₂₀ son como se definen más adelante.

65 En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden al menos una inserción entre cualquiera de las posiciones de los aminoácidos. En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden al menos dos inserciones entre cualquiera de las posiciones de los aminoácidos. En ciertas realizaciones, la inserción es P. En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden al menos dos inserciones P entre cualquiera de las posiciones de los aminoácidos. En ciertas

realizaciones, los péptidos comprenden una inserción entre los aminoácidos X_5 y X_6 ; X_{11} y X_{12} ; o X_{12} y X_{13} . En ciertas realizaciones, la inserción es P. En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden una inserción P entre los aminoácidos X_5 y X_6 ; X_{11} y X_{12} ; o X_{12} y X_{13} .

- 5 Como se define en general en el presente documento, X_1 está ubicado en el lado N-terminal de X_2 y puede ser R o K. En ciertas realizaciones, X_1 es R.

Como se define en general en el presente documento, X_2 está ubicado en el lado N-terminal de X_3 y puede ser S o T. En ciertas realizaciones, X_2 es S.

- 10 Como se define en general en el presente documento, X_3 está ubicado en el lado N-terminal de X_4 y puede ser S, G, P, un enlace N-terminal o un rompehélices. En ciertas realizaciones, X_3 es S, G, P. En ciertas realizaciones, X_3 es un enlace N-terminal que se selecciona del grupo que consiste en eK y ácido aminohexanoico (Ahx). En ciertas realizaciones, X_3 es Ahx. En ciertas realizaciones, X_3 es eK. En ciertas realizaciones, X_3 es un rompehélices tal como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, X_3 es P. En ciertas realizaciones, X_3 es G.

Como se define en general en el presente documento, X_4 es un enlace N-terminal, A, G, P o está ausente. En ciertas realizaciones, X_4 es eK o Ahx. En ciertas realizaciones, X_4 es A, G o P. En ciertas realizaciones, X_4 es G. En ciertas realizaciones, X_4 es A. En ciertas realizaciones, X_4 es P. En ciertas realizaciones, X_4 está ausente.

- 20 Como se define en general en el presente documento, X_5 es M, G, P, I, L, V, norleucina (J), sulfóxido de metionina (M(SO)) o sulfona de metionina (M(SO₂)), o está ausente. En ciertas realizaciones, X_5 es M, G, P, I, L o V. En ciertas realizaciones, X_4 está ausente y X_5 es M, G, P, I, L, V, norleucina (J), sulfóxido de metionina (M(SO)) o sulfona de metionina (M(SO₂)). En ciertas realizaciones, X_5 es L o P (es decir, una inserción entre X_5 y X_6). En ciertas realizaciones, X_5 es L.

En ciertas realizaciones, X_4 y X_5 están ausentes. En ciertas realizaciones, X_4 y X_5 están ambas presentes. En ciertas realizaciones, el péptido comprende los siguientes aminoácidos: X_4 es P y X_5 es L. En ciertas realizaciones, el péptido comprende los siguientes aminoácidos: X_4 es eK, Ahx, G o P; y X_5 es L. En ciertas realizaciones, el péptido comprende los siguientes aminoácidos: X_4 es G y X_5 es L o P. En ciertas realizaciones, el péptido comprende los siguientes aminoácidos: X_4 es G y X_5 es L. En ciertas realizaciones, el péptido comprende los siguientes aminoácidos: X_4 es A y X_5 es I. En ciertas realizaciones, el péptido comprende los siguientes aminoácidos: X_4 es A y X_5 es M. En ciertas realizaciones, el péptido no comprende X_4 y X_5 es M, G, P, I, L o V.

- 30 Como se define en general en el presente documento, X_6 es H, D, E o está ausente cuando X_4 a X_5 están ausentes. En ciertas realizaciones, X_6 es H. En ciertas realizaciones, X_6 es D. En ciertas realizaciones, X_6 es E.

Como se define en general en el presente documento, X_7 es H, D, E o está ausente cuando X_4 a X_6 están ausentes. En ciertas realizaciones, X_7 es H. En ciertas realizaciones, X_7 es D. En ciertas realizaciones, X_7 es E.

- 40 En ciertas realizaciones, el péptido no comprende X_1 a X_7 .

Como se define en general en el presente documento, X_8 es D, E o N. En ciertas realizaciones, X_8 es N. En ciertas realizaciones, X_8 es D. En ciertas realizaciones, X_8 es E.

- 45 En ciertas realizaciones, el péptido comprende los siguientes aminoácidos: X_6 es H, D o E, X_7 es H o E y X_8 es D o E. En ciertas realizaciones, X_6 es D, X_7 es H y X_8 es N. En ciertas realizaciones, el péptido comprende los siguientes aminoácidos: X_6 es H, X_7 es H y X_8 es D. En ciertas realizaciones, X_6 es H, X_7 es H y X_8 es E. En ciertas realizaciones, X_6 es H, X_7 es H y X_8 es N. En ciertas realizaciones, X_6 es D, X_7 es E y X_8 es N. En ciertas realizaciones, X_6 es H, X_7 es E y X_8 es N.

Como se define en general en el presente documento, X_9 es cualquier aminoácido. En ciertas realizaciones, X_9 es S, T, H, R y K. En determinadas realizaciones, X_9 es S o H. En ciertas realizaciones, X_9 es S o T. En ciertas realizaciones, X_9 es R o L.

- 55 Como se define en general en el presente documento, X_{10} es cualquier aminoácido. En ciertas realizaciones, X_{10} es E o D. En ciertas realizaciones, X_{10} es E. En ciertas realizaciones, X_{10} es D.

Como se define en general en el presente documento, X_{11} puede ser cualquier aminoácido o D-aminoácido del mismo, ácido 2-aminoisobutírico (B), hidroxiprolina (Hyp), P, un homólogo de prolina, G o fracción rigidizadora/rompehélices. En ciertas realizaciones, X_{11} es K. En ciertas realizaciones, X_{11} es ácido 2-aminoisobutírico (B). En ciertas realizaciones, X_{11} es una fracción rigidizadora/rompehélices. En ciertas realizaciones, X_{11} es P u homólogo de prolina. En ciertas realizaciones, X_{11} es P. En ciertas realizaciones, X_{11} es G. En ciertas realizaciones, X_{11} es dP o Hyp.

- 60 Como se define en general en el presente documento, X_{12} puede ser K, R, P o está ausente. En ciertas realizaciones, X_{12} es K, R, P o está ausente. En ciertas realizaciones, X_{12} es K, R, P o está ausente. En ciertas realizaciones, X_{12} es K, R, P o está ausente.

realizaciones, X_{12} es K. En ciertas realizaciones, X_{12} es R. En ciertas realizaciones, X_{12} es P. En ciertas realizaciones, X_{12} está ausente (*es decir*, una eliminación).

5 En ciertas realizaciones, el péptido comprende los siguientes aminoácidos: X_{11} es K y X_{12} es K. En ciertas realizaciones, el péptido comprende los siguientes aminoácidos: X_{11} es B; y X_{12} es K. En ciertas realizaciones, el péptido comprende los siguientes aminoácidos: X_{11} es P, dP o Hyp; y X_{12} es K. En ciertas realizaciones, el péptido comprende los siguientes aminoácidos: X_{11} es K, P, dP o Hyp; y X_{12} está ausente.

10 Como se define en general en el presente documento, X_{13} puede ser cualquier aminoácido o citrulina (Cit). En ciertas realizaciones, X_{13} es citrulina. En ciertas realizaciones, X_{13} es cualquier aminoácido aromático neutral. En ciertas realizaciones, X_{13} es R. En ciertas realizaciones, X_{13} es F, W o Y. En ciertas realizaciones, X_{13} es Y. En ciertas realizaciones, X_{13} es F. En ciertas realizaciones, X_{13} es W.

15 Como se define en general en el presente documento, X_{14} es K o cualquier aminoácido que forma el enlace peptídico entre X_{13} y X_{14} no escindible por proteasas o cualquier aminoácido que reduzca la carga positiva (*es decir*, aminoácidos neutros o cargados negativamente). En ciertas realizaciones, X_{14} es K. Un aminoácido que hace que los enlaces peptídicos no puedan escindirse por proteasas incluye D-aminoácidos o un aminoácido con un N-metilo en el enlace peptídico. En ciertas realizaciones, X_{14} es cualquier D-aminoácido. En ciertas realizaciones, X_{14} es un aminoácido con un N-metilo en el enlace peptídico. En ciertas realizaciones, X_{14} es cualquier aminoácido que reduce la carga positiva (*es decir*, aminoácidos neutros o cargados negativamente). En ciertas realizaciones, X_{14} es un dK. En ciertas realizaciones, X_{14} es un L, I o V. En ciertas realizaciones, X_{14} es un dL, dl o dV. En ciertas realizaciones, X_{14} es cualquier aminoácido que reduce la carga positiva (*es decir*, aminoácidos neutros o cargados negativamente). En ciertas realizaciones, X_{14} es un aminoácido neutral. En ciertas realizaciones, X_{14} es cualquier aminoácido cargado negativamente. En ciertas realizaciones, X_{14} es una cadena lateral cargada negativamente tal como D y E. En ciertas realizaciones, X_{14} es una cadena lateral cargada neutra seleccionada de A, S, V, L, I, P, F, W, M, G, T, C, Y, N y Q.

30 Como se define en general en el presente documento, X_{15} es cualquier aminoácido o beta-A. En ciertas realizaciones, X_{15} es un aminoácido polar como Q, N, H, S, T, Y, C, M o W. En ciertas realizaciones, X_{15} es un aminoácido polar tal como Q o S. En ciertas realizaciones, X_{15} es W, Y o F. En ciertas realizaciones, X_{15} es Q, S o W. En ciertas realizaciones, X_{15} es beta-A.

35 Como se define en general en el presente documento, X_{16} es A, S, T, G, Q, N, beta-A, ácido 2-aminoisobutírico (B) o está ausente (*es decir*, una eliminación). En ciertas realizaciones, X_{16} está ausente. En ciertas realizaciones, X_{16} es A, B o Q. En ciertas realizaciones, X_{16} es A. En ciertas realizaciones, X_{16} es B. En ciertas realizaciones, X_{16} es Q.

Como se define en general en el presente documento, X_{17} es I, A, L o V. En ciertas realizaciones, X_{17} es I o A. En ciertas realizaciones, X_{17} es A. En ciertas realizaciones, X_{17} es I.

40 Como se define en general en el presente documento, X_{18} es K, I o F. En ciertas realizaciones, X_{18} es K o I. En ciertas realizaciones, X_{18} es I. En ciertas realizaciones, X_{18} es K. En ciertas realizaciones, X_{18} es F. En ciertas realizaciones, X_{18} no es F.

45 Como se define en general en el presente documento, X_{19} es cualquier aminoácido hidrofóbico, un D-aminoácido del mismo o cualquier aminoácido que forme el enlace peptídico entre X_{18} y X_{19} no escindible por una proteasa, o ausente. En ciertas realizaciones, X_{19} es cualquier aminoácido que forma el enlace peptídico entre X_{18} y X_{19} no escindible por una proteasa. En ciertas realizaciones, X_{19} es G, P, A, I, L, V, F o D-aminoácidos de los mismos. En ciertas realizaciones, X_{19} es L, I, V, dL, dl o dV.

50 Como se define en general en el presente documento, X_{20} está en el lado C-terminal de X_{19} y es un aminoácido hidrofóbico, un D-aminoácido D del mismo, cualquier aminoácido que forma el enlace peptídico entre X_{19} y X_{20} no escindible por una proteasa o ausente. En ciertas realizaciones, X_{20} es cualquier aminoácido que forma el enlace peptídico entre X_{19} y X_{20} no escindible por una proteasa. En ciertas realizaciones, X_{20} es G, P, A, I, L, V, F o D-aminoácidos de los mismos. En ciertas realizaciones, X_{20} es L, I, V, dL, dl o dV.

55 Cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores realizaciones y realizaciones reivindicadas citadas para aminoácidos en las posiciones X_1 - X_{20} son aplicables a los aminoácidos correspondientes a las posiciones 280 a 289 de la secuencia PAR2 humana y viceversa.

60 El PAR2 de tipo salvaje al que se hace referencia en el presente documento puede proceder de cualquier fuente. En ciertas realizaciones, el receptor 2 activado por proteasa de tipo salvaje (PAR2) proviene de primates o roedores. En ciertas realizaciones, el PAR2 de tipo salvaje es de mono. En ciertas realizaciones, el PAR2 de tipo salvaje proviene de ratón o rata. En ciertas realizaciones, el PAR2 de tipo salvaje es de ser humano.

65 En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 1- 68 y 70. La tabla 1 enumera las secuencias peptídicas a modo de ejemplo. Las posiciones X_1 a X_{20} corresponden a las

posiciones 270 a 289 de la secuencia PAR2 humana. Los aminoácidos que se encuentran en las posiciones 274-287 del PAR2 humano de tipo salvaje se muestran como X₅ a X₁₈ de la SEQ ID NO: 41, que se proporciona en la tabla 1. Como se usan en el presente documento, eK es lisina épsilon, Ahx es ácido aminohexanoico, B ácido 2-aminoisobutírico, Hyp es hidroxiprolina, Cit es citrulina, βA es beta-alanina y J es norleucina. Los D-aminoácidos se indican con una d minúscula delante de la abreviatura de una letra (por ejemplo, dK, dI, dP). Un guión (-) indica una eliminación.

