

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 948 264**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2019** **PCT/EP2019/086573**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020** **WO20127904**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2019** **E 19835292 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2023** **EP 3897697**

54 Título: **Péptidos para el tratamiento y prevención de la diabetes y trastornos asociados**

30 Prioridad:

21.12.2018 EP 18306794

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

07.09.2023

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG (50.0%)

4, rue Blaise Pascal

67000 Strasbourg, FR y

**INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA
RECHERCHE MÉDICALE (INSERM) (50.0%)**

72 Inventor/es:

MARION, VINCENT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 948 264 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

Péptidos para el tratamiento y prevención de la diabetes y trastornos asociados

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de la medicina. Más particularmente, se refiere al tratamiento de la diabetes y los trastornos asociados.

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus o diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas en las que una persona tiene niveles altos de azúcar en la sangre, ya sea porque el páncreas no produce suficiente insulina o porque las células no responden a la insulina que se produce.

10 Hay tres tipos principales de diabetes:

- El tipo 1 se origina del fallo del cuerpo para producir insulina y, actualmente, requiere que la persona se inyecte insulina o use una bomba de insulina.
- El tipo 2 se origina de la resistencia a la insulina, una afección en la que las células no pueden usar la insulina adecuadamente.
- 15 - La tercera se llama diabetes gestacional y ocurre en mujeres embarazadas.

20 Las tasas de diabetes tipo 2 han aumentado notablemente desde 1960 en paralelo con la obesidad: A partir de 2010 hay aproximadamente 285 millones de personas con la enfermedad en comparación con aproximadamente 30 millones en 1985. Las complicaciones a largo plazo para altos niveles de azúcar en sangre pueden incluir enfermedades cardíacas, ataques, retinopatía diabética, insuficiencia renal crónica que puede requerir diálisis y mala circulación en las extremidades que da lugar a amputaciones. Puede ocurrir coma hiperosmolar no cetósico.

25 Se ha informado que la hiperglucemia participa en la aparición y el deterioro progresivo de la diabetes mellitus, es decir, la teoría de la toxicidad de la glucosa. Es decir, la hiperglucemia crónica da lugar a una disminución de la secreción de insulina y además a una disminución de la sensibilidad a la insulina y, como resultado, la concentración de glucosa en sangre aumenta de manera que la diabetes mellitus se autoexacerba. Por tanto, al tratar la hiperglucemia, se interrumpe el mencionado ciclo de autoexacerbación, por lo que se hace posible la profilaxis o el tratamiento de la diabetes mellitus.

Desafortunadamente, los tratamientos existentes no logran restaurar la normoglucemia a largo plazo, ya que la función de las células beta disminuye con el tiempo. Además, actualmente no existe un fármaco único capaz de revertir todos los aspectos de la enfermedad.

30 La naturaleza progresiva de la diabetes tipo 2 significa que muchos pacientes requerirán finalmente una combinación de medicamentos hipoglucemiantes orales, posiblemente junto con inyecciones de insulina y/o exenatida. Se han desarrollado agentes antidiabéticos con el fin de contrarrestar los principales mecanismos implicados en la diabetes tipo 2: resistencia a la insulina (biguanidas y tiazolidinedionas) y secreción de insulina (sulfonilureas, glinidas, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4, agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón), agentes que retrasan la absorción de glucosa por el tracto gastrointestinal o promueven la pérdida de peso y agentes más nuevos que promueven la excreción renal de glucosa. Sin embargo, se ha demostrado que la mayoría de estos medicamentos tienen efectos secundarios nocivos, como aumento de peso, edema periférico o insuficiencia cardíaca congestiva, y existe un problema importante con la pérdida de eficacia de estos agentes con el uso a largo plazo. Por lo tanto, a pesar del creciente número de opciones terapéuticas para el control de la glucemia, existe una necesidad de medicamentos alternativos y mejorados para el tratamiento de la diabetes y afecciones relacionadas.

Resumen de la invención

45 Sorprendentemente, los inventores proporcionan péptidos a partir del dominio quinasa de la PKC α y derivados de estos que mejoran específicamente la tolerancia a la glucosa en ratones obesos inducidos por dieta. Los péptidos son capaces de disminuir la expresión del Miembro 2 de la Familia de Transportadores de Solutos 27 (SLC27A2), comúnmente conocida como FATP2 (proteína de transporte de ácidos grasos 2) en el tejido adiposo. Los péptidos son capaces de disminuir la albúmina glicosilada en el plasma de un modelo animal, siendo la albúmina glicosilada un biomarcador bien conocido de diabetes.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un péptido para su uso en el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados, en donde

50 - el péptido es capaz de disminuir específicamente la expresión de FATP2 en tejido adiposo, en particular en un mamífero, especialmente tejido adiposo humano;

- el péptido no comprende simultáneamente una metionina, una prolina y una arginina;

- el péptido adopta una estructura secundaria que es una hélice, preferiblemente una hélice alfa; y

- el péptido comprende, consiste esencialmente en o consiste en una secuencia de un segmento de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 25 residuos consecutivos del dominio quinasa de una PKC (Proteína Quinasa C) o un segmento de 5 a 40 residuos consecutivos del dominio quinasa de una PKC (Proteína Quinasa C);

- el péptido tiene una longitud de 5 a 80 aminoácidos o de 5 a 60 aminoácidos o de 5 a 40 aminoácidos, y

- la secuencia peptídica puede comprender 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas dentro de dicha secuencia de un segmento del dominio quinasa de la PKC.

Preferiblemente, el péptido se modifica mediante un proceso de entrecruzamiento químico como el grapado.

Preferiblemente, el péptido tiene una longitud de al menos 5 aminoácidos y menos de 40 aminoácidos, preferiblemente una longitud de al menos 5 aminoácidos y menos de 30 aminoácidos, más preferiblemente de al menos 5 aminoácidos y menos de 25 aminoácidos.

Preferiblemente, el péptido es capaz de disminuir o prevenir la interacción entre ALMS1 y α PKC.

Opcionalmente, la secuencia peptídica comprende, consiste esencialmente en o consiste en al menos una de las siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es), y una mezcla de estas; VECTXVEKRVLA (SEC ID N.º: 9) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTMVEKXVLA (SEC ID N.º: 10) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTXVEKXVLA (SEC ID N.º: 11) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; LMYHIQVQV (SEC ID N.º: 4) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; LXHYHIQVQV (SEC ID N.º: 12) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; LDN; SVDWWAYGVLLYEMLA (SEC ID N.º: 6) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; SVDWWAYGVLLYEXLA (SEC ID N.º: 13) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es), y una mezcla de estas; SVXWWAYGLLYEMLA (SEC ID N.º: 52) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; EDELFQSIMS (SEC ID N.º: 7) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; EDELFQSIXE (SEC ID N.º: 14) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GERDVRE (SEC ID N.º: 8) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GEXDVRE (SEC ID N.º: 15) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GERDVXE (SEC ID N.º: 16) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GEXDVXE (SEC ID N.º: 17) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; LDN; AFF; PDY; XDY; PEI (SEC ID N.º: 5); XEII (SEC ID N.º: 18); PAK; XAK; en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R. Opcionalmente, la secuencia peptídica comprende, consiste esencialmente en o consiste en al menos una de las siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTXVEKRVLA (SEC ID N.º: 9) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTMVEKXVLA (SEC ID N.º: 10) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTXVEKXVLA (SEC ID N.º: 11) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es),

supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; LMYHIQQV (SEC ID N.º: 4) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; LXHYHIQQV (SEC ID N.º: 12) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; SVDWWAYGVLLYEMLA (SEC ID N.º: 6) con
 5 opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; SVDWWAYGVLLYEXLA (SEC ID N.º: 13) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; EDEDELFSIME (SEC ID N.º: 7) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es),
 10 supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; EDEDELFSIXE (SEC ID N.º: 14) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GERDVRE (SEC ID N.º: 8) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GEXDVRE (SEC ID N.º: 15) con opcionalmente 1,
 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GERDVXE (SEC ID N.º: 16) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GEXDVXE (SEC ID N.º: 17) con opcionalmente 1,
 15 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R.

Opcionalmente, la secuencia peptídica comprende, consiste esencialmente en o consiste en al menos una de las siguientes secuencias:

20 a) VECTXVEKXVLALLDKXXFLTQLHS (SEC ID N.º: 20) en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R, preferiblemente, un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α , más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, aún más preferiblemente A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de
 25 un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas;

b) VECTMVEKRVLALLDKXXFLTQLHS (SEC ID N.º: 21) en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R, preferiblemente, un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α , más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, aún más preferiblemente A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de
 30 un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas;

c) VECTXVEKRVLALLDKPPFLTQLHS (SEC ID N.º: 22) en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R, preferiblemente, un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α , más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, aún más preferiblemente A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de
 35 un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas;

d) VECTMVEKXVLALLDKPPFLTQLHS (SEC ID N.º: 23) en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R, preferiblemente, un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α , más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, aún más preferiblemente A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de
 40 un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas;

y la secuencia de cualquier segmento de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o
 45 25 residuos consecutivos de cualquier secuencia de a) a d).

Opcionalmente, la secuencia peptídica comprende, consiste esencialmente en o consiste en al menos una de las siguientes secuencias:

VECTMXEKRVLAX (SEC ID N.º: 24)

VECTXXEKRVLAX (SEC ID N.º: 25)

50 VECTMXEKXVLAX (SEC ID N.º: 26)

VECTXXEKXVLAX (SEC ID N.º: 27)

VECTXXEKXVLAXLDKXXFLTQLHS (SEC ID N.º: 28)

VECTMXEKRVLAXLDKXXFLTQLHS (SEC ID N.º: 29)

VECTXXEKRVLAXLDKPPFLTQLHS (SEC ID N.º: 30)

VECTMXEKXVLAXLDKPPFLTQLHS (SEC ID N.º: 31)

VECTTXEKEVLAXLDKAAFLTQHS (SEC ID N.º: 53)

VECTTXEKEVLAXLDKAAF (SEC ID N.º: 54)

VEGTTXEKEVLAXLDKAAF (SEC ID N.º: 55) y

5 ECTTXEKEVLAXL (SEC ID N.º 56)

ECTMXEKKVLAXL (SEC ID N.º: 57)

en donde los residuos que están en negrita y subrayados X llevan el grapado y es cualquier derivado de aminoácido adecuado para el grapado; y

en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R,

10 con la secuencia que tiene opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas.

Preferiblemente, dicha PKC se selecciona del grupo que consiste en una alfa-PKC (α PKC), una beta-PKC (β PKC) que incluye β I y β II PKC, delta-PKC, theta-PKC, eta-PKC y épsilon-PKC. Más preferiblemente, dicha PKC es una α PKC de SEC ID N.º: 1.

15 En una realización particular, la secuencia peptídica comprende, consiste esencialmente en o consiste en VECTTREKEVLASLDKAAFLTQLHS (SEC ID N.º: 32)

en donde R y S llevan el grapado, siendo preferiblemente 2-(7-octenil)arginina y 2-(4-pentenil)serina, respectivamente;

20 con la secuencia que tiene opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un péptido de acuerdo con la presente descripción para su uso en el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados. Se refiere además al uso de un péptido de acuerdo con la presente descripción para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados.

25 Opcionalmente, la diabetes y los trastornos asociados se seleccionan del grupo que consiste en diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, hiperglucemia, obesidad, hiperinsulinemia y síndrome de Bardet Biedl. Opcionalmente, el péptido se usa en combinación con uno o más fármacos activos adicionales seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en un fármaco anti-diabético, un agente hipolipidémico, un agente contra la obesidad, un agente anti-hipertensivo, un fármaco anti-esteatósico, un agente antiinflamatorio y un agonista de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas.

Breve descripción de los dibujos

35 **Figura 1.** Actividad de PKC quinasa en adipocitos humanos inducida por péptidos a partir de PKC alfa. Se cultivaron adipocitos humanos primarios durante toda la noche sin insulina y al día siguiente se usaron diferentes condiciones para cada péptido, se añadieron 25 μ g de péptido ECTMVEKKVLALL o 25 μ g de péptido SVEWWAYGLLYEMLA a cada pocillo y se incubaron durante 30 minutos antes de medir la actividad de PKC. El vehículo que es solución salina fue el control negativo y el control positivo usado fue insulina a 10 mM.