5

Tabla 1.

Posición correspondiente en PAR2 humano	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289
SEQ ID NO	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂	X ₁₃	X ₁₄	X ₁₅	X ₁₆	X ₁₇	X ₁₈	X ₁₉	X ₂₀
1					G	H	E	N	S	E	K	K	R	K	Q	A	I	K		
2					G	D	H	N	S	E	K	K	R	K	Q	A	I	K		
3								D	S	E	K	K	R	K	Q	A	I	K	L	I
4	R	S	S	A	I	D	E	N	S	E	K	K	R	K	S	A	I	K		
5				A	I	D	E	N	S	E	K	K	F	K	S	A	I	K	L	
6				A	I	H	H	D	S	E	P	K	R	K	S	A	I	K	L	
7				A	I	H	H	D	S	E	dP	K	R	K	S	A	I	K	L	
8				A	I	H	H	D	S	E	dP	-	R	K	S	A	A	K	L	
9				G	L	H	H	D	S	E	P	K	R	K	S	A	I	K	L	dI
10				G	L	H	H	D	S	E	P	K	R	dK	S	A	I	K	dV	
11				P	L	H	H	D	S	E	P	K	R	dK	S	A	I	K	dL	
12			eK	G	L	H	H	D	S	E	P	K	R	dK	S	A	I	K	L	dI
13			eK	G	L	D	E	N	S	E	K	K	F	dK	S	A	I	K	L	dV
14				eK	L	D	E	N	S	E	K	K	F	dK	S	A	I	K	L	dV
15				G	L	H	H	D	S	E	P	K	R	dK	S	B	I	K	dV	
16				G	L	H	H	D	S	E	P	K	R	dK	βA	-	I	K	dV	
17				Ahx	L	H	H	D	S	E	P	K	R	dK	S	A	I	K	dV	
18				G	L	H	H	D	S	E	P	K	R	dK	S	B	I	K	L	dV
19			eK	G	L	D	E	N	S	E	K	K	F	dK	S	A	I	K	L	
20			eK	A	I	D	E	N	S	E	K	K	F	K	S	A	I	K	L	
21				Ahx	L	H	H	D	S	E	P	K	R	dK	S	B	I	K	dV	
22				G	L	H	H	D	S	E	P	K	R	K	S	A	I	K	L	dV
23				eK	L	H	H	D	S	E	P	K	R	K	S	A	I	K	L	dV
24					L	H	H	D	S	E	P	K	R	K	S	A	I	K	L	dV
25				A	M	D	E	N	S	E	K	K	Y	K	S	A	I	K	L	
26				A	M	D	E	N	S	E	K	K	Cit	K	S	A	I	K	L	
27				A	M	D	E	N	S	E	P	K	R	K	S	A	I	K	L	
28				A	M	D	E	N	S	E	Hyp	K	R	K	S	A	I	K	L	
29				G	L	H	H	D	S	E	P	K	R	K	S	A	I	K	L	I
30				G	L	D	E	N	S	E	P	K	R	K	S	A	I	K	L	I
31					G	D	E	N	H	E	K	K	R	K	Q	A	I	K		
32				P	G	D	E	N	S	E	K	P	K	R	K	Q	A	I	K	
33				G	P	D	E	N	S	E	K	K	P	R	K	Q	A	I	K	
34					G	D	E	N	S	E	K	K	Cit	K	Q	A	I	K		
35					G	D	E	N	S	E	K	K	R	K	S	A	I	K	dA	
36					G	D	E	N	S	E	K	K	R	K	Q	A	I	K	L	
37					G	D	E	N	S	E	K	K	R	K	Q	A	I	K	L	I
38					G	D	E	N	S	E	K	K	R	K	Q	A	I	K		
39					G	D	E	N	S	E	K	R	W	L	W	A	I	K		
40					G	D	E	N	S	E	K	K	R	K	W	A	I	K		
41					M	D	E	N	S	E	K	K	R	K	R	A	I	K		

(continuación)

Posición correspondiente en PAR2 humano																				
	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289
SEQ ID NO	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀	X ₁₁	X ₁₂	X ₁₃	X ₁₄	X ₁₅	X ₁₆	X ₁₇	X ₁₈	X ₁₉	X ₂₀
70	R	S	S	A	M	D	E	N	S	E	K	K	R	K	S	A	I	K		

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia que es al menos aproximadamente en 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % homóloga a cualquiera de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1- 68 y 70. En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia que es de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente un 95 % a aproximadamente un 99 % homóloga con cualquiera de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1-68 y 70.

En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 13 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 15 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 13-25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 13-20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 13-18 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-18 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 16-18 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 aminoácidos de longitud.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos un aminoácido no natural. En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos uno o dos aminoácidos no naturales. En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos un D-aminoácido. En ciertas realizaciones, el péptido comprende uno o dos D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende 1-5 D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende 1-10 D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende todos los D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende tiene al menos 2000 Da de peso molecular.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia que es al menos aproximadamente en 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % idéntica a cualquiera de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1- 68 y 70. En ciertas realizaciones, el péptido comprende una secuencia que es de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 99 %, aproximadamente un 95 % a aproximadamente un 99 % idéntica a cualquiera de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1-68 y 70.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1-68 y 70 con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 cambios de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones, eliminaciones y/o adiciones de aminoácidos). En ciertas realizaciones, el cambio de aminoácido es una sustitución de aminoácidos en la que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aminoácidos se mutan a otro aminoácido. En ciertas realizaciones, el cambio de aminoácido es una adición o eliminación, donde la adición o eliminación comprende añadir o eliminar hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 residuos en el punto de mutación en la secuencia de tipo salvaje. Los residuos que se añaden o eliminan pueden ser residuos consecutivos o no consecutivos.

En otro aspecto, los péptidos comprenden un fragmento mutado de un PAR2 de tipo salvaje, en donde el péptido comparte, en secuencia, al menos dos secciones de al menos dos residuos de aminoácidos contiguos con la secuencia de PAR2 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, los al menos dos residuos de aminoácidos contiguos se encuentran en posiciones de aminoácidos del PAR2 de tipo salvaje que corresponden a las posiciones de aminoácidos 270-290 de una secuencia de PAR2 humana, en donde al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 está en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288 y/o 289 de la secuencia de PAR2 humana. También se contemplan secciones adicionales de al menos dos aminoácidos contiguos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende 3 secciones de al menos 2 aminoácidos contiguos; una sección de al menos 2 y al menos 3 aminoácidos contiguos; 2 secciones de al menos 3 aminoácidos contiguos; 3 secciones de al menos 3 aminoácidos contiguos; 2 secciones de al menos 3 aminoácidos contiguos y una sección de al menos 2 aminoácidos contiguos; una sección de al menos 3 aminoácidos contiguos y una sección de al menos 4 aminoácidos contiguos; una sección de al menos 3 aminoácidos contiguos, una sección de al menos 4 aminoácidos contiguos y una sección de al menos 2 aminoácidos contiguos; 2 secciones de al menos 4 aminoácidos contiguos; o una sección de al menos 4

- aminoácidos contiguos y una sección de al menos 6 aminoácidos contiguos con la secuencia de PAR2 de tipo salvaje. Las secciones de aminoácidos contiguos están separadas por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 residuos de aminoácidos. En ciertas realizaciones, los residuos de aminoácidos que separan secciones contiguas de aminoácidos son los mismos que los residuos encontrados en la(s) posición(es) correspondiente(s) de secuencia de una secuencia de PAR2 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, los residuos de aminoácidos que separan secciones contiguas de aminoácidos son diferentes de los residuos encontrados en la(s) posición(es) correspondiente(s) de secuencia de una secuencia de PAR2 de tipo salvaje.
- En ciertas realizaciones, el péptido comprende un fragmento mutado de un receptor 2 activado por proteasa de tipo salvaje (PAR2), en donde el péptido comparte, en secuencia, al menos tres residuos de aminoácidos contiguos con los aminoácidos del PAR2 de tipo salvaje en posiciones correspondientes a las posiciones 270-290 de una secuencia de PAR2 humana, en el que al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 está en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 282 de la secuencia de PAR2 humana.
- En ciertas realizaciones, el péptido comprende un fragmento mutado de un receptor 2 activado por proteasa de tipo salvaje (PAR2), en donde el péptido comparte, en secuencia, al menos tres residuos de aminoácidos contiguos con los aminoácidos del PAR2 de tipo salvaje en posiciones correspondientes a las posiciones 270-290 de una secuencia de PAR2 humana, en el que al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 está en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 280 de la secuencia de PAR2 humana.
- En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en una posición de aminoácido está en la posición de aminoácido correspondiente a la posición 280 o 282 de la secuencia de PAR2 humana pero no en ambas posiciones 280 o 282. En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en una posición de aminoácido está en las posiciones de aminoácido correspondientes a las posiciones 280 y 282 de la secuencia de PAR2 humana.
- En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 está en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 273 de la secuencia de PAR2 humana.
- En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 está en la(s) posición(es) de aminoácidos correspondientes a la posición 275, 276 y/o 277 de la secuencia de PAR2 humana.
- En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 está en la(s) posición(es) de aminoácidos correspondientes a la posición 273, 274, 282 y/o 284 de la secuencia de PAR2 humana.
- En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 está en la(s) posición(es) de aminoácidos correspondientes a la posición 274, 275, 276, 277 y/o 284 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende además una mutación en una posición de aminoácido correspondiente a la posición 280 de la secuencia PAR2 humana.
- En ciertas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende además una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 289 de la secuencia PAR2 humana.
- En ciertas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende además una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 288 de la secuencia PAR2 humana.
- En ciertas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende además una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 283 de la secuencia PAR2 humana.
- En ciertas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende además una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 285 de la secuencia PAR2 humana.
- En ciertas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende además una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 282 de la secuencia PAR2 humana.
- En ciertas realizaciones, el fragmento mutado de PAR2 se refiere a la secuencia de PAR2 con aminoácidos correspondientes a las posiciones 270-290 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 en posiciones correspondientes a la posición 273, 274, 275, 276 y/o 277 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 en posiciones correspondientes a la posición 274, 284 o 287 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende la secuencia AIHHD (SEQ ID NO: 76) en las posiciones correspondientes a las posiciones 273-277 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende la secuencia AIDEN (SEQ ID NO: 77) en las posiciones correspondientes a las posiciones 273-277 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende la secuencia GLHHD (SEQ ID NO: 78) en las posiciones correspondientes a las posiciones 273-277 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende la secuencia GLDEN (SEQ ID NO: 79) en las posiciones correspondientes a las

posiciones 273-277 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, los péptidos descritos en el presente documento comprenden al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 en la posición correspondiente a las posiciones 273, 274, 282 y/o 284 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, los péptidos descritos en el presente documento comprenden al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 en la posición correspondiente a las posiciones 274, 275, 276, 277 y/o 284 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 en la posición correspondiente a las posiciones 275, 276 y/o 277 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 en la posición correspondiente a la posición 287 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 en la posición correspondiente a la posición 287 y una mutación en la posición correspondiente a la posición 274 o la posición 284 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende además una mutación en la posición correspondiente a las posiciones 289 de la secuencia PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende además una mutación en la posición correspondiente a las posiciones 280 de la secuencia PAR2 humana.

En ciertas realizaciones, las secciones de residuos de aminoácidos contiguos de los péptidos descritos se encuentran en el tercer bucle intracelular (i3), la quinta hélice transmembrana (TM5) y/o la sexta hélice transmembrana (TM6) del PAR2. En ciertas realizaciones, las secciones de residuos de aminoácidos contiguos de los péptidos descritos están ubicadas en posiciones del PAR2 de tipo salvaje que corresponden a residuos de aminoácidos dentro de las posiciones 270-290 de una secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comparte, en secuencia, tres o más residuos de aminoácidos contiguos con el bucle i3 del PAR2 humano de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido comparte, en secuencia, cuatro o más residuos de aminoácidos contiguos, cinco o más residuos de aminoácidos contiguos o seis o más residuos de aminoácidos contiguos con el bucle i3 del PAR2 humano de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido comparte, en secuencia, tres o más residuos de aminoácidos contiguos con el TM6 del PAR2 humano de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido comparte, en secuencia, cuatro o más residuos de aminoácidos contiguos, cinco o más residuos de aminoácidos contiguos con el TM6 del PAR2 humano de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido comparte, en secuencia, dos o más residuos de aminoácidos contiguos con el TM5 del PAR2 humano de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido comparte, en secuencia, tres o más residuos de aminoácidos contiguos, cuatro o más residuos de aminoácidos contiguos, cinco o más residuos de aminoácidos contiguos o seis o más residuos de aminoácidos contiguos con el TM5 del PAR2 humano de tipo salvaje.

En ciertas realizaciones, el péptido comparte, en secuencia, al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 residuos de aminoácidos contiguos con una secuencia de PAR2 humana.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende de 2-15 mutaciones en comparación con el fragmento de PAR2 de tipo salvaje del que deriva el péptido. En ciertas realizaciones, el péptido tiene de 2-10 mutaciones en comparación con el fragmento de PAR2 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido tiene de 5-10 mutaciones en comparación con el fragmento de PAR2 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 5 mutaciones en comparación con el fragmento de PAR2 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 6 mutaciones en comparación con el fragmento de PAR2 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 7 mutaciones en comparación con el fragmento de PAR2 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 8 mutaciones en comparación con el fragmento de PAR2 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 9 mutaciones en comparación con el fragmento de PAR2 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 10 mutaciones en comparación con el fragmento de PAR2 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 11 mutaciones en comparación con el fragmento de PAR2 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 12 mutaciones en comparación con el fragmento de PAR2 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido tiene de 6-12 mutaciones en comparación con el fragmento de PAR2 de tipo salvaje.