40 **Figura 2.** Nivel de expresión de la isoforma FATP de adipocitos humanos tratados con los péptidos derivados de la PKC alfa humana. Después de 48 horas de incubación con los diferentes péptidos derivados de la PKC alfa (concretamente, ECTMVEKKVLALL y SVEWWAYGLLYEMLA), se midieron los niveles de expresión de las seis isoformas de FATP mediante PCR en tiempo real. Niveles de expresión normalizados para las seis isoformas de FATP (Fatp1-6) en adipocitos humanos. GAPDH se usó como gen de referencia.

45 **Figura 3.** Respuesta a la dosis de PATAS *in vitro* para desencadenar la actividad de PKC en los adipocitos humanos. Respuesta a la dosis de PATAS *in vitro* para desencadenar la actividad de PKC en los adipocitos humanos después de una incubación de 30 minutos de adipocitos primarios humanos con PATAS añadido al medio de cultivo. n = 5 por grupo y las cantidades de PATAS se expresan como μ g por pocillo.

Figura 4: Captación de glucosa en adipocitos primarios humanos maduros. N= 8 por grupo. El péptido ADPIF es tan eficaz como la insulina para desencadenar la absorción de glucosa en los adipocitos primarios humanos maduros.

Figura 5. El péptido ADPIF es más activo que el péptido PATAD para mejorar la intolerancia a la glucosa en ratones

(A) Tolerancia a la glucosa: a los ratones se les inyectó vehículo (solución salina) o vehículo + PATAD 417 o vehículo + ADPIF (CPC péptido A-MRO) el día 0. Seis días después (D6) los ratones estuvieron en ayunas durante 4 horas y en el minuto 0 recibieron una inyección subcutánea de glucosa para realizar el ipGTT. Los niveles de glucosa se midieron a partir de sangre de la cola cada 30 minutos. Además de los ratones de control que se alimentaron con dieta Chow (dieta CTL Chow), todos los demás ratones se alimentaron con una dieta alta en grasas/alta en glucosa.

(B) Área bajo la curva (AUC) correspondiente para la prueba de tolerancia a la glucosa mostrada en (A) que demuestra una caída en el AUC en respuesta a la inyección de PATAD (PATAD417) y ADPIF (PATAD417-MRP) que muestra que ADPIF es más eficaz que PATAD para reducir el AUC. Esto indica que ADPIF es más eficaz para mejorar la intolerancia a la glucosa que PATAD.

Figura 6. PATAS se comporta como antidiabético en modelo murino de enfermedades establecidas (db/db; BKS de Jax lab) asociado con la reducción de los niveles de expresión de FATP2 en el tejido adiposo.

(Figura 6A) Curva de excursión de glucosa en sangre durante ipGTT el día 4 después de la inyección subcutánea de PATAS (dosis de PATAS de 2 mg/kg de peso corporal) en ratones macho *db/db* de 6 semanas de edad con dieta chow después de 8 horas de ayuno. Bolo de glucosa (2 g/kg de peso corporal) administrado por vía subcutánea en T = 0 min y el histograma de AUC asociado (n = 10 ratones por grupo, la significación se estableció en *valor de p ≤ 0,05, **valor de p ≤ 0,01).

(Figura 6B) Ratones *sWAT db/db* después de 4 inyecciones semanales de PATAS y otras 4 semanas sin tratamiento. Se determinaron los niveles de expresión normalizados para las seis isoformas de FATP (FATP 1-6) en tejido adiposo blanco subcutáneo (sWAT). n = 6 por grupo con GAPDH como gen de referencia.

Figura 7. PATAS es eficaz para mejorar la intolerancia a la glucosa en un modelo genético de ratón para una enfermedad rara asociada con la obesidad y la diabetes tipo 2, el síndrome de Bardet Biedl (BBS). Los ratones BBS se alimentaron ad libitum con una dieta chow. n = 4 ratones con una configuración experimental cruzada con ipGTT realizada antes de la inyección y 3 días después de la inyección. Se generó un modelo de ratón knockout para el gen BBS 10 (*Bbs10^{-/-}*) y se volvieron obesos espontáneamente como se describe en la bibliografía. A los 4 meses de edad, se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (ipGTT) en los *Bbs10^{-/-}* antes de administrar PATAS y se encontró que los ratones *Bbs10^{-/-}* eran intolerantes a la glucosa (Figura 7A) con un área bajo la curva (AUC) correspondiente de ~ 30.000 mg/dl.min (Figura 7B). Los mismos ratones recibieron 2 mg/kg de peso corporal de PATAS en el tejido adiposo subcutáneo y 3 días después se realizó una ipGTT y se encontró que los ratones *Bbs10^{-/-}* presentaron tolerancia mejorada a la glucosa (Figura 7A) correspondiente a una caída del AUC a ~16.000 mg/dl.min (Figura 7B).

Figura 8. Efecto de ADPIF sobre la albúmina glicosilada en plasma en el modelo de ratones STAM. Se usó el plasma de los ratones tratados del modelo STAMT japonés para medir los niveles de albúmina glicosilada circulante usando un kit comercialmente disponible. Los resultados se presentan en esta figura como el valor medio de 6 ratones por grupo presentado con el error estándar de la media para las barras de error. Después de las 5 inyecciones semanales de ADPIF a los ratones correspondientes, se midió una caída significativa en los niveles de albúmina glicosilada en comparación con el grupo de ratones inyectados con vehículo.

Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, los inventores proporcionan péptidos del dominio quinasa de la PKCα y derivados de estos que disminuyen específicamente la expresión de FATP2 (proteína transportadora de ácidos grasos 2) en el tejido adiposo. Finalmente, los péptidos son capaces de disminuir la albúmina glicosilada en plasma, que es un biomarcador de diabetes.

Por lo tanto, los péptidos como se describen en la presente memoria son útiles para el tratamiento de la diabetes y los trastornos asociados.

La diabetes mellitus se caracteriza por hiperglucemia. Más particularmente, la diabetes tipo 2 se caracteriza por hiperglucemia y resistencia a la insulina. Se cree que la obesidad es la causa principal de la diabetes tipo 2 en personas genéticamente predispuestas a la enfermedad. La retinopatía diabética, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética son trastornos bien conocidos asociados con la diabetes y la resistencia a la insulina. Entonces, la disminución de la glucemia mediante el aumento de la captación de glucosa podría tratar o retrasar la progresión o aparición de estas enfermedades.

Por consiguiente, la invención se refiere a

- un péptido como se define en la presente memoria para su uso en el tratamiento de diabetes y trastornos asociados;
- una composición farmacéutica que comprende un péptido como se define en la presente memoria para su uso en el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados;

- el uso de un péptido o una composición farmacéutica como se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados;

- un método para el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido como se define en la presente memoria.

5 Definiciones

ALMS1, proteína 1 del síndrome de Alström, es una proteína codificada por el gen *ALMS1*. Se ha descubierto que las mutaciones en el gen *ALMS1* son causantes del síndrome de Alström. Se describe en varias bases de datos, concretamente, UniProt ID No Q8TCU4; Gene ID No 7840, HGNG ID No 428. Las secuencias de referencia se describen en Genbank bajo NM_015120.4 para el ARNm y NP_055935.4 para la proteína.

10 Los términos "Proteína quinasa C" y "PKC" (EC 2.7.11.13) son equivalentes y se refieren a una familia de enzimas proteína quinasa que intervienen en el control de la función de otras proteínas a través de la fosforilación de los grupos hidroxilo de los residuos de aminoácidos serina y treonina de estas proteínas. Las PKC normalmente se activan por señales como aumentos en la concentración de diacilglicerol (DAG) o iones de calcio (Ca^{2+}). La PKC juega un papel importante en varias cascadas de transducción de señales.

15 La familia PKC comprende al menos quince isoenzimas en humanos, divididas en tres subfamilias principales, PKCs convencionales (o clásicas), PKCs nuevas y PKCs atípicas. Las (c)PKCs convencionales comprenden las isoformas α , β I, β II y γ . Estas PKCs requieren Ca^{2+} , DAG y un fosfolípido como la fosfatidilserina para la activación.

Las nuevas (n)PKCs incluyen las isoformas δ , ϵ , η y θ . Estas PKCs requieren DAG, pero no requieren Ca^{2+} para la activación.

20 Las (a)PKCs atípicas incluyen las isoformas ζ , I y λ . Estas PKCs no requieren ni Ca^{2+} ni diacilglicerol para su activación.

La proteína quinasa C tipo alfa, también llamada α PKC, PKC-A o PKC-alfa, pertenece a una familia de proteínas quinasas específicas de serina y treonina que pueden ser activadas por el calcio y el segundo mensajero diacilglicerol. Se describe en varias bases de datos, concretamente, UniProt ID No P17252, Gene ID No 9393, HGNG ID No 5578.

25 Las secuencias de referencia se describen en Genbank bajo NM_02737.2 para el ARNm y NP_002728.1 para la proteína. La secuencia de proteína de la α PKC humana se describe en la SEC ID N.º: 1.

El dominio quinasa de la α PKC está desde la posición 339 hasta la posición 595 como se describe en la SEC ID N.º: 1 y se muestra en la SEC ID N.º 2.

30 "*consiste en*," "*consiste esencialmente en*" o "*comprende sustancialmente*": La descripción en la presente memoria de cualquier aspecto o realización de la invención que usa términos tales como referencia a un elemento o elementos tiene por objeto proporcionar apoyo para un aspecto o realización similar de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos en particular, a menos que se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto. Por ejemplo, un péptido o proteína descritos en la presente memoria que comprende una secuencia particular se debe entender que también describe un péptido o proteína que

35 consiste en esa secuencia, a menos que se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto. Por "consiste esencialmente en" se entiende que el péptido o proteína consiste en esa secuencia, pero también puede incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones, adiciones, supresiones o una mezcla de estas, preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, adiciones, supresiones o una mezcla de estas. En particular, por "consiste esencialmente en" se debe entender que el péptido puede incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aminoácidos adicionales en el extremo N y/o

40 C-terminal, preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos adicionales, y/o 1, 2 o 3 sustituciones, supresiones, adiciones o una mezcla de estas. Preferiblemente, el número de sustituciones, adiciones, supresiones o una mezcla de estas depende de la longitud de la secuencia. Por ejemplo, el porcentaje de sustituciones, supresiones, adiciones o una mezcla de estas no puede ser superior al 30 %, preferiblemente no superior al 25 %.

45 Como se usa en la presente memoria, el término "sustitución" se refiere al intercambio de un solo aminoácido por otro en una secuencia peptídica.

Como se usa en la presente memoria, el término "supresión" se refiere a la eliminación de un único aminoácido en una secuencia peptídica.

Como se usa en la presente memoria, el término "inserción" o "adición" son equivalentes y se refieren a la adición de un único aminoácido en una secuencia peptídica.

50 Por "sustituciones, adiciones, supresiones" se entiende una sustitución, adición, supresión de un aminoácido. Entonces, cuando se haga referencia a "1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones, adiciones, supresiones o una mezcla de estas", "1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, adiciones, supresiones o una mezcla de estas" o "1, 2 o 3 sustituciones, supresiones, adiciones o una mezcla de estas", significa respectivamente "1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustituciones, adiciones, supresiones y una mezcla de estas", "1, 2, 3, 4 o 5

modificación(es) de un aminoácido seleccionadas a partir de sustituciones, adiciones, supresiones o una mezcla de estas" o "1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas a partir de sustituciones, supresiones, adiciones o una mezcla de estas". "1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, adiciones, supresiones o una mezcla de estas" también significa "de 1 a 5 sustituciones, adiciones, supresiones o una mezcla de estas". "1, 2 o 3 sustituciones, adiciones, supresiones o una mezcla de estas" también significa "de 1 a 3 sustituciones, adiciones, supresiones o una mezcla de estas".

En las secuencias peptídicas descritas en la presente memoria, los aminoácidos están representados por su código de una letra de acuerdo con la siguiente nomenclatura: A: alanina; C: cisteína; D: ácido aspártico; E: ácido glutámico; F: fenilalanina; G: glicina; H: histidina; I: isoleucina; K: lisina; L: leucina; M: metionina; N: asparagina; P: prolina; Q: glutamina; R: arginina; S: serina; T: treonina; V: valina; W: triptófano e Y: tirosina.