En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden S y E en las posiciones del péptido correspondientes a las posiciones 278 y 279 de la secuencia de PAR2 humana, respectivamente. En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden H y E en las posiciones del péptido correspondientes a las posiciones 278 y 279 de la secuencia de PAR2 humana, respectivamente. En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden K en la posición del péptido correspondiente a las posiciones 287 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden S y E en las posiciones del péptido correspondientes a las posiciones 278 y 279 de la secuencia de PAR2 humana, respectivamente, y una K en la posición del péptido correspondiente a las posiciones 287 de la secuencia de PAR2 humana.

En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 273 de la secuencia de PAR2 humana es A, G, P o un enlace N-terminal. Como se usa en el presente documento, un enlace N-terminal incluye, pero sin limitación, eK, ácido aminohexanoico (Ahx), prolina y glicina. En ciertas realizaciones, el péptido no incluye un aminoácido que corresponde a la posición 273 cuando el residuo inicial en el extremo N de los péptidos es el aminoácido correspondiente a la posición 274 de la secuencia de PAR2 humana.

En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 274 de la secuencia de PAR2 humana es M, G, P, I, L, norleucina (J), sulfóxido de metionina (M(SO)) o sulfona de metionina (M(SO₂)). En ciertas realizaciones, el péptido no incluye un aminoácido que corresponde a la posición 273 y 274 cuando el residuo inicial en el extremo N del péptido es el aminoácido correspondiente a la posición 275 de la secuencia de PAR2 humana.

En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 275 de la secuencia de PAR2 humana es D, E, H. En ciertas realizaciones, el péptido no comprende un aminoácido que corresponde a las posiciones 273, 274 y 275 cuando el residuo inicial en el extremo N del péptido es el aminoácido correspondiente a la posición 276 de la secuencia de PAR2 humana.

En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 276 de la secuencia de PAR2 humana es D, E, H. En ciertas realizaciones, el extremo N del péptido es un aminoácido correspondiente a la posición 277. En ciertas realizaciones, el péptido no comprende un aminoácido que corresponde a las posiciones 273, 274, 275 y 276 cuando el residuo inicial en el extremo N de los péptidos es el aminoácido correspondiente a la posición 277 de la secuencia de PAR2 humana.

En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 277 de la secuencia de PAR2 humana es N, D o E.

En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 278 de la secuencia de PAR2 humana es cualquier aminoácido. En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 278 de la secuencia de PAR2 humana es S, T, H, R y K.

En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 279 de la secuencia de PAR2 humana es cualquier aminoácido. En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 279 de la secuencia de PAR2 humana es N, D o E.

En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 280 de la secuencia de PAR2 humana es cualquier aminoácido o D-aminoácido del mismo. En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 280 de la secuencia de PAR2 humana es K, P, dP, ácido 2-aminoisobutírico (B), hidroxiprolina (Hyp), un homólogo de prolina, G o fracción rigidizadora/rompehélices.

En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 282 de la secuencia de PAR2 humana es cualquier aminoácido o citrulina (Cit). En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 282 de la secuencia de PAR2 humana es R, F, W, Y o citrulina (Cit).

En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 284 de la secuencia de PAR2 humana es cualquier aminoácido o beta-alanina (beta-A; β -A). En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 284 de la secuencia de PAR2 humana es Q, S o beta-alanina (beta-A; β -A).

En ciertas realizaciones, la al menos una mutación en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 289 de la secuencia de PAR2 humana es I, V, L, A o un D-aminoácido del mismo.

En ciertas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende al menos una mutación en dicho fragmento mutado de PAR2 en la posición correspondiente a las posiciones 275, 276 y/o 277 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende la secuencia HHD correspondiente a las posiciones 275-277 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende H en las posiciones correspondientes a las posiciones 275 y 276 de la secuencia PAR2 humana y un aminoácido cargado negativamente (por ejemplo, N, D, E) en la posición correspondiente a la posición 277 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende la secuencia DEN en posiciones correspondientes a las posiciones 275-277 de la secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende EN en las posiciones correspondientes a las posiciones 276 y 277 y D o H en la posición correspondiente a la posición 275 de la secuencia de PAR2 humana. En algunas realizaciones de algunas de las realizaciones, el péptido comprende además SE en posiciones correspondientes a 278 (es decir, X₉ de SEQ ID NO: 42) y 279 (es decir, X₁₀ de SEQ ID NO: 42) de la secuencia de PAR2 humana.

En ciertas realizaciones, el péptido no comprende una mutación de K a F en la posición correspondiente a la posición 287 (es decir, X₁₈ de SEQ ID NO: 42) de la secuencia de PAR2 humana de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido no comprende una mutación de K a A en la posición correspondiente a la posición 287 del PAR2 humano de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido no comprende una mutación de M a A en la posición correspondiente a la posición 274 (es decir, X₅ de SEQ ID NO: 42) de la secuencia de PAR2 humana de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido no comprende una mutación de M a G en la posición

correspondiente a la posición 274 del PAR2 humano de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido no comprende una mutación de R a S en la posición correspondiente a la posición 284 (*es decir*, X₁₅ de SEQ ID NO: 42) de la secuencia de PAR2 humana de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido no comprende una mutación de R a Q en la posición correspondiente a la posición 284 del PAR2 humano de tipo salvaje.

Como se describe en el presente documento, el péptido comprende adiciones, eliminaciones o sustituciones de aminoácidos en comparación con el correspondiente PAR2 de tipo salvaje. En ciertas realizaciones, el péptido comprende una eliminación en la posición correspondiente a la posición 281 (*es decir*, X₁₂ de SEQ ID NO: 42) de una secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende una eliminación en la posición correspondiente a la posición 285 (*es decir*, X₁₆ de SEQ ID NO: 42) de una secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende una sustitución o eliminación de una metionina (M) con otro residuo en la posición correspondiente a la posición 274 de una secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende una sustitución o eliminación de una arginina (R) con otro residuo en la posición correspondiente a la posición 284 de una secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende una sustitución de una arginina (R) por otro residuo con una cadena lateral más corta en la posición correspondiente a la posición 284 de una secuencia de PAR2 humana. En ciertas realizaciones, el péptido comprende una sustitución o eliminación de una lisina (K) en la posición correspondiente a la posición 287 de una secuencia de PAR2 humana.

En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X₅ y X₁₅, en donde X₅ es M, G, P, I, L, norleucina (J), M(SO), M(SO₂) y donde el péptido tiene al menos 15 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, comprendiendo los péptidos una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X₅ y X₁₅, en donde X₅ es M, G, P, I, L, norleucina (J), M(SO), M(SO₂), donde X₁₅ es S o Q y donde el péptido tiene al menos 15 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-18 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 16-18 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos un aminoácido no natural. En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos uno o dos aminoácidos no naturales. En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos un D-aminoácido. En ciertas realizaciones, el péptido comprende uno o dos D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende 1-5 D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende 1-10 D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende todos los D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende tiene al menos 2000 Da de peso molecular. En ciertas realizaciones, el péptido exhibe al menos un 70 % o al menos un 80 % de inhibición de PAR2 según lo evaluado mediante flujo de calcio usando 10 μ M del péptido y 8 μ M de agonista SLIGRL (SEQ ID NO: 73) en las células. En ciertas realizaciones, el péptido exhibe al menos un 40 % o al menos un 50 % de inhibición de PAR2 según lo evaluado mediante flujo de calcio usando 3 μ M del péptido y 8 μ M de agonista SLIGRL (SEQ ID NO: 73) en las células.

En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X₅ y X₁₅, y además comprende un aminoácido adicional en la posición X₄ y X₁₉. En ciertas realizaciones, comprendiendo los péptidos una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X₅ y X₁₅, y además comprende un aminoácido adicional en la posición X₄, X₁₉ y X₂₀. En ciertas realizaciones, la posición del aminoácido adicional en X₄ es A. En ciertas realizaciones, la posición del aminoácido adicional en X₄ es un enlace N-terminal seleccionado del grupo que consiste en eK, ácido aminohexanoico (Ahx), prolina o glicina. En ciertas realizaciones, la posición del aminoácido adicional en X₄ es eK. En ciertas realizaciones, la posición del aminoácido adicional en X₄ es Ahx. En ciertas realizaciones, la posición del aminoácido adicional en X₄ es prolina. En ciertas realizaciones, la posición del aminoácido adicional en X₄ es glicina. En ciertas realizaciones, la posición del aminoácido adicional en X₁₉ es un aminoácido hidrofóbico, un aminoácido D del mismo o está ausente. En ciertas realizaciones, la posición del aminoácido adicional en X₁₉ es un aminoácido hidrofóbico. En ciertas realizaciones, la posición del aminoácido adicional en X₁₉ es A, I, L, F, V, P o G. En ciertas realizaciones, la posición del aminoácido adicional en X₁₉ es L. En ciertas realizaciones, la posición del aminoácido adicional en X₁₉ es un D-aminoácido de aminoácido hidrofóbico. En ciertas realizaciones, la posición del aminoácido adicional en X₁₉ es un D-aminoácido de L. En ciertas realizaciones, la posición del aminoácido adicional en X₁₉ es un D-aminoácido de V. Realizaciones de X₁₉ son aplicables a X₂₀. En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X₅ y X₁₅, y además comprende un aminoácido adicional en la posición X₄ y X₁₉, donde X₄ es G y X₁₉ es un aminoácido hidrofóbico o un D-aminoácido del mismo. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-18 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 16-18 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos un aminoácido no natural. En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos uno o dos aminoácidos no naturales. En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos

un D-aminoácido. En ciertas realizaciones, el péptido comprende uno o dos D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende 1-5 D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende 1-10 D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende todos los D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 2000 Da de peso molecular. En ciertas realizaciones, el péptido presenta al menos un 70 % o al menos un 80 % de inhibición de PAR2 según lo evaluado mediante flujo de calcio usando 10 μ M del péptido.

En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X_5 y X_{15} , y al menos una mutación seleccionada de: E o H en X_6 ; D o H en X_7 ; y D o E en X_8 . En ciertas realizaciones, comprendiendo los péptidos una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X_5 y X_{15} , y al menos una mutación seleccionada de: H en X_6 ; H en X_7 ; y D en X_8 . En ciertas realizaciones, los péptidos anteriores comprenden H en X_6 ; H en X_7 ; y D en X_8 . En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-18 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 16-18 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos un aminoácido no natural. En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos uno o dos aminoácidos no naturales. En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos un D-aminoácido. En ciertas realizaciones, el péptido comprende uno o dos D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende 1-5 D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende 1-10 D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende todos los D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 2000 Da de peso molecular. En ciertas realizaciones, el péptido presenta al menos un 70 % o al menos un 80 % de inhibición de PAR2 según lo evaluado mediante flujo de calcio usando 10 μ M del péptido.

En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X_5 y X_{15} , y un D-aminoácido en X_{14} . En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X_5 y X_{15} , y un aminoácido adicional en X_{19} , en donde X_{19} es un D-aminoácido. En ciertas realizaciones, comprendiendo los péptidos una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X_5 y X_{15} , y aminoácidos adicionales en X_{19} y X_{20} , siendo X_{20} un aminoácido hidrofóbico o un aminoácido D. En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X_5 y X_{15} , y aminoácidos adicionales en X_{19} , en donde X_{14} y X_{19} son aminoácidos D. En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende una mutación en las posiciones X_5 y X_{15} , y aminoácidos adicionales en X_{19} y X_{20} , en donde X_{14} y X_{20} son aminoácidos D.

En ciertas realizaciones, los péptidos comprenden una secuencia de SEQ ID NO: 41, en donde la secuencia de aminoácidos comprende mutaciones en las posiciones X_5 y X_{15} y en donde el péptido tiene al menos 15 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, los péptidos anteriores tienen al menos 20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, los péptidos anteriores tienen al menos 2000 Da de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido anterior muestra al menos un 70 % o al menos un 80 % de inhibición de PAR2 según lo evaluado mediante flujo de calcio usando 10 μ M del péptido y 8 μ M de agonista SLIGRL (SEQ ID NO: 73) en las células. En ciertas realizaciones, el péptido anterior muestra al menos un 40 % o al menos un 50 % de inhibición de PAR2 según lo evaluado mediante flujo de calcio usando 3 μ M del péptido y 8 μ M de agonista SLIGRL (SEQ ID NO: 73) en las células.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos un D-aminoácido. En ciertas realizaciones, el péptido anterior comprende uno o dos D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende además una mutación en la posición X_{13} . Realizaciones para X_{13} se describen en el presente documento. En ciertas realizaciones, el péptido comprende además una mutación en la posición X_{11} . En el presente documento se describen realizaciones para X_{11} . En ciertas realizaciones, los péptidos anteriores comprenden una mutación en X_{11} o X_{13} pero no en ambas posiciones.