Como se usa en la presente memoria, los términos "identidad de secuencia" o "identidad" se refieren a una correspondencia exacta de aminoácido a aminoácido de dos péptidos. El porcentaje de identidad se puede determinar mediante una comparación directa de la información de la secuencia entre dos moléculas alineando las secuencias, contando el número exacto de coincidencias entre las dos secuencias alineadas, dividiendo por la longitud de la secuencia más corta y multiplicando el resultado por 100.

La identidad de secuencia se puede determinar mediante el alineamiento de dos secuencias peptídicas usando algoritmos de alineamiento global o local, dependiendo de la longitud de las dos secuencias. Las secuencias de longitudes similares se alinean preferiblemente usando algoritmos de alineación global (p. ej., Needleman Wunsch) que alinean las secuencias de manera óptima en toda la longitud, mientras que las secuencias de longitudes sustancialmente diferentes se alinean preferiblemente usando un algoritmo de alineación local (p. ej., Smith Waterman). Las secuencias se pueden denominar entonces "sustancialmente idénticas" o "esencialmente similares" cuando comparten al menos un cierto porcentaje mínimo de identidad de secuencia (cuando están alineadas de manera óptima, por ejemplo, por los programas GAP o BESTFIT usando parámetros predeterminados). GAP usa el algoritmo de alineación global de Needleman y Wunsch para alinear dos secuencias en toda su longitud (longitud completa), maximizando la cantidad de coincidencias y minimizando la cantidad de espacios. Se usa adecuadamente una alineación global para determinar la identidad de la secuencia cuando las dos secuencias tienen longitudes similares.

Por "aumentado", "aumentar" o "mejorar" se pretende hacer referencia a una medida aumentada en al menos un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % en comparación con la medida medida en ausencia de la molécula ensayada en las mismas condiciones. Por "disminuido" o "disminución" se pretende hacer referencia a una medida disminuida en al menos un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % en comparación con la medida medida en ausencia de la molécula analizada en las mismas condiciones.

Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento", "tratar" o "que trata" se refiere a cualquier acto destinado a mejorar el estado de salud de los pacientes, como curar, aliviar o retrasar la enfermedad. Incluye tratamiento tanto preventivo como terapéutico.

El término tratamiento designa en particular la corrección, el retraso o la reducción de una homeostasis alterada de la glucosa. El término "tratamiento" también designa una mejora en la captación de glucosa (p. ej., captura de glucosa por adipocitos). Dentro del contexto de la invención, los términos "controlar el nivel de glucosa en sangre" o "control del nivel de glucosa en sangre" se refieren a la normalización o regulación del nivel de glucosa en sangre o plasma en un sujeto mamífero que tiene niveles anormales (es decir, niveles que están por debajo o por encima de un valor de referencia, mediana o promedio conocido para un sujeto mamífero correspondiente con una homeostasis de glucosa normal).

Como se usa en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un péptido de la presente descripción o de una composición farmacéutica de la presente descripción que trata o retrasa la progresión o aparición de diabetes o un trastorno asociado. También se puede referir a una cantidad de un péptido de la presente descripción o de una composición farmacéutica de la presente descripción que trata o retrasa la diabetes o un trastorno asociado.

Como se usa en la presente memoria, los términos "principio activo", "ingrediente activo" e "ingrediente farmacéutico activo" son equivalentes y se refieren a un componente de una composición farmacéutica que tiene un efecto terapéutico.

Como se usa en la presente memoria, el término "efecto terapéutico" se refiere a un efecto inducido por un ingrediente activo, como un péptido de la presente descripción, o por una composición farmacéutica de acuerdo con la presente descripción, capaz de tratar o retrasar la progresión o el inicio de diabetes o un trastorno asociado.

Como se usa en la presente memoria, el término "excipiente o transportador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier ingrediente excepto los ingredientes activos que están presentes en una composición farmacéutica. Su adición puede estar dirigida a conferir una consistencia particular u otras propiedades físicas o gustativas al producto final. Un excipiente o transportador farmacéuticamente aceptable debe estar desprovisto de cualquier interacción, en particular química, con los ingredientes activos.

Como se usa en la presente memoria, los términos "sujeto", "individuo" o "paciente" son intercambiables y se refieren a un animal, preferiblemente a un mamífero, incluso más preferiblemente a un ser humano, incluidos adultos, niños, recién nacidos y humanos en la etapa prenatal.

- 5 En el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores de $\pm 10\%$ del valor especificado. Por ejemplo, "aproximadamente 50" comprende valores de $\pm 10\%$ de 50, es decir, valores en el intervalo entre 45 y 55. Preferiblemente, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores de $\pm 5\%$ del valor especificado.

Péptidos

El o los péptidos de acuerdo con la presente descripción presenta(n) las siguientes características:

- 10 - no comprende simultáneamente una metionina, una prolina y una arginina;
- preferiblemente, adopta una estructura secundaria que es una hélice, preferiblemente una hélice alfa;
- comprende, consiste esencialmente en o consiste en una secuencia de un segmento del dominio quinasa de una PKC (Proteína Quinasa C), preferiblemente un segmento de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 25 residuos consecutivos del dominio quinasa de una PKC (Proteína Quinasa C) o un segmento de 5 a 40 residuos consecutivos del dominio quinasa de una PKC (Proteína Quinasa C); y
- 15 - la secuencia peptídica puede comprender 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de aminoácidos seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas dentro de dicha secuencia de un segmento del dominio quinasa de la PKC.

El o los péptidos pueden presentar además una o varias de las siguientes características:

- 20 - tiene una longitud de menos de 80 aminoácidos, más preferiblemente menos de 60 aminoácidos, aún preferiblemente menos de 40 aminoácidos, e incluso más preferiblemente menos de 30 aminoácidos;
- tiene una longitud de al menos 5 aminoácidos y menos de 40 aminoácidos, preferiblemente una longitud de al menos 5, 6, 7, 8 o 9 aminoácidos y menos de 30 aminoácidos, más preferiblemente de al menos 5, 6, 7, 8 o 9 aminoácidos y menos de 25 aminoácidos;
- 25 - está modificado por un entrecruzamiento;
- es capaz de interferir con la interacción ALMS1-PKC, en particular para disminuir o prevenir la interacción entre ALMS1 y α PKC; o no es capaz de interferir con la interacción ALMS1-PKC, en particular para disminuir o prevenir la interacción entre ALMS1 y α PKC;
- 30 - modifica los niveles de expresión de FATPs en tejido adiposo, preferentemente disminuye la expresión de FATP2 en tejido adiposo.

El o los péptidos puede(n) presentar además una o varias de las siguientes características:

- tiene una longitud de menos de 80 aminoácidos, más preferiblemente menos de 60 aminoácidos, aún preferiblemente menos de 40 aminoácidos, e incluso más preferiblemente menos de 30 aminoácidos;
- 35 - tiene una longitud de al menos 5, 6, 7, 8 o 9 aminoácidos y menos de 40 aminoácidos, preferiblemente una longitud de al menos 5, 6, 7, 8 o 9 aminoácidos y menos de 30 aminoácidos, más preferiblemente de al menos 5, 6, 7, 8 o 9 aminoácidos y menos de 25 aminoácidos;
- está modificado por un entrecruzamiento;
- no es capaz de interferir con la interacción ALMS 1-PKC, en particular para disminuir o prevenir la interacción entre ALMS1 y α PKC.
- 40 En un aspecto, el péptido de la presente descripción comprende, consiste esencialmente en o consiste en una secuencia de un segmento del dominio quinasa de una PKC (Proteína Quinasa C). La PKC se puede seleccionar de PKC convencional, PKC nueva y PKC atípica. En particular, la PKC se puede seleccionar de la PKC convencional. Preferiblemente, la PKC se puede seleccionar del grupo que consiste en PKCs α , β I, β II y γ . Más preferiblemente, la PKC se puede seleccionar del grupo que consiste en PKC α , β I y β II. Incluso más preferiblemente, la PKC es una α PKC, preferiblemente una α PKC humana, más preferiblemente una α PKC humana de SEC ID N.º: 1. El dominio quinasa de la α PKC humana se describe en la SEC ID N.º: 2.
- 45

El segmento del dominio quinasa de una PKC tiene al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 25 residuos consecutivos del dominio quinasa de una PKC. En un aspecto, el segmento del dominio quinasa de una PKC tiene de 5 a 40 residuos consecutivos del dominio quinasa de una PKC (opcionalmente, de 5 a 30 o de 5 a 25 o de 7 a 25 o de 8 a 25 o de 9 a 25 o de 10 a 25 o de 11 a 25 o de 12 a 25).

- 50

El dominio quinasa de PKC del que se selecciona el segmento tiene preferiblemente al menos un 40 % de identidad con la secuencia SEC ID N.º: 2, más preferiblemente al menos 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 % de identidad con la secuencia SEC ID N.º: 2.

- 5 Preferiblemente, dicha secuencia de un segmento del dominio quinasa de una PKC corresponde al menos al 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% de la secuencia del péptido. En una realización particular, la secuencia peptídica de acuerdo con la presente descripción consiste en la secuencia de un segmento de SEC ID N.º: 1.

- 10 Cuando el segmento del dominio quinasa de una PKC comprende una metionina y/o una prolina y/o una arginina, entonces se puede modificar la secuencia (es decir, introduciendo sustitución(es)) para eliminar todos los residuos de prolina, y /o todos los residuos de metionina, y/o todos los residuos de arginina. Por ejemplo, la secuencia se puede modificar (es decir, introduciendo sustitución(es)) para eliminar todos los residuos de prolina. Alternativamente, la secuencia se puede modificar (es decir, introduciendo sustitución(es)) para eliminar todos los residuos de metionina. De otro modo, la secuencia se puede modificar (es decir, introduciendo sustitución(es)) para eliminar todos los residuos de arginina. En un aspecto, la secuencia se puede modificar (es decir, introduciendo sustitución(es)) para eliminar todos los residuos de prolina y metionina. En otro aspecto, la secuencia se puede modificar (es decir, introduciendo sustitución(es)) para eliminar todos los residuos de prolina y arginina. En un aspecto adicional, la secuencia se puede modificar (es decir, introduciendo sustitución(es)) para eliminar todos los residuos de metionina y arginina. Más preferiblemente, la secuencia se puede modificar (es decir, introduciendo sustitución(es)) para eliminar todos los residuos de prolina, todos los residuos de metionina y todos los residuos de arginina.

- 20 Preferiblemente, el péptido comprende no más de 20, preferiblemente no más de 15, más preferiblemente no más de 10, modificaciones de aminoácidos seleccionadas entre sustituciones, supresiones, adiciones y una mezcla de estas. En una realización particularmente preferida, el péptido puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 modificación(es) de aminoácidos seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5, más preferiblemente 1, 2 o 3.

- 25 Por ejemplo, el péptido tiene al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% de identidad con la secuencia de un segmento del dominio quinasa PKC, preferiblemente de la SEC ID N.º 2. En una realización, la parte de la secuencia del péptido correspondiente a la SEC ID N.º 2 tiene al menos un 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% de identidad con la secuencia de un segmento de la SEC ID N.º 2.

- 30 En un aspecto particular, el péptido tiene al menos un aminoácido que se sustituye, suprime o añade en comparación con la secuencia de un segmento del dominio quinasa PKC, preferiblemente de la SEC ID N.º 2.

Por ejemplo, la secuencia de un segmento del dominio quinasa de la PKC puede pertenecer a las secuencias entre las posiciones 339 y 432 de la SEC ID N.º: 1, entre las posiciones 434 y 544 de la SEC ID N.º: 1, entre las posiciones 546 y 561 de la SEC ID N.º: 1, entre las posiciones 563 y 565 de la SEC ID N.º: 1, o entre las posiciones 568 y 595 de la SEC ID N.º: 1.

- 35 En una realización, la secuencia de un segmento del dominio quinasa de PKC puede no incluir los siguientes residuos: G433, E545, S562, S566 de la SEC ID N.º: 1.

- 40 En un aspecto, el péptido de la presente descripción tiene una estructura de hélice alfa. Como se usa en la presente memoria, los términos "hélice alfa", " α -hélice", "hélice α clásica de Pauling-Corey-Branson" y "hélice 3.613" son equivalentes y se refieren entre sí. El término "hélice alfa" se refiere a un motivo común en la estructura secundaria de las proteínas que es una conformación en giro hacia la derecha o en espiral (hélice) en la que cada grupo N-H del esqueleto dona un enlace de hidrógeno al grupo C=O del esqueleto del amino ácido ubicado tres o cuatro residuos antes a lo largo de la secuencia de la proteína. Una hélice alfa tiene un número promedio de residuos por giro helicoidal de aproximadamente 3,6 residuos y están involucrados 13 átomos en el anillo formado por el enlace de hidrógeno.