En ciertas realizaciones, el péptido comprende una fracción hidrofóbica. En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos dos residuos hidrofóbicos. En ciertas realizaciones, el péptido comprende al menos tres residuos hidrofóbicos. La fracción hidrofóbica puede estar unido al extremo N, al extremo C y/o a un residuo de aminoácido entre el extremo N y C. La fracción hidrofóbica permite que el péptido atraviese la membrana celular. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica se produce de forma natural. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica se produce de forma no natural. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica comprende una fracción lipídica, fracción acilo, fracción esteroide o una fracción de aminoácido. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica comprende un resto lipídico, un colesterol, un esteroide, una esfingosina, una ceramida, una octilglicina, una 2-ciclohexilalanina, benzilfenilalanina o un grupo acilo C1 o C2. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica comprende una fracción lipídica. En ciertas realizaciones, la fracción esteroide es ácido desoxicólico, ácido litocólico o sus sales. Se puede acoplar una fracción esteroide a un grupo amino libre en los péptidos, tal como uno en el extremo N o en una cadena lateral de un aminoácido.

La fracción lipídica puede ser un ácido graso de cadena lineal. En ciertas realizaciones, la fracción lipídica se selecciona del grupo que consiste en: capriloilo (C₈); nonanoilo (C₉); caprilo (C₁₀); undecanoilo (C₁₁); lauroilo (C₁₂); tridecanoilo (C₁₃); miristoilo (C₁₄); pentadecanoilo (C₁₅); palmitoilo (C₁₆); fitanoilo (C₁₆ sustituido con metilo); heptadecanoilo (C₁₇); estearoilo (C₁₈); nonadecanoilo (C₁₉); araquidoilo (C₂₀); heneicosanoilo (C₂₁); behenoilo (C₂₂); tricusanoilo (C₂₃); y lignoceroilo (C₂₄). En ciertas realizaciones, la fracción lipídica es miristoilo (C₁₄), pentadecanoilo (C₁₅) o palmitoilo (C₁₆). En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica es palmitoilo.

La fracción hidrofóbica puede estar unida al péptido a través de enlaces de amida, enlaces de éster, enlaces de éter, enlaces carbono-carbono, enlaces carbono-nitrógeno, enlaces carbono-oxígeno o enlaces azufre-azufre. La fracción hidrofóbica se puede unir al péptido usando grupos en el péptido, tales como, pero sin limitación, sulfhidrilos, aminas, alcoholes y grupos fenólicos. En el estado de la técnica se conocen otros grupos peptídicos y tipos de enlaces útiles para unir la fracción hidrofóbica. Otras fracciones hidrofóbicas que penetran en las células y/o se fijan a la membrana incluyen colesterol, fosfolípidos, esteroides, esfingosina, ceramida, octil-glicina, 2-ciclohexilalanina, benzoilfenilalanina, grupos acilo C₁ o C₂ o ácidos grasos C₃-C₈.

En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica puede estar unida al extremo N, extremo C, ambos extremos N-terminal y C-terminal del péptido, o a un residuo interior del péptido (es decir, un aminoácido entre el aminoácido C-terminal y el aminoácido N-terminal).

En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica está unida al extremo N del péptido. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica está unida al extremo C del péptido. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica está unida a un residuo interior del péptido que no está situado en el extremo N ni en el extremo C. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica está unida a un residuo que está dentro de los 3 residuos del extremo N. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica está unida a un residuo que está dentro de los 5 residuos del extremo N. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica está unida a un residuo que está dentro de los 8 residuos del extremo N. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica está unida a un residuo que está dentro de los 3 residuos del extremo C. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica está unida a un residuo que está dentro de los 5 residuos del extremo C. En ciertas realizaciones, la fracción hidrofóbica está unida a un residuo que está dentro de los 8 residuos del extremo C. Las ubicaciones peptídicas anteriores de la fracción hidrofóbica son aplicables a cualquiera de los péptidos y diversas realizaciones descritas en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el péptido tiene aproximadamente de 10-30 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene aproximadamente de 10-20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene aproximadamente de 10-15 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 13 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 15 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene al menos 25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 13-25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 13-20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 13-18 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-25 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-20 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15-18 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 16-18 aminoácidos de longitud. En ciertas realizaciones, el péptido tiene 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 aminoácidos de longitud. Las longitudes de péptidos anteriores son aplicables a cualquiera de los péptidos y diversas realizaciones descritas en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el péptido que comprende una fracción hidrofóbica tiene un intervalo de peso molecular de aproximadamente 1500 Da a aproximadamente 2500 Da. En ciertas realizaciones, el péptido que comprende una fracción hidrofóbica tiene un intervalo de peso molecular de aproximadamente 1700 Da a aproximadamente 2300 Da. En ciertas realizaciones, el péptido que comprende una fracción hidrofóbica tiene un intervalo de peso molecular de aproximadamente 2000 Da a aproximadamente 2300 Da. Los intervalos de peso molecular anteriores son aplicables a cualquiera de los péptidos y diversas realizaciones descritas en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el péptido tiene una solubilidad de hasta aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL o aproximadamente 120 mg/mL en solución acuosa.

Los péptidos descritos en el presente documento pueden comprender L-aminoácidos, D-aminoácidos o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, todos los residuos del péptido son L-aminoácidos. En ciertas realizaciones, todos los residuos del péptido son D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, los residuos del péptido son una combinación de L-aminoácidos y D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, los péptidos contienen de 1 a 5 residuos que son D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, al menos el 5 % de la secuencia peptídica comprende D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, al menos el 10 % de la secuencia peptídica comprende D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, al menos el 20 % de la secuencia peptídica comprende D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, como máximo el 15 % de la secuencia peptídica comprende D-aminoácidos. En ciertas realizaciones,

como máximo el 20 % de la secuencia peptídica comprende D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, como máximo el 50 % de la secuencia peptídica comprende D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, como máximo el 60 % de la secuencia peptídica comprende D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, como máximo el 80 % de la secuencia peptídica comprende D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, como máximo el 90 % de la secuencia peptídica comprende D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, aproximadamente entre 5-15 % de la secuencia peptídica comprende D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, aproximadamente entre 5-20 % de la secuencia peptídica comprende D-aminoácidos. En ciertas realizaciones, aproximadamente entre 5-50 % de la secuencia peptídica comprende D-aminoácidos.

En ciertas realizaciones, el péptido es un antagonista de PAR2. En ciertas realizaciones, el péptido exhibe al menos 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de inhibición de PAR2. En ciertas realizaciones, el péptido muestra al menos un 70 % de inhibición de PAR2. En ciertas realizaciones, el péptido muestra al menos un 80 % de inhibición de PAR2. Se conocen varios procedimientos para medir la actividad antagonista. Por ejemplo, la actividad antagonista se puede medir con experimentos de flujo de calcio usando, *por ejemplo*, 3 μ M o 10 μ M del péptido. Una reducción de la señal máxima de calcio o de la pendiente del influjo de calcio indica actividad antagonista.

En ciertas realizaciones, los péptidos exhiben un efecto antagonista sustancial y ningún efecto agonista sustancial. En ciertas realizaciones, los péptidos exhiben una actividad agonista inferior a aproximadamente el 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %.

Procedimiento de uso y tratamiento

PAR2, un receptor de superficie celular para proteasas tipo tripsina, se expresa ampliamente en células inflamatorias, células mesenquimales (por ejemplo, fibroblastos, miofibroblastos, células de músculo liso), células estromales, endotelio, hepatocitos, células estrelladas, queratinocitos, células pancreáticas, células nerviosas, células cardíacas y epitelios, incluidos pulmonares, intestinales y hepatobiliares. PAR2 desempeña un papel clave en una serie de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas de la piel, articulaciones, pulmones, cerebro, tracto gastrointestinal, hígado y sistemas vasculares, y se ha implicado en la progresión de enfermedades del hígado, pulmón, riñón y otras fibrióticas, dermatitis atópica, afecciones de dolor crónico y agudo, picazón e hipertensión arterial pulmonar.

Además de sus funciones bien reconocidas en la biología vascular, los PAR han sido propuestos también para participar de la regulación de supervivencia, apoptosis y crecimiento tumoral (por ejemplo, Yang et al., Cancer Res 2009, 69:6223-31). PAR2 es importante en la biología de las células tumorales en el melanoma (Tellez C, et al., Oncogene 2003, 22:3130-37) y en el carcinoma hepatocelular y en los procesos invasivos y metastásicos de cáncer de mama, ovario, colon y páncreas.

PAR2 media una serie de vías (pato)fisiológicas implicadas en la inflamación aguda y crónica, artritis, reacciones alérgicas, septicemia, dolor inflamatorio, así como invasión y metástasis de células cancerosas. Las vías pleiotrópicas activadas por PAR2 incluyen la movilización de calcio, producción dependiente de fosfolipasa C- β de fosfatos de inositol y diacilglicerol, activación de Rho y Rac, MAPK y señalización de beta-arrestina y transcripción de genes (Ossovskaia et al., 2004, anteriormente citado).

Como sensor de proteasas en la superficie celular, PAR2 dota a la célula de la capacidad de responder o sobrerresponder al microambiente proteolítico que cambia rápidamente y que se produce durante la inflamación. Los ratones con deficiencia de PAR2 exhiben una infiltración granulocítica y un daño tisular reducidos y una supresión de las citocinas inflamatorias en modelos de inflamación intestinal, autoinmunidad y encefalomiélitis (Noorbakhsh, et al., J Exp Med 2006, 203:425-35; Cenac et al., Am J Pathol 2002, 161:1903-15). También se observó una reducción de la lesión por isquemia/reperfusión cardíaca en ratones con deficiencia de PAR2, que se correlacionó con una disminución de los mediadores inflamatorios (Antoniak et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010, 30: 2136-42). Por el contrario, la sobreestimulación de PAR2 puede provocar edema severo, infiltración de granulocitos, aumento de la permeabilidad del tejido, daño tisular e hipotensión (Vergnolle et al., Br J Pharmacol 1999, 127: 1083-90; Cenac et al., 2002, anteriormente citado). Los agonistas de PAR2, incluida la tripsina y el péptido sintético SLIGRL (SEQ ID NO: 73), también desencadenan la liberación de calcitonina y sustancia P de las neuronas sensoriales que causan la infiltración de neutrófilos, edema, hiperalgesia y dolor por cáncer (Vergnolle et al., Nat Med 2001, 7:821-26; Lam et al., Pain 2010, 149: 263-72). PAR2 se ha relacionado con la artritis, como lo demuestran las disminuciones significativas en la inflamación de las articulaciones en ratones con deficiencia de PAR2 (Ferrell et al. J Clin Invest 2003, 111: 35-41) y expresión regulada positivamente del receptor en los tejidos sinoviales de osteoartritis y artritis reumatoide (Ferrell y col., Ann Rheum Dis. 2010, 69: 2051-2054). Sievert and colleagues (Knight V, Tchongue J, Lourensz D, Tipping P, Sievert W. El receptor 2 activado por proteasa promueve la fibrosis hepática experimental en ratones y activa las células estrelladas hepáticas humanas. Hepatology 2012;55:879-87) demostró que los ratones con deficiencia de PAR2 proporcionan una protección significativa contra la fibrosis hepática en modelos de ratón. Informes recientes de Ruf y Samad (Badeanlou L, Furlan-Freguia C, Yang G, Ruf W, Samad F. La señalización del receptor 2 activado por proteasa del factor tisular promueve la obesidad inducida por la dieta y la inflamación adiposa. Nat Med 2011;17:1490-7) proporciona evidencia del papel de la señalización de PAR-2 mediada por el factor tisular (TF) derivado de macrófagos que conduce a la obesidad inducida por la dieta y la inflamación del tejido

adiposo.

La dermatitis atópica (DA) o eccema grave es la enfermedad inflamatoria crónica de la piel más común, presente en aproximadamente 18 millones de personas en los EE. UU. Las manifestaciones clínicas típicas incluyen múltiples lesiones inflamadas, erosiones acompañadas de liquenificación, pápulas fibróticas y piel muy seca con mayor susceptibilidad a las infecciones. Un síntoma importante que no se controla es el picor intenso y el rascado excesivo que puede provocar más excoriación, erosiones e infecciones. El tratamiento farmacológico actual con receta consiste en corticosteroides o inhibidores de la calcineurina tópicos o sistémicos para los pacientes más gravemente afectados, que pueden presentar efectos secundarios graves y, por lo general, no son adecuados para un tratamiento a largo plazo. El PAR2 ha sido identificado como un mediador importante en la patogénesis de la DA (Steinhoff, M., C.U. Corvera, M.S. Thoma, W. Kong, B.E. McAlpine, G.H. Caughey, J.C. Ansel, and N.W. Bunnett. El receptor 2 activado por proteinasa en la piel humana: distribución tisular y activación de queratinocitos por la tripsina de los mastocitos. (1999) *Exp Dermatol* 8: 282-94; Lee, S.E., S.K. Jeong, and S.H. Lee. Señalización de proteasa y receptor 2 activado por proteasa en la patogénesis de la dermatitis atópica. (2010) *Yonsei Med J* 51: 808-22). El PAR2 está regulado positivamente en múltiples tipos de células de la piel, incluidas las queratinocitos, células inflamatorias y terminaciones nerviosas sensoriales durante la progresión de dermatitis aguda a crónica (Frateschi, S., E. Camerer, G. Crisante, S. Rieser, M. Membrez, R.P. Charles, F. Beermann, J.C. Stehle, B. Breiden, K. Sandhoff, S. Rotman, M. Haftek, A. Wilson, S. Ryser, M. Steinhoff, S. R. Coughlin, and E. Hummler. La ausencia de PAR2 rescata por completo la inflamación y la ictiosis causadas por la expresión alterada de CAP1/Prss8 en la piel del ratón. (2011) *Nat Commun* 2: 161; Seeliger, S., C. K. Derian, N. Vergnolle, N.W. Bunnett, R. Nawroth, M. Schmelz, P.Y. Von Der Weid, J. Buddenkotte, C. Sunderkotter, D. Metz, P. Andrade-Gordon, E. Harms, D. Vestweber, T.A. Luger, and M. Steinhoff. Papel proinflamatorio del receptor 2 activado por proteinasa en humanos y ratones durante la inflamación cutánea in vivo. (2003) *FASEB J* 17: 1871-85; Rattenholl, A. and M. Steinhoff. Receptor 2 activado por proteinasa en la piel: expresión del receptor, activación y función durante la salud y la enfermedad. (2008) *Drug News Perspect* 21: 369-81; Buddenkotte, J., C. Stroh, I.H. Engels, C. Moormann, V.M. Shpacovich, S. Seeliger, N. Vergnolle, D. Vestweber, T.A. Luger, K. Schulze-Osthoff, and M. Steinhoff. Los agonistas del receptor 2 activado por proteinasa estimulan la regulación positiva de la molécula 1 de adhesión celular intercelular en queratinocitos humanos primarios mediante la activación de NF-kappa B. (2005) *J Invest Dermatol* 124: 38-45). Aumento de la actividad de la proteasa en la piel de fuentes ambientales (p. ej., DerP/F de los ácaros del polvo) y proteasas inflamatorias locales como la tripsina de los mastocitos (Kawakami, T., T. Ando, M. Kimura, B. S., Wilson, and Y. Kawakami. Mastocitos en la dermatitis atópica. (2009) *Curr Opin Immunol* 21: 666-78), kallikrein-5 and cathepsin S (Viode, C., O. Lejeune, V. Turlier, A. Rouquier, C. Casas, V. Mengeaud, D. Redoules, and A.M. Schmitt. Cathepsin S, un nuevo biomarcador de prurito en la evaluación clínica de la caspa/dermatitis seborreica. (2014) *Exp. Dermatol* 23: 274-5) contribuye a la señalización aberrante de PAR2 y a la activación de la respuesta inflamatoria y la picazón (Briot, A., C. Deraison, M. Lacroix, C. Bonnart, A. Robin, C. Besson, P. Dubus, and A. Hovnanian. La calcitriol 5 induce lesiones similares a la dermatitis atópica a través de la expresión de linfopoyetina del estroma tímico mediada por PAR2 en el síndrome de Netherton. (2009) *J Exp Med* 206: 1135-47; de Veer, S.J., L. Furio, J.M. Harris, and A. Hovnanian. Proteasas: culpables comunes de los trastornos de la piel humana. (2014) *Trends Mol Med* 20: 166-178). La escisión de PAR2 estimula la sobreexpresión de la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) (Duchatelet, S. and A. Hovnanian. Genética de la dermatitis atópica: Más allá de la filagrina-el papel de la linfopoyetina del estroma tímico en la persistencia de la enfermedad. (2014) *JAMA Dermatol* 150: 248-50) para desencadenar la formación de lesiones de DA y picazón a través de un subconjunto de fibras C (Wilson, S.R., L. The, L.M. Batia, K. Beattie, G.E. Katibah, S.P. McClain, M. Pellegrino, D.M. Estandian, and D.M. Bautista. La citocina TSLP de la dermatitis atópica derivada de células epiteliales activa las neuronas para inducir picazón. (2013) *Cell* 155: 285-95).

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la más común de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), ocurre en aproximadamente 128.000 personas, con 48.000 nuevos casos diagnosticados anualmente en los Estados Unidos. El curso clínico típico es una enfermedad fibrótica progresiva caracterizada por cicatrices y "panalización" de los pulmones que causan una pérdida irreversible de la capacidad del tejido para transportar oxígeno. La hipertensión pulmonar comórbida se observa comúnmente en pacientes con FPI y contribuye a un empeoramiento del pronóstico clínico. En última instancia, la FPI priva al paciente de la capacidad de respirar, lo que provoca una tasa de mortalidad del 66 % a los 5 años del diagnóstico. Esto corresponde a un gran número de muertes por año (n=40.000), aproximadamente la misma tasa anual que las muertes por cáncer de mama. Los tratamientos actuales se han centrado principalmente en bloquear la proliferación de fibroblastos pulmonares. El inhibidor de la pantofofina quinasa, nintedanib, parece tener algún beneficio en los resultados importantes para el paciente (progresión más lenta de la enfermedad), aunque no se detectó ningún efecto significativo sobre la mortalidad en 3 ensayos clínicos. Pirfenidona, un fármaco para la FPI con un mecanismo de acción desconocido, mostró tanto una ligera reducción de la mortalidad como una reducción de la tasa de disminución de la capacidad vital forzada (CVF). A pesar de la aparición de estos dos fármacos recientemente aprobados, todavía no existe un tratamiento verdaderamente eficaz para la FPI, especialmente en sujetos con enfermedad más avanzada, y se produce una toxicidad gastrointestinal y hepática significativa con ambos fármacos y la pirfenidona induce erupción/fotosensibilidad. El PAR2 ha sido identificado recientemente como un mediador importante en la patogénesis de la FPI (Wygrecka, M., G. Kwapiszewska, E. Jablonska, S. von Gerlach, I. Henneke, D. Zakrzewicz, A. Guenther, K.T. Preissner, and P. Markart. Papel del receptor 2 activado por proteasa en la fibrosis pulmonar idiopática. (2011) *Am J Respir Crit Care Med* 183: 1703-14; Wygrecka, M., B.K. Dahal, D. Kosanovic, F. Petersen, B. Taborski, S. von Gerlach, M. Didiasova,

D. Zakrzewicz, K.T. Preissner, R.T. Schermuly, and P. Markart. Los mastocitos y los fibroblastos trabajan en conjunto para agravar la fibrosis pulmonar: papel del SCF transmembrana y la vía de señalización PAR-2/PKC- α /Raf-1/p44/42. (2013) *Am J Pathol* 182: 2094-108; Park, Y.S., C.M. Park, H.J. Lee, J.M. Goo, D.H. Chung, S.M. Lee, J.J. Yim, Y.W. Kim, S.K. Han, and C.G. Yoo. Implicación clínica del receptor 2 activado por proteasa en la fibrosis pulmonar idiopática. (2012) *Respir Med* 107: 256-62). El PAR2 está regulado positivamente en el epitelio pulmonar, fibroblastos y células inflamatorias durante la progresión de la FPI y los pacientes con FPI con alta expresión de PAR2 en el pulmón tienen peor supervivencia general y peor panalización pulmonar. El aumento de la actividad de la proteasa procoagulante (factores VIIa/Xa/TF) en el pulmón y las proteasas inflamatorias locales como la triptasa de los mastocitos desencadenan una señalización aberrante de PAR2 y la activación de la respuesta fibrótica. El número de mastocitos en los pulmones de pacientes con enfermedad pulmonar fibrótica también aumenta y se correlaciona con la gravedad de la fibrosis. La escisión proteolítica de PAR2 estimula la sobreexpresión de TGF- β para desencadenar la formación de lesiones de fibroblastos y la producción de α SMA a través de las vías ERK1/2. Por lo tanto, el bloqueo efectivo de PAR2 interrumpiría un mecanismo crónico de retroalimentación positiva impulsado por la activación de triptasa y proteasa procoagulante de PAR2 en el epitelio pulmonar, fibroblastos y células inflamatorias, y suprime la respuesta fibrótica en pacientes con FPI para actuar como un agente modificador de la enfermedad único.

También se documentó un aumento de la expresión de PAR2 en la fibrosis pancreática y hepática experimental de ratas y se demostró que se correlaciona con el grado de fibrosis intersticial en la nefropatía por IgA (Michael, E.S., A. Kuliopulos, L. Covic, M.L. Steer, and G. Perides. La inhibición farmacológica de PAR2 con la pepducina P2pal-18S protege a los ratones contra la pancreatitis biliar experimental aguda. (2013) *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 304: G516-26; Grandaliano, G., P. Pontrelli, G. Cerullo, R. Monno, E. Ranieri, M. Ursi, A. Loverre, L. Gesualdo, and F.P. Schena. Expresión del receptor 2 activado por proteasa en la nefropatía por IgA: un papel potencial en la patogénesis de la fibrosis intersticial. (2003) *J Am Soc Nephrol* 14: 2072-83; Ikeda, O., H.Egami, T.Ishiko, S. Ishikawa, H. Kamohara, H. Hidaka, S. Mita, and M. Ogawa. Expresión del receptor 2 activado por proteinasa en cáncer de páncreas humano: una posible relación con la invasión del cáncer y la inducción de fibrosis. (2003) *Int J Oncol* 22: 295-300). En enfermedades pulmonares, se ha observado una alta expresión de PAR2 en la HAP (Kwapiszewska, G., P. Markart, B.K. Dahal, B. Kojonazarov, L.M. Marsh, R.T. Schermuly, C. Taube, A. Meinhardt, H.A. Ghofrani, M. Steinhoff, W. Seeger, K.T. Preissner, A. Olschewski, N. Weissmann, and M. Wygrecka. La inhibición de PAR-2 revierte la hipertensión pulmonar experimental. (2012) *Circ Res* 110: 1179-91), displasia broncopulmonar y síndrome de dificultad respiratoria infantil (Cederqvist, K., C. Haglund, P. Heikkila, M.D. Hollenberg, R. Karikoski, and S. Andersson. Alta expresión del receptor 2 activado por proteinasa pulmonar en lesiones pulmonares agudas y crónicas en bebés prematuros. (2005) *Pediatr Res* 57: 831-6). PAR2 se localizó en células ATII hiperplásicas y fibroblastos/miofibroblastos en pulmones fibróticos. Además, los fibroblastos aislados de pulmones con FPI mostraron niveles de PAR2 significativamente más altos que los fibroblastos extraídos de pulmones de donantes. TGF- β , una citoquina que se sabe que está implicada de manera crucial en la patogénesis de la FPI, indujo fuertemente la síntesis de PAR2 en fibroblastos de pulmón de donantes. Aunque los fibroblastos del tejido inactivo expresan constitutivamente niveles más bajos de PAR2, las afecciones que promueven la activación de los fibroblastos aumentan considerablemente la expresión de PAR2. Por lo tanto, la transformación de fibroblastos positivos para el PAR2 bajo a PAR2 alto ocurre en modelos de heridas, así como en cicatrices normales e hipertróficas de humanos (Materazzi, S., S. Pellerito, C. Di Serio, M. Paglierani, A. Naldini, C. Ardinghi, F. Carraro, P. Geppetti, G. Cirino, M. Santucci, F. Tarantini, and D. Massi. Análisis de los receptores 1 y 2 activados por proteasas en la formación de cicatrices humanas. (2007) *J Pathol* 212: 440-9). Tomados en conjunto, estos datos respaldan un mecanismo mediante el cual la lesión/daño tisular desencadena la inducción y activación de PAR2 mediante proteasas extracelulares que impulsan la reparación fisiológica del tejido hasta una respuesta tisular patológica que culmina en fibrosis en los pacientes.

Triptasa, una importante serina proteasa proinflamatoria, también puede escindir y activar el PAR2. La liberación local o sistémica de altos niveles de triptasa derivada de mastocitos puede tener consecuencias potencialmente mortales, como asma aguda, mastocitosis sistémica y anafilaxia (Caughey, *Inmunol Rev* 2007, 217: 141-54) y contribuye a la fibrosis pulmonar idiopática. Por lo tanto, un inhibidor farmacológico específico y eficaz de PAR2 tiene el potencial de proporcionar efectos antiinflamatorios beneficiosos y reducir la actividad perjudicial de los mastocitos, neutrófilos, monocitos/macrófagos, células T y otros leucocitos que expresan PAR2 que contribuyen al daño tisular.