- 45 En una realización particular, el péptido de la presente descripción tiene una estructura de hélice alfa y/o tiene una secuencia que es predictiva de una estructura de hélice alfa. Los métodos para determinar la estructura de un péptido son bien conocidos por el experto en la técnica, como el difracción circular o la RMN. Del mismo modo, los métodos para predecir una estructura de hélice alfa de un péptido son bien conocidos por el experto en la técnica, como STRIDE (Frishman D., Argos P., Proteins, vol. 23, n.º 4, 1995, págs. 566-579); DEFINE (Richards F. M., Kundrot C. E., Proteins, vol. 3, n.º 2, 1988, págs. 71-84); DSSP (Touw y cols. Nucleic Acids Research 2015; 43: D364-D368; Kabsch y Sander. Biopolymers. 1983, 22, 2577-2637).

Las hélices alfa están ubicadas en el dominio quinasa en las siguientes localizaciones: 372-377; 381-392; 425-432; 437-456; 466-468; 502-504; 507-510; 518-533; 543-552; 563-572; 577-579; 587-593 y 595-597 de la SEC ID N.º: 1.

Bajo ese parámetro, el péptido puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en al menos una de las siguientes secuencias:

- 55 - VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3);

- LMYHIQQV (SEC ID N.º: 4);
- LDN;
- PDY;
- PEII (SEC ID N.º: 5);
- 5 - SVDWWAYGVLLYEMLA (SEC ID N.º: 6);
- EDEDELFSIME (SEC ID N.º: 7);
- PAK;
- GERDVRE (SEC ID N.º: 8);
- AFF.
- 10 En una realización particular, el péptido puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en al menos una de las siguientes secuencias:
 - VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3); y
 - GERDVRE (SEC ID N.º: 8).
- 15 Opcionalmente, el péptido puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en al menos una de las siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3); VECTXVEKRVLA (SEC ID N.º: 9); VECTMVEKXVLA (SEC ID N.º: 10); VECTXVEKXVLA (SEC ID N.º: 11); LMYHIQQV (SEC ID N.º: 4); LXHYHIQQV (SEC ID N.º: 12); LDN; SVDWWAYGVLLYEMLA (SEC ID N.º: 6); SVDWWAYGVLLYEXLA (SEC ID N.º: 13); SVXWWAYGLLYEMLA (SEC ID N.º: 52); EDEDELFSIME (SEC ID N.º: 7); EDEDELFSIXE (SEC ID N.º: 14); GERDVRE (SEC ID N.º: 8); GEXDVRE (SEC ID N.º: 15); GERDVXE (SEC ID N.º: 16); GEXDVXE (SEC ID N.º: 17); LDN; AF; PDY; XDY; PEII
- 20 (SEC ID N.º: 5); XEII (SEC ID N.º: 18); PAK; XAK; en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R. Preferiblemente, X es un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α . Por ejemplo, X se puede seleccionar del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, más preferiblemente A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y.
- 25 En un aspecto, el péptido puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en al menos una de las siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3); VECTXVEKRVLA (SEC ID N.º: 9); VECTMVEKXVLA (SEC ID N.º: 10); VECTXVEKXVLA (SEC ID N.º: 11); LMYHIQQV (SEC ID N.º: 4); LXHYHIQQV (SEC ID N.º: 12); SVDWWAYGVLLYEMLA (SEC ID N.º: 6); SVDWWAYGVLLYEXLA (SEC ID N.º: 13); SVXWWAYGLLYEMLA (SEC ID N.º: 52); EDEDELFSIME (SEC ID N.º: 7); EDEDELFSIXE (SEC ID N.º: 14); GERDVRE (SEC ID N.º: 8); GEXDVRE (SEC ID N.º: 15); GERDVXE (SEC ID N.º: 16); GEXDVXE (SEC ID N.º: 17); en donde X es cualquier
- 30 aminoácido excepto M, P y R. En un aspecto particular, el péptido puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en VECTMVEKXVLA (SEC ID N.º: 10) siendo X K. En otro aspecto particular, el péptido puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en SVXWWAYGLLYEMLA (SEC ID N.º: 52) siendo X E.
- 35 En particular, el péptido puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en al menos una de las siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3); VECTXVEKRVLA (SEC ID N.º: 9); VECTMVEKXVLA (SEC ID N.º: 10); VECTXVEKXVLA (SEC ID N.º: 11); LXHYHIQQV (SEC ID N.º: 12); SVDWWAYGVLLYEXLA (SEC ID N.º: 13); EDEDELFSIXE (SEC ID N.º: 14); GERDVRE (SEC ID N.º: 8); GEXDVRE (SEC ID N.º: 15); GERDVXE (SEC ID N.º: 16); GEXDVXE (SEC ID N.º: 17); en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R. Por ejemplo, el péptido puede comprender al menos una de las siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA o VECTTVEKEVLA (SEC ID N.º: 19).
- 40 Opcionalmente, el péptido comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustitución(es), supresión(es), adición(es) o una mezcla de estas, preferiblemente, 1, 2, 3, 4 o 5 sustitución(es), supresión(es), adición(es) o una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 sustitución(es).
- 45 Opcionalmente, el péptido puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en al menos una de las siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es), y una mezcla de estas; VECTXVEKRVLA (SEC ID N.º: 9) con modificación(es) opcional(es) de un aminoácido seleccionadas de 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es), y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificaciones de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es), y una mezcla de estas; VECTMVEKXVLA (SEC ID N.º: 10) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5
- 50 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTXVEKXVLA (SEC ID N.º: 11) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es),

adición(es) y una mezcla de estas; LMYHIQQV (SEC ID N.º: 4) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; LXYHIQQV (SEC ID N.º: 12) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; LDN; SVDWWAYGVLLYEMLA (SEC ID N.º: 6) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es), y una mezcla de estas; SVDWWAYGVLLYEXLA (SEC ID N.º: 13) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es), y una mezcla de estas; SVXWWAYGLLYEMLA (SEC ID N.º: 52) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es), y una mezcla de estas; EDEDELFSIME (SEC ID N.º: 7) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de los mismos; EDEDELFSIXE (SEC ID N.º: 14) con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GERDVRE (SEC ID N.º: 8) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GEXDVRE (SEC ID N.º: 15) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GERDVXE (SEC ID N.º: 16) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GEXDVXE (SEC ID N.º: 17) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; LDN; AFF; PDY; XDY; PEII (SEC ID N.º: 5); XEII (SEC ID N.º: 18); PAK; XAK; en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R. Preferiblemente, X es un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α . Por ejemplo, X se puede seleccionar del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, más preferiblemente A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y.

En un aspecto, el péptido puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en al menos una de las siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTXVEKRVLA (SEC ID N.º: 9) con modificación(es) opcional(es) de un aminoácido seleccionadas de 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es), y una mezcla de estas; VECTMVEKXVLA (SEC ID N.º: 10) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTXVEKXVLA (SEC ID N.º: 11) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; LMYHIQQV (SEC ID N.º: 4) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; LXYHIQQV (SEC ID N.º: 12) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; SVDWWAYGVLLYEMLA (SEC ID N.º: 6) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; SVDWWAYGVLLYEXLA (SEC ID N.º: 13) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; SVXWWAYGLLYEMLA (SEC ID N.º: 52) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; EDEDELFSIME (SEC ID N.º: 7) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; EDEDELFSIXE (SEC ID N.º: 14) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GERDVRE (SEC ID N.º: 8) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GEXDVRE (SEC ID N.º: 15) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GERDVXE (SEC ID N.º: 16) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GEXDVXE (SEC ID N.º: 17) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R. Preferiblemente, X es un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α . Por ejemplo, X se puede seleccionar del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, más preferiblemente A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y.

En particular, el péptido puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en al menos una de las siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTXVEKRVLA (SEC ID N.º: 9) con modificación(es) opcional(es) de un aminoácido seleccionadas de 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es), y una mezcla de estas; VECTMVEKXVLA (SEC ID N.º: 10) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTXVEKXVLA (SEC ID N.º: 11) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GERDVRE (SEC

- ID N.º: 8) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GEXDVRE (SEC ID N.º: 15) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GERDVXE (SEC ID N.º: 16) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GEXDVXE (SEC ID N.º: 17) con opcionalmente 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R. Preferiblemente, X es un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α . Por ejemplo, X se puede seleccionar del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, más preferiblemente A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y.
- 10 Por ejemplo, el péptido puede comprender al menos una de las siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA o VECTTVEKEVLA (SEC ID N.º: 19).
- En un aspecto, el péptido puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en al menos una de las siguientes secuencias:
- 15 a) VECTXVEKXVLALLDKXXFLTQLHS (SEC ID N.º: 20) en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R, preferiblemente, un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α , más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, aún más preferiblemente A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas;
- 20 b) VECTMVEKRVLALLDKXXFLTQLHS (SEC ID N.º: 21) en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R, preferiblemente, un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α , más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, aún más preferiblemente A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas;
- 25 c) VECTXVEKRVLALLDKPPFLTQLHS (SEC ID N.º: 22) en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R, preferiblemente, un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α , más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, aún más preferiblemente A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas;
- 30 d) VECTMVEKXVLALLDKPPFLTQLHS (SEC ID N.º: 23) en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R, preferiblemente, un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α , más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, aún más preferiblemente A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, con opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas;
- 35 y la secuencia de cualquier segmento de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 25 residuos consecutivos de cualquier secuencia de a) a d).
- 40 En otra realización particular, el péptido de acuerdo con la presente descripción se diseña o modifica con el fin de mantenerlo en una conformación alfa helicoidal. Como se conoce en la técnica, esto se puede lograr a través de una variedad de métodos, que incluyen la modificación de la secuencia de aminoácidos con la sustitución de aminoácidos que no son críticos para los efectos biológicos, el uso de aminoácidos no naturales, la ciclación de péptidos y modificaciones del esqueleto peptídico o la adición de enlaces químicos entre aminoácidos en la cadena peptídica.
- 45 Tales modificaciones se pueden realizar en los péptidos, por ejemplo, para aumentar su estabilidad térmica y a las proteasas.
- En particular, el péptido de la presente descripción se modifica mediante un entrecruzamiento químico. Por ejemplo, el péptido puede ser un péptido grapado. En una realización, el péptido de la presente descripción se grapa. El término "péptido grapado" o "péptido cosido", como se usa en la presente memoria, se refiere a un péptido modificado artificialmente en el que la estructura secundaria del péptido se estabiliza con uno o más entrecruzamientos moleculares artificiales (puentes) que conectan giros adyacentes de hélices α en el péptido. Los métodos para preparar péptidos grapados son bien conocidos en la técnica, por ejemplo en Verdine y Hilinski (2012, Methods Enzymol, 503, 3-33), los documentos WO10033617 y WO10011313.
- 50 En una realización, los entrecruzamientos del péptido grapado de la presente descripción son entrecruzamientos i+3 y/o i+4 y/o i+7. En un péptido, un "entrecruzamiento i+3" es un entrecruzamiento entre un aminoácido, el aminoácido "i" y otro aminoácido presente a una distancia de 3 residuos de aminoácido del aminoácido i. En un péptido, un "entrecruzamiento i+4" es un entrecruzamiento entre un aminoácido, el aminoácido "i" y otro aminoácido presente a una distancia de 4 residuos de aminoácido del aminoácido i. En un péptido, un "entrecruzamiento i+7" es un
- 55

entrecruzamiento entre un aminoácido, el aminoácido "i" y otro aminoácido presente a una distancia de 7 residuos de aminoácido del aminoácido i. En un aspecto preferido, el péptido tiene un "entrecruzamiento i+7".

Para las secuencias más cortas, en particular las que incluyen de tres a cuatro residuos, el entrecruzamiento es i+3 e i+4 y se introduce entre residuos que están fuera de esta secuencia. Cuando las secuencias son suficientemente largas, se prefiere el entrecruzamiento de i+7.

Para ilustrar este aspecto en un péptido particular, el péptido puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en una de las siguientes secuencias:

VECTM**X**EKRVLA**X** (SEC ID N.º: 24)

VECTX**X**EKRVLA**X** (SEC ID N.º: 25)

VECTM**X**EKXVLA**X** (SEC ID N.º: 26)

VECTX**X**EKXVLA**X** (SEC ID N.º: 27)

VECTX**X**EKXVLA**X**LDKXXFLTQLHS (SEC ID N.º: 28)

VECTM**X**EKRVLA**X**LDKXXFLTQLHS (SEC ID N.º: 29)

VECTX**X**EKRVLA**X**LDKPPFLTQLHS (SEC ID N.º: 30)

VECTM**X**EKXVLA**X**LDKPPFLTQLHS (SEC ID N.º: 31)

VECTT**X**EKEVLA**X**LDKAAFLTQHS (SEC ID N.º: 53)

VECTT**X**EKEVLA**X**LDKAAF (SEC ID NO.º: 54)

VEGTT**X**EKEVLA**X**LDKAAF (SEC ID N.º: 55) y

ECTT**X**EKEVLA**X**L (SEC ID N.º 56)

ECTM**X**EKKVLA**X**L (SEC ID N.º 57)

en donde los residuos que están en negrita y subrayados **X** llevan el grapado y es cualquier derivado de aminoácido adecuado para el grapado; y

en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R, preferiblemente, un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α , más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, aún más preferiblemente A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, y

con la secuencia que tiene opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas.

Por ejemplo, en el contexto de un grapado i+7, la primera **X** es un 2-(7-octenil)aminoácido (por ejemplo, una 2-(7-octenil)alanina o una 2-(7-octenil)arginina) y el segundo **X** es un 2-(4-pentenil)aminoácido (por ejemplo, una 2-(4-pentenil)alanina o una 2-(4-pentenil)serina). Las combinaciones específicas pueden ser 2-(7-octenil)alanina y 2-(4-pentenil)alanina; 2-(7-octenil)alanina y 2-(4-pentenil)serina; 2-(7-octenil)arginina y 2-(4-pentenil)alanina; o 2-(7-octenil)arginina y 2-(4-pentenil)serina.

En una realización particular, el péptido puede ser

VECTT**R**EKEVLA**S**LDKAAFLTQLHS (SEC ID N.º: 32)

en donde **R** y **S** llevan el grapado, siendo preferiblemente 2-(7-octenil)arginina y 2-(4-pentenil)serina, respectivamente;

con la secuencia que tiene opcionalmente 1, 2, 3, 4 o 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, más preferiblemente, 1, 2 o 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas.

En una realización particular, el péptido de acuerdo con la presente descripción es un péptido cíclico. Como se usa en la presente memoria, el término "péptido cíclico" o "péptido circular" son equivalentes y se refieren a un péptido en el que el extremo N-terminal y el extremo C-terminal, o el extremo N-terminal y la cadena lateral de otro aminoácido, preferiblemente el aminoácido C-terminal, o el C-terminal y la cadena lateral de otro aminoácido, preferiblemente el aminoácido N-terminal, o la cadena lateral de un aminoácido y la cadena lateral de otro aminoácido, preferiblemente el aminoácido N-terminal y el aminoácido C-terminal, se unen con un enlace covalente que genera una estructura de anillo. Como se usa en la presente memoria, el término "N-terminal", "amino terminal", "NH₂ terminal", "extremo N-

terminal" y "amina terminal" son equivalentes y se refieren al grupo amino libre (-NH₂) presente en el primer aminoácido del péptido. Como se usa en la presente memoria, el término "C-terminal", "carboxilo terminal", "carboxi-terminal", "extremo C-terminal" y "COOH-terminal" son equivalentes y se refieren al grupo carboxilo libre (-COOH) presente en el último aminoácido del péptido.

- 5 En una realización, el péptido de acuerdo con la presente descripción tiene una longitud de menos de 80 aminoácidos, más preferiblemente menos de 60 aminoácidos, aun preferiblemente menos de 40 aminoácidos, e incluso más preferiblemente menos de 30 aminoácidos. En una realización particular, el péptido de acuerdo con la presente descripción tiene una longitud inferior a 25 aminoácidos. En otra realización particular, el péptido de acuerdo con la presente descripción tiene una longitud inferior a 20 aminoácidos, preferiblemente inferior a 15 aminoácidos.
- 10 Preferiblemente, el péptido tiene una longitud mínima superior a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 aminoácidos. Por ejemplo, el péptido tiene una longitud de al menos 4 aminoácidos y menos de 40 aminoácidos, preferiblemente una longitud de al menos 4 aminoácidos y menos de 30 aminoácidos; más preferiblemente de al menos 6 aminoácidos y menos de 25 aminoácidos.

- 15 En una realización, el péptido de acuerdo con la presente descripción es capaz de interferir con la interacción ALMS1-PKC, en particular para disminuir o prevenir la interacción entre ALMS1 y α PKC. En otras palabras, el péptido de acuerdo con la presente descripción es capaz de bloquear la interacción entre ALMS1 y α PKC. Alternativamente, el péptido de acuerdo con la presente descripción no es capaz de interferir con la interacción ALMS1-PKC, en particular para disminuir o prevenir la interacción entre ALMS1 y α PKC. En otras palabras, el péptido de acuerdo con la presente descripción no es capaz de bloquear la interacción entre ALMS1 y α PKC.

- 20 Con el fin de determinar el efecto de un péptido sobre la unión de α PKC a ALMS1, se puede llevar a cabo cualquier tecnología conocida por el experto en la técnica, en particular cualquier método adecuado para determinar interacciones proteicas. Por ejemplo, ALMS1 o α PKC nativas recombinantes o purificadas se pueden unir a un **chip** de resonancia de plasmones superficiales y la otra molécula fluir sobre el chip para evaluar la afinidad de unión, por ejemplo, en una máquina Biacore (General Electric, EE. UU.).

- 25 El efecto de los péptidos en la unión de α PKC a ALMS1 se determina midiendo la unión de α PKC a ALMS1 en ausencia y en presencia de(l) (los) péptido(s) analizados y comparando las uniones de α PKC a ALMS1.

- En particular, se puede realizar un ensayo de inmunoprecipitación usando ALMS1 como cebo. El ensayo se puede realizar con células, en particular adipocitos, cultivados en ausencia y/o presencia de insulina, preferiblemente en ausencia de insulina. Los péptidos para ensayar se añaden al medio de cultivo. Luego, se detecta inmunológicamente la α PKC.
- 30

Por "disminuido", "disminuir" o "prevenir" se pretende hacer referencia a una unión disminuida en al menos un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % en comparación con la unión medida en ausencia de la molécula ensayada en las mismas condiciones.

- 35 En una realización, el péptido de acuerdo con la presente descripción es capaz de disminuir la expresión de FATP2 en tejido adiposo.

FATP2 también se llama Miembro 2 de la Familia de Transportadores de Solutos 27 (SLC27A2). Esta proteína se describe en la base de datos UniProtKB con el número 014975. El gen se describe en la base de datos UniGene con el número Hs. 11729. Las secuencias de referencia se pueden encontrar en NCBI bajo NP_003636.2 y NM_003645.3 para la isoforma 1 y bajo NP_001153101.1 y NM_001159629.1. para la isoforma 2.

- 40 Por "disminuido" o "disminuir" se pretende hacer referencia a una expresión disminuida en al menos un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % en comparación con la expresión medida en ausencia del péptido en las mismas condiciones. La expresión se puede medir a nivel de proteína (p. ej., con anticuerpos) o a nivel de ARNm.

- La expresión se puede medir a nivel de proteína mediante cualquier método disponible, como inmunohistoquímica, Western-blot semicuantitativo o matrices de proteínas o anticuerpos. Los anticuerpos dirigidos a FATP2 están disponibles comercialmente, por ejemplo de Origene, ref. TA350424 o TA333990; o Santa Cruz Biotechnology, ref. sc-393906.
- 45

- La expresión también se puede medir a nivel de ARNm mediante cualquier método disponible. Preferiblemente, el nivel de expresión de FATP2 se determina midiendo la cantidad de transcritos de ARNm mediante RT-PCR cuantitativa, RT-PCR cuantitativa en tiempo real, PCR con tecnología Nanostring o mediante tecnología de secuenciación de alto rendimiento como RNA-Seq o tecnologías de secuenciación que usan sistemas de microfluidos. Más específicamente, la expresión se mide por el método especificado en la sección de Ejemplos.
- 50

- En una realización particular, el efecto sobre la expresión de FATP2 provocado por el péptido en el tejido adiposo es preferiblemente específico de FATP2. En esta realización, el péptido puede tener un efecto nulo o menor sobre la expresión de las otras FATPs, es decir, FATP1, FATP3, FATP4, FATP5 y FATP6, en el tejido adiposo, en particular de un mamífero.
- 55

En una realización particular, el péptido de acuerdo con la presente descripción presenta las siguientes características

- no comprende simultáneamente una metionina, una prolina y una arginina;
- adopta una estructura secundaria que es una hélice, preferiblemente una hélice alfa; y
- comprende, consiste esencialmente en o consiste en una secuencia de un segmento del dominio quinasa de una PKC (Proteína Quinasa C).

y presentar además una, dos, tres, cuatro o todas las características siguientes:

- modifica los niveles de expresión de FATPs en tejido adiposo, preferiblemente disminuye la expresión de FATP2 en tejido adiposo;

- tiene una longitud de al menos 4 aminoácidos y menos de 40 aminoácidos, preferiblemente una longitud de al menos 4 aminoácidos y menos de 30 aminoácidos, más preferiblemente de al menos 4 aminoácidos y menos de 25 aminoácidos;

- adopta una estructura secundaria que es una hélice, preferiblemente una hélice alfa;

- está modificado por un entrecruzamiento.

En una realización más específica, el péptido de acuerdo con la presente descripción presenta las siguientes características:

- no comprende simultáneamente una metionina, una prolina y una arginina;

- tiene una longitud de al menos 4 aminoácidos y menos de 40 aminoácidos, preferiblemente una longitud de al menos 4 aminoácidos y menos de 30 aminoácidos, más preferiblemente de al menos 4 aminoácidos y menos de 25 aminoácidos;

- adopta una estructura secundaria que es una hélice, preferiblemente una hélice alfa.

En otra realización más específica, el péptido de acuerdo con la presente descripción presenta las siguientes características:

- disminuye la expresión de FATP2 en tejido adiposo;

- no comprende simultáneamente una metionina, una prolina y una arginina;

- tiene una longitud de al menos 4 aminoácidos y menos de 40 aminoácidos, preferiblemente una longitud de al menos 4 aminoácidos y menos de 30 aminoácidos, más preferiblemente de al menos 4 aminoácidos y menos de 25 aminoácidos;

- adopta una estructura secundaria que es una hélice, preferiblemente una hélice alfa.

El péptido de acuerdo con la presente descripción puede comprender además un resto que facilita su entrada o captación celular, en particular un PTD (dominio de transducción de proteínas). El PTD generalmente comprende una determinada secuencia de aminoácidos de 10 a 20 aminoácidos (Matsushita y Matsui, (2005), J Mol Med 83, 324-328; Vivès y cols, Biochimic et Biophysica Acta, 2008, 1786, 126-138). El PTD se compone principalmente de aminoácidos básicos como arginina o lisina, y los ejemplos representativos del PTD incluyen péptidos ricos en arginina como poli R₈ (RRRRRRRR (SEC ID N.º: 33)) o (RRPRRRRRRRRRRRR (SEC ID N.º: 34)), antenapedia o péptido de penetratina como (RQIKIWFQNRRMKWKK (SEC ID N.º: 35)) o HIV-Tat (YGRKKRRQRRR (SEC ID N.º: 36)).

El péptido de acuerdo con la presente descripción puede estar hecho de aminoácidos naturales y/o aminoácidos no naturales. El término "aminoácidos no naturales" se define como un análogo o derivado de un aminoácido natural (es decir, Alanina, Valina, Glicina, Leucina, Isoleucina, Lisina, Arginina, Ácido Glutámico, Glutamina, Ácido Aspártico, Asparagina, Histidina, Tirosina, Fenilalanina, Triptófano, Serina, Prolina, Treonina, Cisteína, Metionina). Presentan una cadena lateral modificada, p. ej., más cortos, más largos o con diferentes grupos funcionales. Se contemplan los isómeros D y L, en particular porque los isómeros D no son sensibles a las proteasas. Además, también se contemplan modificaciones en algunos o todos los enlaces peptídicos para aumentar la resistencia a la proteólisis, en particular por (-CO-NH-) por (-CH₂-NH-), (-NH-CO-), (-CH₂-O-), (-CH₂-S-), (-CH₂-CH₂-), (-CO-CH₂-), (-CHOH-CH₂-), (-N=N-), y/o (-CH=CH-). El péptido puede presentar un extremo carboxílico C terminal (-COO⁻) y uno de amida (-CONH₂). El péptido también puede ser una secuencia D-retro-inversa de un péptido como se describe en la presente memoria. El extremo N-terminal se puede modificar, especialmente con un radical acetilo.