Los nuevos péptidos, que incluyen las versiones lipopeptídicas, son útiles para abordar los eventos de señalización regulados por PAR2, así como sus efectos ascendentes o descendentes. Por ejemplo, los péptidos, lipopéptidos y las composiciones de la presente se usan para tratar enfermedades o afecciones asociadas con una actividad o señalización de PAR2 aumentada o aberrante o asociadas con una actividad de proteasa PAR2 aumentada o aberrante. Los péptidos y composiciones del presente documento también se pueden usar para tratar la actividad constitutiva de PAR2. En el presente documento se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o afección asociada con PAR2 en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un péptido o lipopéptidos, como se describe en este documento, al sujeto. En el presente documento se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o afección asociada con PAR2 en un sujeto que lo necesita, que comprenden indicarle al sujeto que tome una cantidad eficaz de un péptido como se describe en el presente documento para el sujeto. También se proporcionan en el presente documento péptidos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o

afección asociada con PAR2 en un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, los péptidos y lipopéptidos del presente documento son útiles en procedimientos de tratamiento para diversos trastornos de PAR2 que incluyen, pero sin limitación, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), dermatitis atópica (AD, eccema), fibrosis renal, esteatohepatitis alcohólica, fibrosis orgánica, fibrosis renal, fibrosis de la médula ósea, hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis de pulmón, prurito (picação), pancreatitis, nefropatía crónica, nefritis, esclerosis múltiple, cáncer, leucemia, melanoma, trastornos y afecciones inflamatorias, septicemia, trastornos del SNC relacionados con la inflamación, bronquitis, asma, diabetes, complicaciones de la diabetes y NASH, obesidad, síndrome metabólico, enfermedades fibróticas, fibrosis cardíaca, fibrosis pulmonar, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, cirrosis, artritis, artrofibrosis, queloides, mielofibrosis, fibrosis sistémica, esclerodermia, psoriasis, habones, impétigo, erupciones cutáneas y rosácea. En ciertas realizaciones, el trastorno es esteatohepatitis alcohólica (NASH), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), dermatitis atópica (AD, eccema), fibrosis renal, esteatohepatitis alcohólica, fibrosis orgánica, fibrosis renal, fibrosis de la médula ósea, hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis de pulmón, prurito (picação), pancreatitis, nefropatía crónica, nefritis, esclerosis múltiple, cáncer, leucemia, melanoma, trastornos y afecciones inflamatorias, septicemia, trastornos del SNC relacionados con la inflamación, bronquitis, asma, diabetes, complicaciones de la diabetes y NASH, obesidad, síndrome metabólico, enfermedades fibróticas, fibrosis cardíaca, fibrosis pulmonar, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, cirrosis, artritis, artrofibrosis, queloides, mielofibrosis, fibrosis sistémica, esclerodermia, psoriasis, habones, impétigo, erupciones cutáneas o rosácea. En ciertas realizaciones, el trastorno de PAR2 es NASH. En ciertas realizaciones, el trastorno es NASH. En ciertas realizaciones, el trastorno es diabetes. En ciertas realizaciones, el trastorno de PAR2 es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cánceres de colon, piel, melanocitos, mama, próstata, sistema nervioso central, cerebro, sistema inmunitario, páncreas, cabeza y cuello, esófago, riñón, sistema reproductor, ovario, endometrio y cérvix. En ciertas realizaciones, el trastorno es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cánceres de colon, piel, melanocitos, mama, próstata, sistema nervioso central, cerebro, sistema inmunitario, páncreas, cabeza y cuello, esófago, riñón, sistema reproductor, ovario, endometrio y cérvix.

En ciertas realizaciones, los péptidos y lipopéptidos de la presente invención son útiles en procedimientos de tratamiento para afecciones que implican inflamación. En ciertas realizaciones, los péptidos y lipopéptidos del presente documento son útiles en procedimientos de tratamiento para pancreatitis, asma, artritis reumatoide, osteoartritis, cáncer, dolor crónico, dolor visceral, dolor por cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, enfermedades de los mastocitos, la mastocitosis, gota, septicemia, reestenosis arterial, aterosclerosis, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y del tracto gastrointestinal, picação, ictiosis, prurito, enfermedades inflamatorias de la piel, psoriasis y enfermedad de Alzheimer.

En ciertas realizaciones, los péptidos y lipopéptidos del presente documento son útiles en métodos de tratamiento para disminuir los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 1,0 % en un sujeto tratado con péptidos y lipopéptidos, en comparación con un grupo de control de vehículo no tratado con los péptidos y lipopéptidos. En ciertas realizaciones, los péptidos y lipopéptidos de la presente invención son útiles para disminuir los niveles de HbA1c entre aproximadamente un 0,4 % y aproximadamente un 1,0 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 1,0 %, de aproximadamente el 0,6 % a aproximadamente el 1,0 %, de aproximadamente el 0,8 % a aproximadamente el 1,0 % o de aproximadamente el 0,9 % a aproximadamente el 1,0 %. En ciertas realizaciones, los péptidos y lipopéptidos de la presente invención son útiles para disminuir los niveles de HbA1c en aproximadamente un 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 % o 0,9 %. En ciertas realizaciones, los péptidos y lipopéptidos del presente documento son útiles en métodos de tratamiento para disminuir los niveles de insulina entre aproximadamente un 40 % y aproximadamente un 60 % en un sujeto tratado con péptidos y lipopéptidos, en comparación con un grupo de control de vehículo no tratado con los péptidos y lipopéptidos. En ciertas realizaciones, los péptidos y lipopéptidos de la presente invención son útiles para disminuir los niveles de insulina entre aproximadamente un 40 %, de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 55 % o de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 60 %. En ciertas realizaciones, los péptidos y lipopéptidos del presente documento son útiles para disminuir los niveles de insulina en aproximadamente un 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 % o aproximadamente el 60 %. En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal no humano.

Composiciones farmacéuticas

También se ponen a disposición composiciones farmacéuticas que comprenden un péptido descrito en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas comprenden composiciones para uso terapéutico. Tales composiciones pueden comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales. Los péptidos antagonistas pueden administrarse a mamíferos que necesiten tratamiento, incluyendo los seres humanos, tanto solos como en combinación con transportadores, excipiente o diluyentes, en una composición farmacéutica, de acuerdo con una práctica farmacéutica convencional. Los

compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral, incluyendo la intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica. El término "ingrediente activo" o "agente" generalmente se refiere a un péptido como se describe en el presente documento.

- 5 Aunque las descripciones de composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se dirigen principalmente a composiciones farmacéuticas para administración a seres humanos, el experto en la materia entenderá que dichas composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todo tipo. Se comprende bien la modificación de composiciones farmacéuticas para administración a diversos animales y el farmacólogo veterinario con experiencia habitual puede diseñar y/o realizar dicha modificación con experimentación

10 meramente ordinaria, si la hubiera.

- Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse mediante cualquier método conocido o desarrollado en el futuro en la técnica de la farmacología. En general, dichos métodos preparativos incluyen la etapa de asociar el principio activo a un excipiente y/o uno o más ingredientes auxiliares, y

15 después, si es necesario y/o deseable, conformar y/o envasar el producto en una unidad de dosis individual o múltiple.

- Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse y/o comercializarse a granel, como dosis unitaria individual, y/o como una pluralidad de dosis unitarias individuales. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad pequeña de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del principio activo. La cantidad del principio activo es generalmente igual a la dosificación del principio activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosificación tal como, por ejemplo, una mitad o un tercio de una dosificación de este tipo.

- 25 Las cantidades relativas del principio activo, el excipiente farmacéuticamente aceptable y/o cualesquiera ingredientes adicionales en una composición farmacéutica de la invención variarán dependiendo de la identidad, el tamaño y/o el estado del sujeto tratado y, además, dependiendo de la vía por la que ha de administrarse la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1 % y 100 % (p/p) de ingrediente activo.

- 30 Como se usa en el presente documento, un excipiente farmacéuticamente aceptable incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma farmacéutica particular deseada. Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, A. R. Gennaro, (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006) divulga diversos portadores usados para formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de estas. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con una sustancia o sus derivados, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseable o la interacción de otro modo de forma perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la

40 composición farmacéutica, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención.

- En algunas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos en 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % puro. En algunas realizaciones, el excipiente está aprobado para su uso en seres humanos y para su uso veterinario. En algunas realizaciones, el excipiente está aprobado por la Administración de Alimentos y

45 Medicamentos de los Estados Unidos. En algunas realizaciones, el excipiente es de grado farmacéutico. En algunas realizaciones, el excipiente cumple con los criterios de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea (EP), la Farmacopea Británica y/o la Farmacopea Internacional.

- Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la fabricación de composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, diluyentes inertes, agentes de dispersión y/o granulación, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes lubricantes y/o aceites. Dichos excipientes pueden incluirse opcionalmente en las formulaciones de la invención. Puede haber presentes excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes pueden estar presentes en la

55 composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

- Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a

60 uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar preparaciones sabrosas y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo,

celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrimiento o recubiertos mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retardar la disgregación y absorción en el tracto

5 gastrointestinal, proporcionando así una acción prolongada durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material enmascarador del sabor soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material retardador de tiempo tal como etilcelulosa, acetato-burirato de celulosa.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, en donde el principio activo se mezcla con vehículos hidrosolubles, tales como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

10

Las suspensiones acuosas contienen el principio activo en premezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietilenado. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa, sacarina o aspartamo.

15

20

25

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Para proporcionar una preparación oral de sabor agradable, se pueden añadir agentes edulcorantes tal como los expuestos anteriormente y agentes saborizantes. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

30

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, "agente" suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

35

40

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

45

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, agentes saporíferos y colorantes y antioxidantes.

50

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico.

55

El preparado inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La solución oleosa se introduce después en una mezcla de agua y glicerol, y se procesa para formar una microemulsión.

60

Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección en bolo local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de manera que se mantenga una concentración en circulación constante del presente compuesto. Para mantener dicha concentración constante, se puede utilizar un dispositivo de suministro intravenoso continuo. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa Deltac CADD-PLUS™ modelo 5400.

65

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril para la administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butano diol. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico son útiles en la preparación de inyectables.

Los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de suministro o mediante vías transdérmicas, usando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la materia. Para su administración en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo de la pauta posológica. Los compuestos de la presente invención también pueden suministrarse como un supositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos seleccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituida con residuos de palmitoil. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliáctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Cuando una composición según esta invención se administra a un sujeto humano, el médico que prescribe normalmente determinará la dosis diaria y la dosis generalmente variará según la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, así como la gravedad de los síntomas del paciente. En una realización, se administra una cantidad adecuada de un "agente" a un mamífero sometido a tratamiento para la trombosis. La administración se produce en una cantidad de "agente" de entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día, o entre 0,5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal por día. Otra dosis terapéutica que comprende la presente composición incluye desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1000 mg de agente. En otra realización, la dosis comprende desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5000 mg de agente.

Kits

De acuerdo con otro aspecto, kits que comprenden una o más de las composiciones (por ejemplo, aquellos que comprenden un péptido proporcionado o una composición para producirlo). Un "kit", como se usa en el presente documento, típicamente define un paquete o un conjunto que incluye una o más de las composiciones de la invención, y/u otras composiciones asociadas con la invención, por ejemplo, como se describe en el presente documento. El kit puede incluir péptidos aislados o purificados, lipopéptidos, polinucleótidos, vectores que codifican los péptidos proporcionados y/o células que expresan o son capaces de expresar los péptidos proporcionados, y combinaciones de los mismos. Cada una de las composiciones del kit podrá presentarse en forma líquida (*por ejemplo*, en solución), en forma sólida (*por ejemplo*, un polvo seco) o puede estar en suspensión, como una suspensión congelada de células. En determinados casos, algunas de las composiciones pueden ser constituyentes o procesables de otra manera (*por ejemplo*, a una forma activa), por ejemplo, mediante la adición de un disolvente adecuado u otras especies, que pueden proporcionarse o no con el kit. Ejemplos de otras composiciones o componentes asociados con la invención incluyen, pero sin limitación, disolventes, tensioactivos, diluyentes, sales, tampones, agentes quelantes, cargas, antioxidantes, agentes aglutinantes, agentes de carga, conservantes, agentes de secado, antimicrobianos, agujas, jeringas, materiales de embalaje, tubos, frascos, matraces, vasos de precipitados, platos, fritas, anillos, abrazaderas, envolturas, parches, recipientes y similares, por ejemplo, para usar, administrar, modificar, montar, almacenar, envasar, preparar, mezclar, diluir y/o conservar los componentes de la composición para un uso particular, por ejemplo, una muestra y/o un sujeto.

Un kit puede incluir, en algunos casos, instrucciones en cualquier forma que se proporcionen en relación con las composiciones de la invención de tal manera que un experto en la técnica reconozca que las instrucciones deben asociarse con las composiciones de la invención. Por ejemplo, las instrucciones pueden incluir instrucciones de uso, modificación, activación, mezcla, dilución, conservación, administración, montaje, almacenamiento, envasado y/o preparación de la composición y/u otras composiciones asociadas con el kit. En algunos casos, las instrucciones

también pueden incluir instrucciones para la entrega y/o administración de las composiciones, por ejemplo, para un uso particular, por ejemplo, un material y/o un tema.

Ejemplos

Los péptidos encontrados en la tabla 1 se prepararon con un ácido graso de cadena acilo. En particular, Los péptidos N-palmitoilados se sintetizaron mediante métodos sintéticos en fase sólida fmoc estándar con amidas C-terminales como se describió anteriormente (ver Covic, et al. (2002) Pepducin-based intervention of thrombin-receptor signaling and systemic platelet activation. Nat. Med. 8:1161-1165).

Se disolvió ácido palmítico en N-metilpirrolidona al 50 %/cloruro de metileno al 50 % y se acopló durante la noche a la amina N-terminal desprotegida del péptido. Después de la separación de la resina, los péptidos palmitoilados se purificaron hasta >95 % de pureza mediante cromatografía de fase inversa C18, C5 o C4.