Opcionalmente, el péptido se puede PEGilar con el fin de aumentar su estabilidad. Además, opcionalmente, el péptido se puede formular en soluciones de disolventes próticos no acuosos como propilén glicol y polietilén glicol. El péptido también se puede empaquetar en una formulación de depósito de microesferas de ácido poliláctico co-glicólico. Existen muchos sistemas de administración de liberación sostenida, y muchos de estos son apropiados para su uso en la

presente descripción. Por ejemplo, son adecuadas las composiciones de liberación lenta basadas en polímeros degradables como PLGA, polilactato o poliglicolato, al igual que las composiciones de depósito basadas en lípidos, como las descritas en los documentos WO2005/117830 y/o WO2006/075124. La formulación de agentes activos en formulaciones de depósito de polímeros biodegradables está bien establecida y es bien conocida en la técnica, y los péptidos de la presente descripción pueden por tanto formularse con estas usando métodos conocidos. Preferiblemente, la composición de la presente descripción es capaz de liberar el péptido a una concentración funcional durante al menos 1 mes.

Por "un péptido" se pretende hacer referencia a un péptido como se describió anteriormente o una combinación de diferentes péptidos como se describió anteriormente. Por ejemplo, se pueden usar 2, 3, 4, 5 o 6 péptidos diferentes, preferiblemente 2 o 3, más preferiblemente 2.

Combinaciones

El o los péptidos de acuerdo con la presente descripción se pueden usar en combinación con uno o más fármacos activos adicionales, por ejemplo, un fármaco anti-diabético, un agente hipolipidémico, un agente contra la obesidad, un agente anti-hipertensivo, un fármaco anti-esteatósico, un agente antiinflamatorio y un agonista de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas.

En consecuencia, la presente invención se refiere a:

- un péptido o una composición farmacéutica que comprende un péptido como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados, en combinación con uno o más fármacos activos adicionales, en particular como se describe en la presente memoria;

- una composición farmacéutica que comprende un péptido como se describe en la presente memoria y uno o más fármacos activos adicionales para usar en el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados;

- un producto, preparación combinada o kit que comprende un péptido de acuerdo con la presente descripción y uno o más fármacos activos adicionales, en particular como se describe en la presente memoria, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados;

- el uso de un péptido para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados en combinación con uno o más fármacos activos adicionales;

- el uso de un péptido como se describe en la presente memoria y uno o más fármacos activos adicionales, en particular como se describe en la presente memoria, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados;

- un método para el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido como se describe en la presente memoria y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más fármacos activos adicionales;

- un método para el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un péptido como se describe en la presente memoria y uno o más fármacos activos adicionales, en particular como se describe en la presente memoria.

En particular, se puede usar una cantidad terapéutica o sub-terapéutica eficaz de uno o más fármacos activos adicionales. Por "sub-terapéutica" se entiende una cantidad que puede ser, por ejemplo, el 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 o 10 % de la dosis terapéutica convencional (en particular para la misma indicación y/o la misma ruta de administración y/o frecuencia de administración).

El fármaco anti-diabético puede ser, por ejemplo, insulina, derivados de insulina y miméticos; secretagogos de insulina como las sulfonilureas (p. ej., clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, tolbutamida, gliburida, glimepirida, glipizida); gliflozinas como empagliflozina y dapagliflozina; gliburida y Amaryl; liraglutida (NN2211); ligandos de receptores insulino-trópicos de sulfonilureas como meglitinidas, p. ej., nateglinida y repaglinida; tiazolidinedionas (p. ej., rosiglitazona (AVANDIA), troglitazona (REZULIN), pioglitazona (ACTOS), balaglitazona, rivoglitazona, netoglitazona, troglitazona, englitazona, ciglitazona, adaglitazona, darglitazona que mejoran la acción de la insulina (p. ej., mediante sensibilización a la insulina), promoviendo así la utilización de la glucosa en tejidos periféricos; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) como PTP-112; inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) como torcetrapib, inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa quinasa-3) como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos RXR como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del cotransportador de glucosa dependiente de sodio como T-1095 o canagliflozina; inhibidores de la glucógeno fosforilasa A como BAY R3401; biguanidas como metformina y otros agentes que actúan promoviendo la utilización de glucosa, reduciendo la producción de glucosa hepática y/o disminuyendo la producción de glucosa intestinal; inhibidores de alfa-glucosidasa como acarbosa y miglitol) y otros agentes que ralentizan la digestión de carbohidratos y, en consecuencia, la absorción por el intestino y reducen la hiperglucemia posprandial; GLP-1 (péptido similar al glucagón-1), análogos de GLP-1 tales como exendina-4 y miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV)

como vildagliptina. También puede ser un anti-diabético el fármaco descrito en Expert Opin Investig Drugs 2003, 12(4): 623-633, figuras 1 a 7. El fármaco anti-diabético también puede incluir una molécula que previene la unión de α PKC y ALMS1 como las descritas en el documento WO 2015/114062.

5 El agente hipolipidémico puede ser, por ejemplo, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, p. ej., lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de la escualeno sintasa; ligandos FXR (receptor X farnesoide) y LXR (receptor X hepático) tales como ácido obeticolico; secuestradores de ácidos biliares, como colestiramina y colesvelam; fibratos; ácido nicotínico y aspirina; aramchol, un agonista del receptor acoplado a proteína G transmembrana (TGR) 5.

10 El agente antiobesidad puede ser, por ejemplo, orlistat, rimonabant, fentermina, topiramato, qnexa y locaserina.

El agente anti-hipertensivo puede ser, por ejemplo, diuréticos del asa como ácido etacrínico, furosemida y torasemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba Na-K-ATPasa de membrana como digoxina; inhibidores de la endopeptidasa neutral (NEP) como sacubitrilo; inhibidores de ACE/NEP como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de la angiotensina II como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular valsartán; combinaciones de inhibidores de NEP y antagonistas de angiotensina II como sacubitrilo y valsartán (es decir, Entresto); inhibidores de renina como ditekireno, zankireno, terlakireno, aliskireno, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueantes de los canales de calcio como amlodipino, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamilo; antagonistas de los receptores de aldosterona; e inhibidores de la aldosterona sintasa.

25 El agonista de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas puede ser, por ejemplo, fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos descritos específicamente en la solicitud de patente WO 2004/103995, es decir, los compuestos de los ejemplos 1 a 35 o los compuestos enumerados específicamente en la reivindicación 21, o los compuestos descritos específicamente en la solicitud de patente WO 03/043985, es decir, compuestos de los ejemplos 1 a 7 o compuestos enumerados específicamente en la reivindicación 19 y especialmente ácido (R)-1-[4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico o una de sus sales.

30 Otros fármacos de interés pueden ser, por ejemplo, cenicriviroc, simtuzumab, selonsertib, emricasan. En una realización particular, se pueden seleccionar uno o más fármacos activos adicionales usados en combinación con el péptido entre: un análogo de GLP-1 como liraglutida, ácido obeticolico, gliflozina, simtuzumab (GS 6624), cenicriviroc, aramchol, un inhibidor de galectina 3 como GR-MD-02, un agonista de TGR5 y un agonista dual de FXR/TGR5 como INT-777 o INT-767 y emricasan.

35 El agente antiinflamatorio puede ser cualquier fármaco conocido por el experto en la técnica, como los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido el ácido salicílico, el ibuprofeno en sus diversas formas y el naproxeno en sus diversas formas, un antiinflamatorio esteroideo como los corticosteroides, un anticuerpo antiinflamatorio anti-TNF alfa y combinaciones de estos. La forma de las composiciones farmacéuticas, la ruta de administración, la dosificación y el régimen dependen naturalmente de la afección a tratar, la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el sexo del paciente, etc.

Las composiciones farmacéuticas o terapéuticas de la presente descripción se pueden formular para administración tópica, oral, parenteral, intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraocular y similares.

El péptido usado en la composición farmacéutica de la presente descripción está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

45 La composición farmacéutica que comprende el péptido se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar (Lippincott Williams y Wilkins, 2000 y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York) conocida por un experto en la técnica.

En un aspecto, la presente invención proporciona una formulación estable para inyección parenteral de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente descripción que comprende un péptido o una de sus sales, en donde el péptido se ha secado y luego se reconstituye en un disolvente antes de su uso. El péptido (o, en realizaciones donde la formulación comprende dos o más péptidos, cada uno de los péptidos) se mezcla con un tampón no volátil y se seca hasta obtener un polvo de péptido seco. Los tampones adecuados incluyen, pero no se limitan a, tampones de glicina, tampones de citrato, tampones de fosfato y mezclas de estos. En una realización, el tampón es un tampón de glicina. En otra realización, el tampón es una mezcla de tampón citrato y tampón fosfato. En algunas realizaciones, en donde la formulación comprende dos o más péptidos, el primer y el segundo tampón son iguales. En algunas realizaciones, en donde la formulación comprende dos o más péptidos, el primer y el segundo tampón son diferentes. Alternativamente, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente descripción se puede almacenar en estado acuoso. La solución puede contener, si se desea, otros aditivos o excipientes, que deben ser compatibles con el

principio activo y, si no lo son se eliminan durante la etapa de liofilización, también deben ser compatibles con la ruta de administración. Para la administración parenteral, la composición se puede inyectar por vía intradérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa. Preferiblemente, la composición o el péptido se inyectan o se inyectarán por vía subcutánea, en particular en el tejido graso.

- 5 Se puede colocar preferiblemente con una mini-bomba osmótica u otro dispositivo de suministro controlado implantado en el cuerpo. Preferiblemente, se puede mezclar con otros compuestos para hacer una formulación de depósito de liberación lenta. Una ruta preferida de administración es la inyección subcutánea, por ejemplo, mediante el uso de un dispositivo dispensador desechable o de unidades múltiples, similar a una pluma de insulina. El péptido también se puede administrar mediante un dispositivo que permite la administración subcutánea sin necesidad de aguja, un sistema no invasivo.

10

Además, el péptido se puede administrar usando cualquier sistema de administración de fármacos disponible. En particular, se contempla el uso de la enzima hialuronidasa humana recombinante, rHuPH20, para permitir y optimizar la administración subcutánea de fármacos para terapias co-administradas apropiadas.

15

Con la tecnología, algunos productos biológicos y compuestos que se administran por vía intravenosa se pueden administrar por vía subcutánea o debajo de la piel, lo que podría brindar una mejor experiencia a los pacientes y aumentar la eficacia del sistema de salud al reducir el tiempo de administración, el dolor de la inyección y las reacciones en el lugar de la infusión.

20

En una realización, el péptido de la presente descripción se puede mezclar con otros compuestos para preparar una formulación de depósito de liberación lenta. Luego, este se puede inyectar por vía subcutánea para formar un depósito de liberación lenta.

25

Para la administración oral, la composición se puede formular en formas de dosificación oral convencionales como pastillas, cápsulas, polvos, gránulos y preparaciones líquidas como jarabes, elixires y gotas concentradas. Se pueden usar diluyentes o transportadores sólidos no tóxicos que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, magnesio, carbonato y similares. Para pastillas comprimidas, también son necesarios aglutinantes, que son agentes que confieren cualidades cohesivas a los materiales en polvo. Por ejemplo, se pueden usar como aglutinantes almidón, gelatina, azúcares como lactosa o dextrosa y gomas naturales o sintéticas. Los disgregantes también son necesarios en las pastillas para facilitar la fragmentación de la pastilla. Los desintegrantes incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros entrecruzados. Además, las pastillas también incluyen lubricantes y deslizantes para evitar la adhesión del material de la pastilla a las superficies en el proceso de fabricación y para mejorar las características de flujo del material en polvo durante la fabricación. El dióxido de silicio coloidal se usa más comúnmente como deslizante y los compuestos como el talco o los ácidos esteáricos se usan más comúnmente como lubricantes.

30

Para la administración transdérmica, la composición se puede formular en forma de pomada, crema o gel y se pueden usar penetrantes o detergentes apropiados para facilitar la penetración, como dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y dimetilformamida.

35

Para la administración transmucosal, se pueden usar aerosoles nasales, inhalación intrapulmonar, óvulos rectales o vaginales. En una realización, la invención se puede administrar por vía intrapulmonar usando una formulación de polvo seco o líquida administrada usando un dispositivo de administración intrapulmonar de fármacos de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. El compuesto activo se puede incorporar a cualquiera de las bases de supositorios conocidas mediante métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos de dichas bases incluyen manteca de cacao, polietilenglicoles (carbowaxes), monoestearato de polietilensorbitán y mezclas de estos con otros materiales compatibles para modificar el punto de fusión o la velocidad de disolución.

40

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción se pueden formular para liberar el fármaco activo sustancialmente inmediatamente después de la administración o en cualquier momento o período de tiempo predeterminado después de la administración.

45

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción pueden comprender uno o más péptidos de la presente descripción asociados con excipientes y/o transportadores farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes y/o transportadores se eligen de acuerdo con la forma de administración descrita anteriormente.

50

En una realización particular, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente descripción comprende entre 0,01 ng y 10 g del péptido de la presente descripción. En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente descripción comprende entre 0,1 ng y 1 g del péptido de la presente descripción.

Aunque tengan diferentes significados, los términos "que comprende", "que tiene", "que consiste en" y "que contiene" se pueden sustituir unos por otros en toda la solicitud.

55

Se describirán aspectos y ventajas adicionales de la presente descripción en los siguientes ejemplos, que deben considerarse ilustrativos y no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Efecto del péptido ADPIF/ PATAS sobre la absorción de glucosa en adipocitos humanos primarios maduros

Se cultivaron pre-adipocitos primarios humanos en una placa de 96 pocillos y se diferenciaron en adipocitos humanos maduros. Después de 3 semanas de cultivo después de la adipogénesis, los adipocitos se incubaron en medio de cultivo sin insulina durante 2 horas. Después de estas 2 horas de ayuno de insulina, se cambiaron los medios de nuevo a medio sin insulina (-INS) o medio con insulina (+INS) o medio con ADPIF (PATAS) durante 30 minutos junto con 2-DG, un análogo de glucosa usado para determinar la captación de glucosa en el kit Abcam. Siguiendo el protocolo del fabricante, se midió la absorción de glucosa en 8 pocillos por condición y se calculó la media que luego se trazó en el histograma con el error estándar de la media para las barras de error que se muestran en la Figura 4.

Ejemplo 2: El péptido ADPIF/PATAS es más activo que el péptido PATAD en la prevención de la hiperglucemia.

A los ratones se les inyectó una dosis única (25 microgramos por ratón) ya sea de péptido aleatorio o PATAD o ADPIF/PATAS. Estos son los resultados obtenidos de una serie de pruebas de tolerancia a la glucosa (ipGTT) en ratones macho intolerantes a la glucosa DIO (Figura 5 A y B).

Ejemplo 3: El péptido ADPIF/PATAS aumenta la actividad de la quinasa PKC en el adipocito humano con un efecto de respuesta a la dosis

Como se muestra en la Figura 3, se puede observar un aumento de la actividad de PKC con el aumento de la cantidad de ADPIF/PATAS para alcanzar niveles similares de actividad de PKC con 25 µg de PATAS por pocillo en comparación con la insulina.

También se han probado otros dos péptidos de PKC alfa, concretamente, ECTMVEKKVLALL y SVEWWAYGLLYEMLA, para determinar su efecto sobre la actividad de la quinasa PKC. Como se muestra en la Figura 1, ambos péptidos pueden aumentar la actividad de la quinasa PKC en el adipocito humano.

Además, se han determinado los dos péptidos sobre la expresión de FATP1-6 y ambos péptidos disminuyen la expresión de FATP2 en los adipocitos (Figura 2).

Ejemplo 4: Efecto del péptido ADPIF/PATAS en un modelo establecido de ratones diabéticos (db/db; ratones macho BKS)

Como se muestra en la Figura 6A, el péptido ADPIF/PATAS puede prevenir la hiperglucemia.

Además, en este modelo se ha determinado el efecto del péptido ADPIF/PATAS sobre la expresión de FATP1-6 en adipocitos. El péptido ADPIF/PATAS es capaz de disminuir la expresión de FATP2 (Figura 6B).

La actividad de PATAS/ADPIF se probó en modelos de ratones diabéticos db/db en el antecedente genético BKS. Los ratones de seis semanas con dieta chow recibieron una inyección subcutánea de vehículo salino o una inyección de PATAS de 2 mg/kg de peso corporal y cuatro días después, el ipGTT mostró una mejora significativa de la intolerancia a la glucosa en respuesta a la administración de PATAS/ADPIF (Figura 6A). Los ratones recibieron una inyección semanal de PATAS/ADPIF o vehículo durante otras 3 semanas seguido de otras 4 semanas sin ningún tratamiento mientras se los monitoreaba constantemente. A continuación, los ratones db/db se sacrificaron y se midieron los niveles de expresión de las isoformas de la proteína transportadora de ácidos grasos (*Fatps*) en el tejido adiposo mostrando una caída específica y significativa en los niveles de expresión de *Fatp2* para los ratones tratados con PATAS (Figura 6B) en comparación con los ratones de control.

Ejemplo 5: Efecto del péptido ADPIF/PATAS en un modelo de síndrome de Bardet Biedl (BBS)

Se generó un modelo de ratón knockout para el gen BBS10 (*Bbs10*^{-/-}) y se volvieron obesos espontáneamente como se describe en la bibliografía. A los 4 meses de edad, se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (ipGTT) en los *bbs10*^{-/-} antes de administrar PATAS/ADPIF y se encontró que los ratones *Bbs10*^{-/-} eran intolerantes a la glucosa (Figura 7) con un área bajo la curva (AUC) correspondiente de ~ 30.000 mg/dl.min. Los mismos ratones recibieron 2 mg/kg de peso corporal de PATAS en el tejido adiposo subcutáneo y 3 días después, se realizó una ipGTT y se encontró que los ratones *Bbs10*^{-/-} presentaron una mejor tolerancia a la glucosa (Figura 7) correspondiente a una caída del AUC a ~16.000 mg/dl.min.

Ejemplo 6: ADPIF/PATAS es eficaz en la disminución de la albúmina glicosilada en el modelo de ratón STAMT después de 5 semanas de una inyección semanal de 25 µg de ADPIF/PATAS por ratón

La albúmina glicosilada es un parámetro robusto y bien reconocido para determinar episodios de hiperglucemia in vivo. Por lo tanto, se usó el plasma de los ratones STAMT que se trataron durante 5 semanas con inyecciones semanales de ADPIF/PATAS de 25 µg cada una en comparación con los grupos de control a los que se les inyectó solución salina. Se midió una caída significativa en la albúmina glicosilada en ratones tratados con ADPIF/PATAS, lo que demuestra que ADPIF/PATAS fue capaz de mejorar la hiperglucemia (Figura 8).

Materiales y Métodos

Secuencias peptídicas, síntesis y preparación de soluciones.

Secuencia peptídica grapada PATAD: VE CTM -[2-(4-pentenil) alanina]-EK RVL A-[2 - (4-pentenil) alanina]-L DKP PFL TQL HS (SEC ID N.º: 49)

- 5 Secuencia peptídica grapada ADPIF/PATAS: VECTTREKEVLASLDKAAFLTQLHS (SEC ID N.º: 32)

en donde R y S llevan el grapado, siendo preferiblemente 2-(7-octenil)arginina y 2-(4-pentenil)serina, respectivamente.

ETECMVEKKVLALL (SEC ID N.º 50) con M y A que llevan el grapado.

SVEWWAYGLLYEMLA (SEC ID N.º 51) con A y M que llevan el grapado.

Los péptidos grapados se usaron con una pureza del 95%.

- 10 Todos los péptidos se disolvieron y diluyeron en solución salina estéril.

Ensayo de captación de glucosa en adipocitos humanos maduros

- Se adquirieron pre-adipocitos viscerales blancos humanos (n.º de catálogo: C-12732; PromoCell). Los pre-adipocitos se sembraron de acuerdo con el protocolo del fabricante y se cultivaron en el medio de crecimiento de pre-adipocitos (n.º de catálogo: C-27410; PromoCell) hasta la confluencia. La diferenciación adipogénica se indujo cambiando el medio a Medio de diferenciación de pre-adipocitos (n.º de catálogo: C-27436; PromoCell) durante 2 días. Después de la fase de diferenciación, se cambió finalmente el medio al Medio de Nutrición de Adipocitos (n.º de catálogo: C-27438; PromoCell). Para el cultivo sin insulina, el Medio Basal de Adipocitos (n.º de catálogo: C-2431; PromoCell) sin insulina se complementó con 5 g/l de desoxiglucosa, 8 µg/ml de d-biotina y 400 ng/ml de dexametasona. Tres semanas después de la diferenciación adipogénica, los adipocitos maduros cultivados se cultivaron durante 2 horas sin insulina.
- 15 Después de estas 2 horas, se cambió el medio de cultivo por medio de cultivo fresco que contenía un análogo de glucosa (2-DG) ya sea sin insulina (-INS) o con insulina (+INS) o sin insulina + 2,5 µl del péptido probado a una concentración de 10µg/µl en un volumen final total de 200µl. Después de 30 minutos de incubación, las células se procesaron como se indica en el protocolo estándar del kit disponible comercialmente de ensayo de captación de glucosa de Abcam: Kit de Ensayo de Captación de Glucosa (colorimétrico) (n.º de catálogo: ab136955).
- 20 Para las pruebas de actividad de la quinasa PKC se usaron adipocitos humanos primarios maduros listos para usar que se originaron a partir de tejido adiposo omental que se adquirieron de Zenbio yan sea en un formato de placa de 96 pocillos o de 6 pocillos (n.º de catálogo: OA-1096-3 u OA-1006-3). El kit de ensayo de actividad de quinasa PKC (n.º de catálogo: 139437) y los procedimientos se usaron de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Estudios en ratones in vivo

- 30 Para el modelo de ratón obeso con diabetes de tipo 2 manifiesta, se adquirieron BKS (D)-Leprdb/J, número de inventario: 010803 de Jax Labs. Los ratones knockout Bbs10 se generaron por el Institute Mouse Clinic (ICS) en Estrasburgo y se han descrito previamente en la bibliografía. Todos los ratones tenían antecedentes genéticos C57/BL6. Todos los animales se alojaron en una instalación con temperatura y humedad controladas, con un ciclo de 12 h de luz/12 h de oscuridad. Los ratones BKS (D)-Leprdb/J se alimentaron con dieta chow (LM-485; Harlan Teklad Premier Laboratory Diets) mientras que los ratones knockout Bbs se alimentaron con una dieta alta en grasas/glucosa y agua del grifo *ad libitum*. Para la ipGTT e ipITT, los ratones se mantuvieron en ayunas durante 6 horas antes del comienzo del experimento. Se inyectó insulina 0,75U/kg i.v. a través de la vena de la cola. La glucosa en sangre y las muestras se recogieron de la cola. Los ratones fueron sacrificados por dislocación cervical.
- 35 Para el estudio del modelo de ratón STAM no obeso, se obtuvieron ratones C57BL/6 (hembra preñada de 14 días) de Japan SLC, Inc. (Japón). Todos los animales usados en el estudio se alojaron y cuidaron de acuerdo con las Directrices para el uso de animales de la Sociedad Farmacológica Japonesa. Los animales se mantuvieron en una instalación SPF en condiciones controladas de temperatura ($23 \pm 2^\circ\text{C}$), humedad ($45 \pm 10\%$), iluminación (ciclos de luz y oscuridad artificial de 12 horas; luz de 8:00 a 20:00) e intercambio de aire. Los animales se alojaron en jaulas TPX (CLEA Japón) con un máximo de 3 ratones por jaula. Se usó Papel Esterilizado Limpio (Japan SLC) para el lecho y se reemplazó una vez por semana. Se proporcionó HFD sólido esterilizado al 60 % *ad libitum*, colocándose en una tapa metálica en la parte superior de la jaula. Se suministró agua pura *ad libitum* de una botella de agua equipada con un tapón de goma y un tubo de succión. Las botellas de agua se reemplazaban una vez por semana, se limpiaban y esterilizaban en autoclave y se reutilizaban.
- 40 Los ratones se identificaron mediante punción en la oreja. Cada jaula se etiquetó con un código de identificación específico. Se indujo NASH en 12 ratones macho mediante una única inyección subcutánea de 200 µg de solución de estreptozotocina (STZ, Sigma-Aldrich, EE. UU.) 2 días después del nacimiento y alimentación con una dieta alta en grasas (HFD, 57 kcal% en grasa, n.º catálogo HFD32, CLEA Japón, Inc., Japón) después de las 4 semanas de edad.
- 45
- 50

Régimen de dosificación de los péptidos para los ratones BKS (D)-Leprdb/J, N.º de inventario: 010803 y los knockout Bbs10

- 5 En el día 0: todos los ratones se mantuvieron en ayunas durante 4 horas por la mañana. A la 1:00 p.m., los ratones de control recibieron una inyección de (peso corporal en gramos) x 10 mililitros de solución de glucosa al 22 % (grasa retroperitoneal/inyección subcutánea). A los ratones tratados se les inyectaron 25 µg (2,5 µl de solución madre) del péptido probado disuelto en (peso corporal en gramos) x 10 de la solución de glucosa al 22%. Los niveles de glucosa en sangre se midieron a partir de la sangre de la vena de la cola a intervalos de 30 minutos y se representaron gráficamente para determinar el efecto de los diferentes tratamientos en el área bajo la curva.