La tabla 2 proporciona la actividad antagonista para los péptidos palmitoilados resultantes (SEQ ID NO: 1-11, 13-41 y 70) de la tabla 1. La tabla 2 también proporciona la actividad antagonista para el péptido miristoilado resultante SEQ ID NO: 12 de la tabla 1. La actividad antagonista de los péptidos se midió utilizando ensayos de flujo de calcio con células de adenocarcinoma de colon humano SW620 que expresan endógenamente PAR2. La señal de calcio de SLIGRL 100 μ M (SEQ ID NO: 73) después de 1 min de pretratamiento con 3 μ M o 10 μ M de péptidos palmitoilados. La concentración final de vehículo DMSO fue del 0,2 %. Actividad antagonista de las células de adenocarcinoma que expresan endógenamente PAR2. La señal de calcio de SLIGRL 100 μ M (SEQ ID NO: 73) después de 1 min de pretratamiento con 3 μ M o 10 μ M de péptidos palmitoilados. La concentración final de vehículo DMSO fue del 0,2 %. Actividad antagonista de 3 μ M y 10 μ M de péptidos contra 8 μ M de SLIGRL (SEQ ID NO: 73; un agonista de PAR2 conocido) se midió mediante el flujo máximo de calcio. Los experimentos se repitieron al menos 2-3 veces cada uno y dieron resultados similares.

Tabla 2.

SEQ ID NO	3 μ M de péptido			10 μ M de péptido			Masa esperada	Masa real
	Máx. (% Inh)	+	CE	Máx. (% Inh)	+	CE	Da	Da
1	33	+	22	85	+	8	1890,8	1891,4
2	23	+	2	78	+	7	1876,8	1877,4
3	49	+	23	89	+	0	1794,8	1792,4
4	24	+	8	82	+	7	2284,3	2284,3
5	18	+	0	32	+	22	2059,1	2057,6
6	11	+	16	5	+	5	2068,1	2067,8
7	50	+	3	84	+	5	2068,1	2068,4
8	16	+	5	18	+	0	1897,9	1899,0
9	75	+	29	95	+	0	2167,3	2167,6
10	38	+	1	75	+	2	2040,1	2042,1
11	31	+	8	95	+	4	2094,2	2095,4
12	53	+	43	98	+	0	2295,4	2296,3
13	44	+	9	52	+	6	2272,4	2273,0
14	8	+	14	26	+	11	2215,3	2215,8
15	17	+	0	88	+	3	2054,1	2055,4
16	17	+	2	60	+	7	1952,4	1953,4
17	10	+	29	66	+	29	2096,2	2097,4
18	6	+	1	78	+	17	2167,2	2168,4
19	8	+	6	85	+	12	2173,3	2173,4
20	17	+	5	86	+	18	2187,3	2187,6
21	44	+	2	71	+	23	2110,1	2111,4
22	11	+	3	80	+	12	2153,2	2153,6
23	14	+	0	89	+	6	2224,3	2225,4
24	0	+	12	72	+	14	2096,2	2097,4
25	23	+	9	29	+	8	2093,2	2094,2
26	-2	+	1	8	+	2	2087,2	2087,6
27	0	+	4	6	+	4	2055,1	2055,6
28	-1	+	4	-3	+	10	2071,6	2072,2
29	4	+	15	93	+	1	2167,3	2167,6
30	6	+	13	0	+	3	2136,2	2136,6
31	38	+	8	65	+	20	1916,9	-
32	-		--	93	+	7	2061,1	-
33	23	+	7	93	+	7	2061,1	-
34	23	+	7	93	+	7	1868,7	-

(continuación)

SEQ ID NO	3 uM de péptido			10 uM de péptido			Masa esperada	Masa real
	Máx. (% Inh)	+	CE	Máx. (% Inh)	+	CE	Da	Da
35	23	+	7	65	+	20	1896,9	-
36	65	+	20	65	+	20	1980,0	-
37	0	+	0	65	+	20	2093,1	-
38	23	+	7	65	+	20	1866,8	-
39	23	+	7	93	+	7	1967,9	-
40	38	+	8	93	+	7	1924,9	-
41	38	+	8	65	+	20	1916,9	-
70	30			85			2302,7	2302,2

EQUIVALENTES Y ALCANCE

- 5 En las reivindicaciones, artículos tales como "un", "una", y "el", "la", "los" y "las" pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, se emplean en, o son de otro modo relevantes para un producto o un proceso dado a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo a partir del contexto. La invención
- 10 incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente en, se emplean en, o son de otro modo relevantes, para un producto o proceso dado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno, o todos los miembros del grupo, están presentes en, se emplean en, o son de otro modo relevantes, para un producto o proceso dado.
- 15 Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación puede modificarse para que incluya una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan como listados, por ejemplo, en formato de grupo
- 20 Markush, también se desvela cada subgrupo de los elementos y cualquier elemento(s) pueda(n) eliminarse del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando la invención o aspectos de la invención, comprenden elementos y/o características particulares, determinadas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente en, dichos elementos y/o características. Por motivos de simplicidad, estas realizaciones no se han establecido específicamente en el presente documento *in hec verba*. También se observa que las
- 25 expresiones "que comprende" y "que contiene" pretenden ser abiertos y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando se proporcionan intervalos, se incluyen los extremos. Además, a menos que se indique de otro modo o sea evidente a partir del contexto y por lo que entienda un experto en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor o subintervalo específico dentro de los intervalos establecidos en diferentes realizaciones de la invención, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos
- 30 que el contexto dictamine claramente otra cosa. Debido a que tales realizaciones se consideran conocidas por un experto en la técnica, podrán ser excluidas incluso si la exclusión no se establece explícitamente en este documento. Cualquier realización particular de la invención puede ser excluida de cualquier reivindicación, por cualquier motivo, esté o no relacionada con la existencia de la técnica anterior.

REIVINDICACIONES

1. Péptido de dieciséis a dieciocho aminoácidos que comprende una secuencia de:

X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀ (SEQ ID NO: 42),

en donde:

X₄ es G;
 X₅ es L;
 X₆ es D, E o H;
 X₇ es E o H;
 X₈ es N o D;
 X₉ es S, T, H, R o K;
 X₁₀ es E o D;
 X₁₁ es hidroxiprolina (Hyp), K o P;
 X₁₂ es K, R o P;
 X₁₃ es R o F;
 X₁₄ es K o dK;
 X₁₅ es Q, S o beta-A;
 X₁₆ es A o ácido 2-aminoisobutírico (B);
 X₁₇ es I;
 X₁₈ es K, I o F;
 X₁₉ es dA, I, A, L, V, dL o dV; y
 X₂₀ es I, L, V, dI, dL, dV o está ausente;

en donde el péptido comprende una fracción hidrofóbica que comprende una fracción lipídica seleccionada del grupo que consiste en: capriloilo (C₈); nonanoilo (C₉); caprilo (C₁₀); undecanoilo (C₁₁); lauroilo (C₁₂); tridecanoilo (C₁₃); miristoilo (C₁₄); pentadecanoilo (C₁₅); palmitoilo (C₁₆); fitanoilo (C₁₆ sustituido con metilo); heptadecanoilo (C₁₇); estearoilo (C₁₈); nonadecanoilo (C₁₉); araquidoilo (C₂₀); heneicosanoilo (C₂₁); behenoilo (C₂₂); tricusanoilo (C₂₃); y lignoceroilo (C₂₄); y

en donde el péptido muestra al menos un 70 % de inhibición de PAR2 según lo evaluado mediante el flujo de calcio usando 10 µM del péptido y 8 µM de SLIGRL (SEQ ID NO: 73) en células; o

en donde el péptido muestra al menos un 40 % de inhibición de PAR2 según lo evaluado mediante el flujo de calcio usando 3 µM del péptido y 8 µM de SLIGRL (SEQ ID NO: 73) en células.

2. El péptido de la reivindicación 1, en donde,

X₉ es S, T, H o R y/o,
 X₁₈ es K o I y/o
 X₁₉ es L, I, V, dL o dV.

3. El péptido de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde X₄ es G; X₅ es L; X₁₅ es S; y X₂₀ es I, V, L, dI, dL o dV.

4. El péptido de la reivindicación 1 o 2, comprendiendo una secuencia de:

X₄X₅X₆X₇X₈SEX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇KX₁₉ (SEQ ID NO: 43),

en donde:

X₄ es G;
 X₅ es L;
 X₆ es D, E o H;
 X₇ es E o H;
 X₈ es N o D;
 X₁₁ es hidroxiprolina (Hyp), K o P;
 X₁₂ es K;
 X₁₃ es R o F;
 X₁₄ es K o dK;
 X₁₅ es Q o beta-A;
 X₁₆ es A o ácido 2-aminoisobutírico (B);
 X₁₇ es I; y
 X₁₉ es I, L, V, dL o dV.

5. El péptido de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde el péptido comprende además:

X₃ en el extremo N, en donde X₃ es S, G, P, eK, ácido aminohexanoico (Ahx), W o N.

6. El péptido de la reivindicación 5, en donde X₃ es eK.
7. El péptido de la reivindicación 1, en donde el péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en GLHHDSEPKRKSAIKLdI (SEQ ID NO: 9), GLHHDSEPKRdKSAIKdV (SEQ ID NO: 10), eKGLHHDSEPKRdKSAIKLdI (SEQ ID NO: 12), eKGLDENSEKKFdKSAIKLdV (SEQ ID NO: 13), GLHHDSEPKRdKSBIKdV (SEQ ID NO: 15), GLHHDSEPKRdKSBIKLdV (SEQ ID NO: 18), eKGLDENSEKKFdKSAIKL (SEQ ID NO: 19), GLHHDSEPKRKSAIKLdV (SEQ ID NO: 22) y GLHHDSEPKRKSAIKLI (SEQ ID NO: 29).
8. El péptido de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde el péptido tiene 17 aminoácidos de longitud.
9. El péptido de la reivindicación 1, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos GLHHDSEPKRdKSAIKdV (SEQ ID NO: 10).
10. El péptido de la reivindicación 1, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos eKGLDENSEKKFdKSAIKLdV (SEQ ID NO: 13).
11. El péptido de la reivindicación 1, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos GLHHDSEPKRdKSBIKdV (SEQ ID NO: 15).
12. El péptido de la reivindicación 1, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos GLHHDSEPKRKSAIKLdI (SEQ ID NO: 9).
13. El péptido de la reivindicación 1, en donde el péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo consistente en X₄X₅X₆X₇X₈SEX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇KX₁₉ (SEQ ID NO: 43), GLX₆X₇X₈SEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 46), GLHHDX₉EX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 49), GLDENX₉EX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 50), GLX₆X₇X₈EX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 51), GLHHDX₉EX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 52), GLDENX₉EX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 53), GLHHDSEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 54), GLDENSEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 55), GLX₆X₇X₈SEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 56), GLHHDSEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 57), GLDENSEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 58), X₄X₅HHDX₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 59), X₄X₅HHDSEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 60), X₄X₅DENSEX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 61), X₄X₅DENSEKX₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 62), X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 63), X₄X₅X₆X₇X₈SEX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 64), X₄X₅X₆X₇X₈SEX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 65), X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀KKRKX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉ (SEQ ID NO: 66), X₄X₅DX₇X₈X₉X₁₀X₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅AIKX₁₉ (SEQ ID NO: 67) y X₄LX₆X₇X₈SEX₁₁KX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆IKX₁₉ (SEQ ID NO: 68).
14. El péptido de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fracción lipídica se selecciona del grupo que consiste en: miristoílo (C₁₄) y palmitoílo (C₁₆).
15. El péptido de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fracción hidrofóbica está unida al extremo N del péptido.
16. El péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde X₆X₇X₈ es DEN.
17. Composición farmacéutica comprendiendo un péptido de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; en donde la composición comprende opcionalmente un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.
18. Péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento de un trastorno.
19. El péptido para uso o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 18, en donde el trastorno es esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis pulmonar idiopática, dermatitis atópica, esteatohepatitis alcohólica, fibrosis orgánica, fibrosis renal, fibrosis de la médula ósea, hipertensión pulmonar arterial, fibrosis de pulmón, prurito, pancreatitis, nefropatía crónica, nefritis, esclerosis múltiple, cáncer, leucemia, melanoma, trastornos y afecciones inflamatorias, septicemia, trastornos del SNC relacionados con la inflamación, bronquitis, asma, diabetes, complicaciones de la diabetes y NASH, obesidad, síndrome metabólico, enfermedades fibróticas, fibrosis cardíaca, fibrosis pulmonar, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, cirrosis, artritis, artrofibrosis, queloides, mielofibrosis, fibrosis sistémica, esclerodermia, psoriasis, habones, impétigo, erupciones cutáneas o rosácea; preferentemente en donde el trastorno es un trastorno inflamatorio o el trastorno es una afección del pulmón.
20. El péptido para uso o la composición farmacéutica para uso de la reivindicación 18, en donde el trastorno es dolor crónico, dolor visceral o dolor por cáncer.

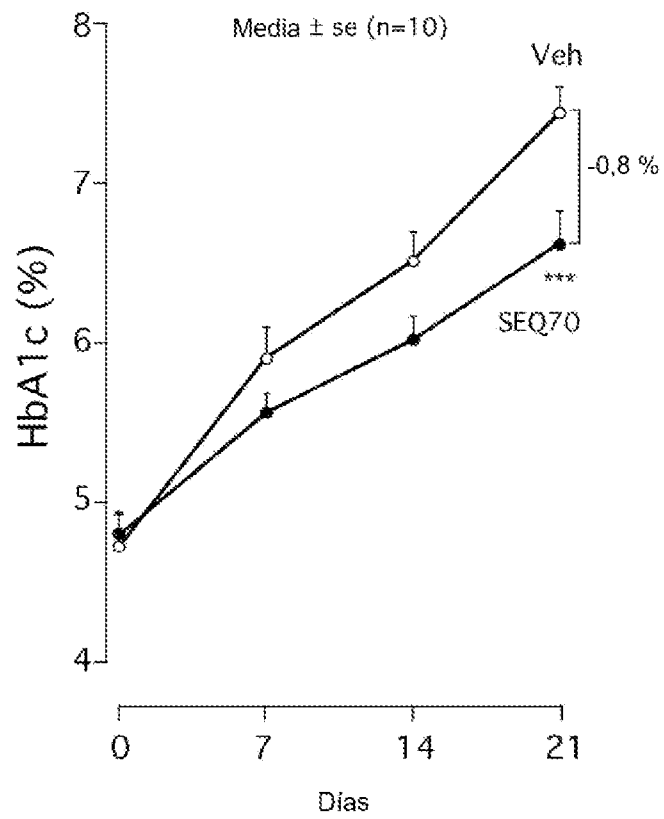


Figura 1A

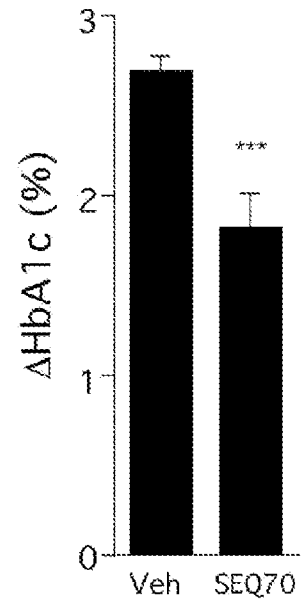


Figura 1B

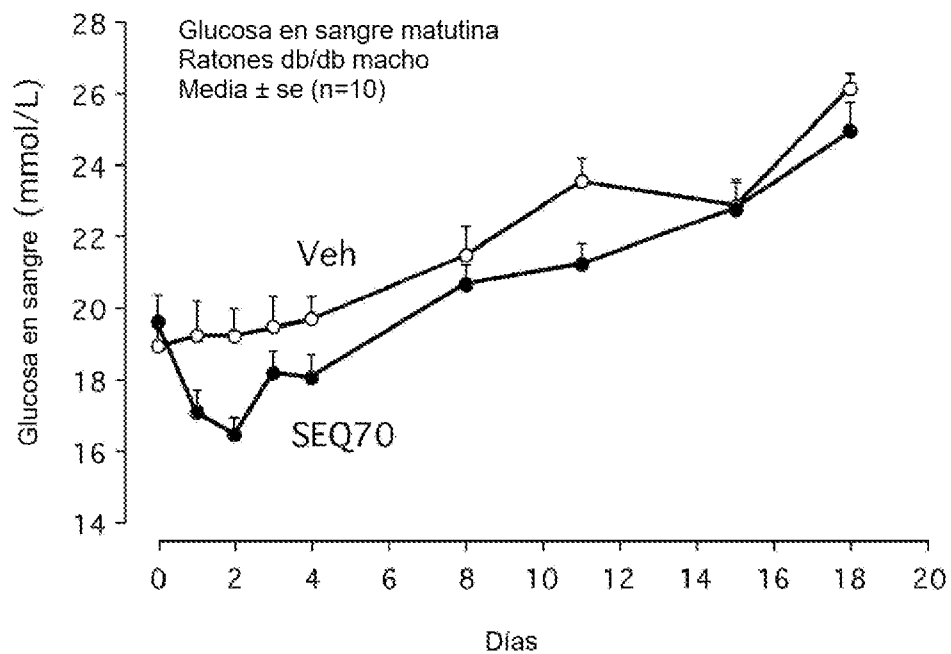


Figura 2

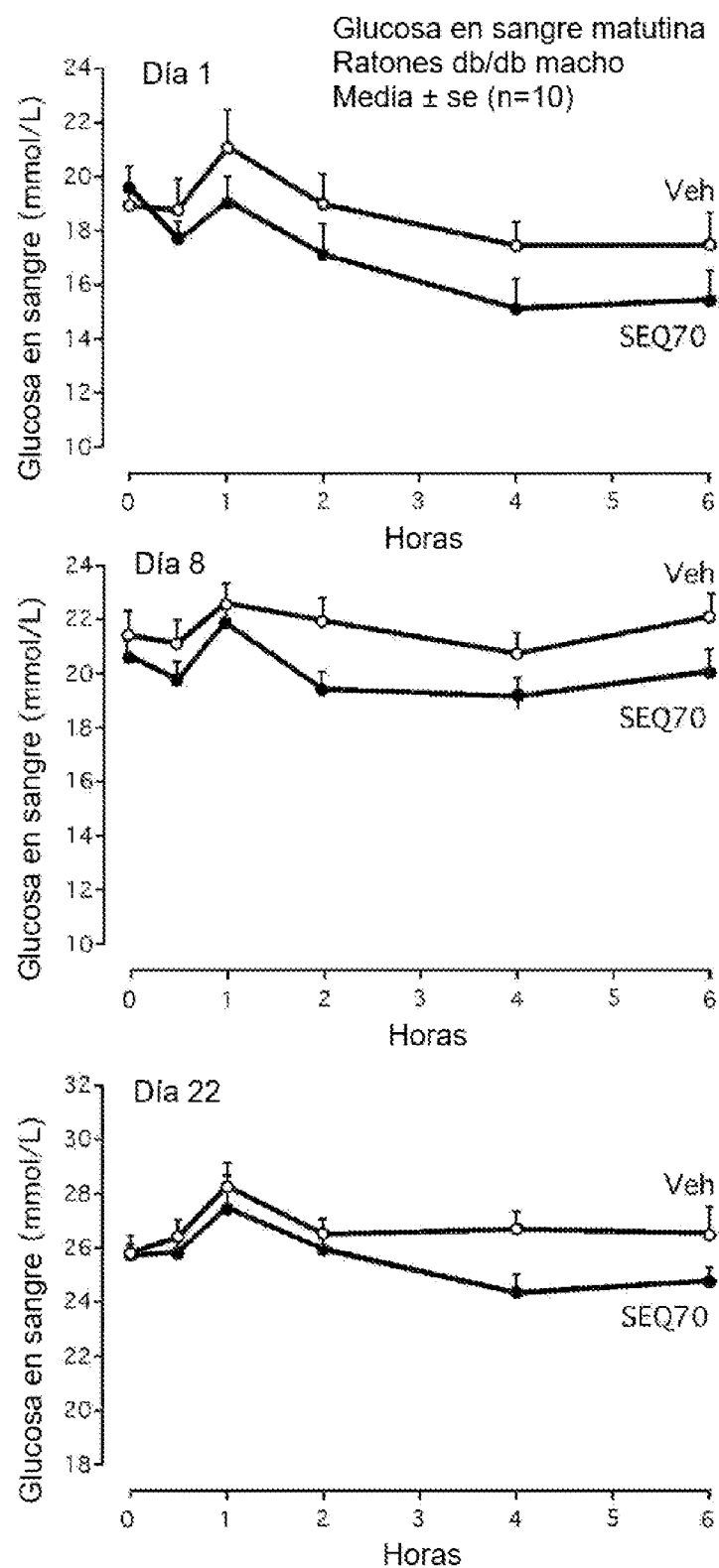


Figura 3

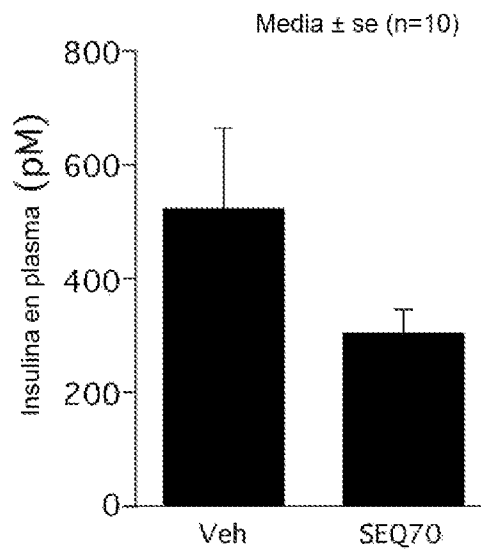


Figura 4A

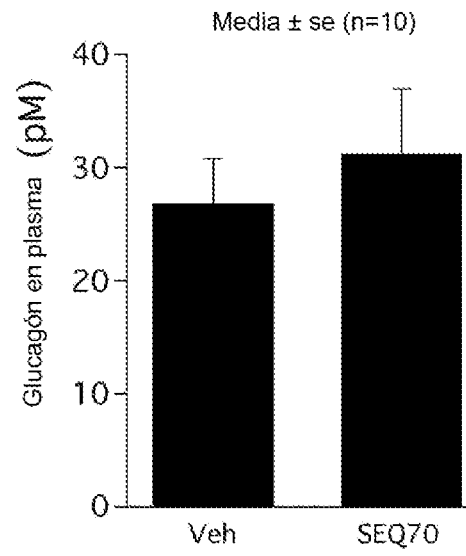


Figura 4B

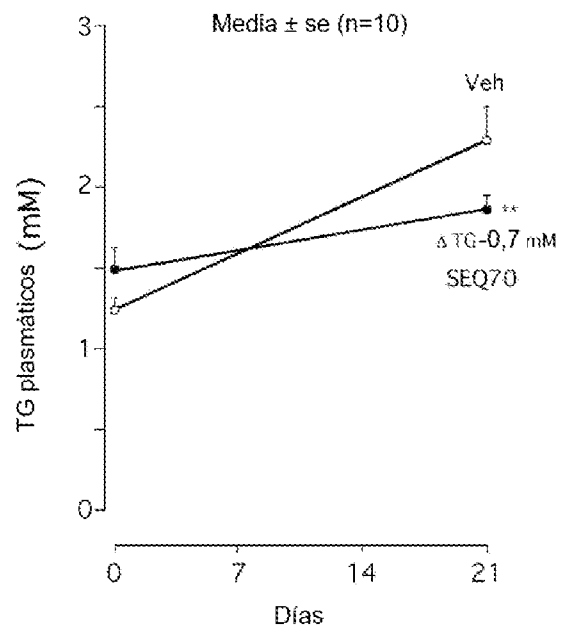


Figura 5A

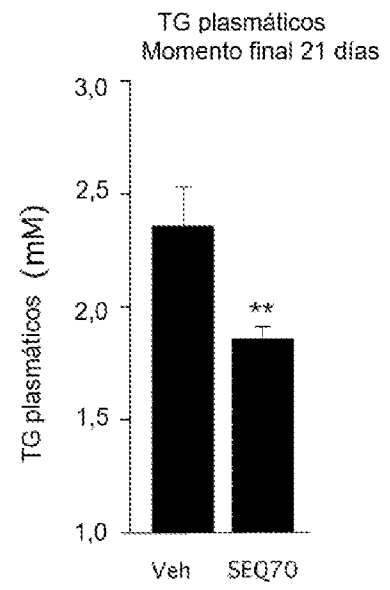


Figura 5B

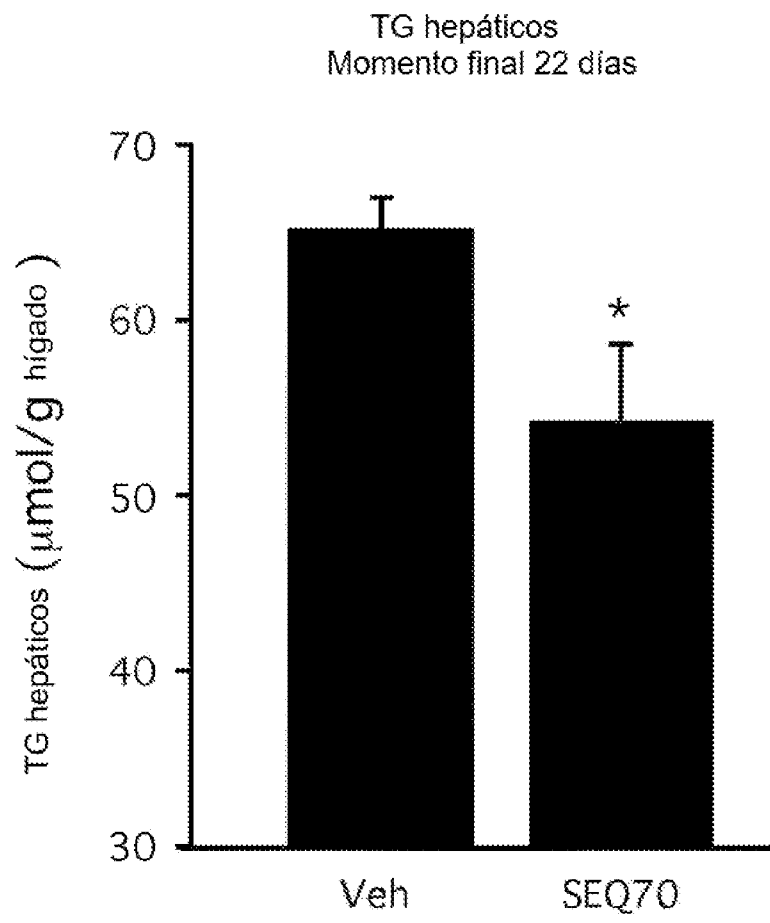


Figura 6