Régimen de dosificación de los péptidos para el modelo de ratón STAM.

- 10 El péptido probado fue el péptido ADPIF/PATAS como se describió anteriormente.

Ruta de administración del fármaco

El péptido se administró por vía subcutánea en el tejido adiposo en un volumen de 100 µl por ratón.

Diseño y tratamiento experimental

Grupos de estudio

- 15 Grupo 1: péptido ADPIF/PATAS

A seis ratones NASH se les administró subcutáneamente en el tejido adiposo el vehículo suplementado con péptido ADPIF/PATAS a una dosis de 25 mg por ratón una vez por semana de 4 a 9 semanas de edad.

Grupo 2: Vehículo

- 20 A seis ratones NASH se les administró subcutáneamente en el tejido adiposo vehículo [DMSO en solución salina] en un volumen de 100 µl por ratón una vez por semana de 4 a 9 semanas de edad.

La siguiente tabla resume el programa de tratamiento:

Grupo	n.º ratones	Ratones	Sustancia de prueba	Dosis (µg por ratón)	Volumen (µl por ratón)	Régimen	Sacrificio (semanas)
1	6	STAM	péptido de prueba	25	100	SC, QW, 4-9 semanas	9
2	6	STAM	Vehículo	-	100	SC, QW, 4-9 semanas	9

Niveles de expresión de FATP

- 25 Se preparó ARN total a partir de los diferentes tejidos y células usando un kit RiboPure™ (n.º de catálogo: AM1924; Ambion) seguido de un tratamiento con ADNs con el TURBO libre de ADN™ (n.º de catálogo: AM 1907; Ambion). La integridad del ARN se evaluó mediante electroforesis en gel y la concentración de ARN mediante Eppendorf Biophotometer Plus con Hellma® Tray Cell (n.º de catálogo: 105.810-uvs; Hellma). La transcripción inversa de 1 µg de ARN total a ADNc se realizó con el kit BioRadScript™ de síntesis de ADNc (n.º de catálogo: 170-8891; BioRad). La amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real se realizó en un sistema en tiempo real BioRad CFX96 TM usando iQ™ SYBR® Green Supermix (n.º de catálogo: 170-8886; BioRad) y juegos de cebadores optimizados para las dianas probadas para PCR en tiempo real basada en SYBR Green para la PCR en tiempo real. Para los cebadores humanos, todos los cebadores de qPCR usados se adquirieron de juegos de cebadores MIQE validados por Biorad.

35

Nombre del gen	Nombre del cebador	Secuencia del cebador	Tamaño de la banda de PCR
<i>Fatp1</i>	Mu_Slc27a1-RT-ex3F	TGCTTTGGTTTCTGGGACTT (SEC ID N.º 37)	156pb
	Mu_Slc27a1-RT-ex4R	GCTCTAGCCGAACACGAATC (SEC ID N.º 38)	
<i>Fatp2</i>	Mu_Slc27a2-RT-ex4F	TGGACAAAGTAGACGGAGTGTC (SEC ID N.º 39)	165 pb
	Mu_Slc27a2-RT-ex5R	TAGCAAGGCCTGTCCCATAC (SEC ID N.º 40)	
<i>Fatp3</i>	Mu_Slc27a3-RT-ex9F	TGAGAACTTGCCACCGTATG (SEC ID N.º 41)	171pb
	Mu_Slc27a3-RT-ex10R	GGCAGGTAGGCCCTATATC (SEC ID N.º 42)	
<i>Fatp4</i>	Mu_Slc27a4-RT-ex2F	GTTTCATCCGGGTCTTCATC (SEC ID N.º 43)	184pb
	Mu_Slc27a4-RT-ex3R	GTGTCTGTGCCCTCGAAAAT (SEC ID N.º 44)	
<i>Fatp5</i>	Mu_Slc27a5-RT-ex4F	AAGTTCTCTGCCTCCCGATT (SEC ID N.º 45)	191pb
	Mu_Slc27a5-RT-ex5R	CAAAGCGTTGCTGGAAGTTT (SEC ID N.º 46)	
<i>Fatp6</i>	Mu_Slc27a6-RT-ex1F	TCGATTCCCTCCTACACTGC (SEC ID N.º 47)	204pb
	Mu_Slc27a6-RT-ex2R	TTGGTGGTACTGGCTCATCA (SEC ID N.º 48)	

Medición de la bioquímica del plasma

Recogida de muestra

- 5 Las muestras de plasma se recogieron y almacenaron a -80°C para su análisis. El plasma de estos ratones se usó luego para medir los niveles de albúmina glicosilada usando un kit ELISA de albúmina glicosilada comercialmente disponible de LS Bio: Mouse Glycated Albumin ELISA (ELISA sándwich) - LS-F28697 en Estrasburgo.

Pruebas estadísticas

- 10 Los análisis estadísticos se realizaron usando la prueba t de Student en GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., EE. UU.). Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se asumió una moda o tendencia cuando una prueba t de una cola devolvió valores de $P < 0,1$. Los resultados se expresaron como media $\pm$ SD.

REIVINDICACIONES

1. Un péptido para su uso en el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados seleccionados del grupo que consiste en diabetes tipo I, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, hiperglucemia, obesidad, hiperinsulinemia y síndrome de Bardet Biedl, en donde
- 5 - el péptido es capaz de disminuir la expresión de FATP2 en el tejido adiposo;
- el péptido no comprende simultáneamente una metionina, una prolina y una arginina;
- el péptido adopta una estructura secundaria que es una hélice, preferiblemente una hélice alfa; y
- el péptido comprende al menos 5 residuos consecutivos del dominio quinasa de una α PKC (alfa Proteína Quinasa C);
- 10 - el péptido tiene una longitud de 5 a 60 aminoácidos, y
- la secuencia peptídica puede comprender de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas dentro de dicha secuencia de un segmento del dominio quinasa de la PKC.
2. El péptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el péptido se modifica mediante un entrecruzamiento químico.
- 15 3. El péptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el péptido tiene una longitud de al menos 5 aminoácidos y menos de 40 aminoácidos, preferiblemente una longitud de al menos 5 aminoácidos y menos de 30 aminoácidos, más preferiblemente de al menos 5 aminoácidos y menos de 25 aminoácidos.
4. El péptido para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el péptido es capaz
- 20 de disminuir o prevenir la interacción entre ALMS1 y α PKC.
5. El péptido para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la secuencia peptídica comprende una de las siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTXVEKRVLA (SEC ID N.º: 9) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido
- 25 seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTMVEKXVLA (SEC ID N.º: 10) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTXVEKXVLA (SEC ID N.º: 11) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; LMYHIQQV (SEC ID N.º: 4) que comprende opcionalmente de 1 a 3 modificación(es) de un aminoácido
- 30 seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; LXYHIQQV (SEC ID N.º: 12) que comprende opcionalmente de 1 a 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) o una mezcla de estas; LDN; SVDWWAYGVLLYEMLA (SEC ID N.º: 6) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; SVDWWAYGVLLYEXLA (SEC ID N.º: 13) que comprende opcionalmente de 1 a 5
- 35 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; SVXWWAYGLLYEMLA (SEC ID N.º: 52) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; EDELFQSIMS (SEC ID N.º: 7) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; EDELFQSIXE (SEC ID N.º: 14) que comprende opcionalmente
- 40 de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GERDVRE (SEC ID N.º: 8) que comprende opcionalmente de 1 a 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GEXDVRE (SEC ID N.º: 15) que comprende opcionalmente de 1 a 3 sustitución(es), supresión(es), adición(es), y una mezcla de estas; GERDVXE (SEC ID N.º: 16) que comprende opcionalmente de 1 a 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de
- 45 sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; GEXDVXE (SEC ID N.º: 17) que comprende opcionalmente de 1 a 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) o una mezcla de estas; LDN; AFF; PDY; XDY; PEII (SEC ID N.º: 5); XEII (SEC ID N.º: 18); PAK; XAK; en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R.
6. El péptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la secuencia peptídica comprende una de las
- 50 siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es), y una mezcla de estas; VECTXVEKRVLA (SEC ID N.º: 9) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTMVEKXVLA (SEC ID N.º: 10) que comprende
- 55 opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; VECTXVEKXVLA (SEC ID N.º: 11) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificaciones de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas;

- 5 SVDWWAYGVLLYEMLA (SEC ID N.º: 6) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; SVDWWAYGVLLYEXLA (SEC ID N.º: 13) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas; o SVXWWAYGLLYEMLA (SEC ID N.º: 52) que comprende opcionalmente de 1 a 5 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas, en donde X es cualquier aminoácido ácido excepto M, P y R.
- 10 7. El péptido para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la secuencia peptídica comprende una de las siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3); VECTXVEKRVLA (SEC ID N.º: 9); VECTMVEKXVLA (SEC ID N.º: 10); VECTXVEKXVLA (SEC ID N.º: 11); LMYHIQQV (SEC ID N.º: 4); LXYHIQQV (SEC ID N.º: 12); SVDWWAYGVLLYEMLA (SEC ID N.º: 6); SVDWWAYGVLLYEXLA (SEC ID N.º: 13); EDEDELFSIME (SEC ID N.º: 7); EDEDELFSIXE (SEC ID N.º: 14); GERDVRE (SEC ID N.º: 8); GEXDVRE (SEC ID N.º: 15); GERDVXE (SEC ID N.º: 16); GEXDVXE (SEC ID N.º: 17); en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R.
- 15 8. El péptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la secuencia peptídica comprende una de las siguientes secuencias: VECTMVEKRVLA (SEC ID N.º: 3); VECTXVEKRVLA (SEC ID N.º: 9); VECTMVEKXVLA (SEC ID N.º: 10); VECTXVEKXVLA (SEC ID N.º: 11); SVDWWAYGVLLYEMLA (SEC ID N.º: 6); SVDWWAYGVLLYEXLA (SEC ID N.º: 13); o SVXWWAYGLLYEMLA (SEC ID N.º: 52), en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R.
- 20 9. El péptido para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la secuencia peptídica comprende, consiste esencialmente en o consiste en al menos una de las siguientes secuencias:
- a) VECTXVEKXVLALLDKXXFLTQLHS (SEC ID N.º: 20) en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R, que comprende opcionalmente de 1 a 5 o de 1 a 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(s), adición(es), y una mezcla de estas;
- 25 b) VECTMVEKRVLALLDKXXFLTQLHS (SEC ID N.º: 21) en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R, que comprende opcionalmente de 1 a 5 o de 1 a 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(s), adición(es), y una mezcla de estas;
- 30 c) VECTXVEKRVLALLDKPPFLTQLHS (SEC ID N.º: 22) en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R, que comprende opcionalmente de 1 a 5 o de 1 a 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(s), adición(es), y una mezcla de estas;
- d) VECTMVEKXVLALLDKPPFLTQLHS (SEC ID N.º: 23) en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R, que comprende opcionalmente de 1 a 5 o de 1 a 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(s), adición(es), y una mezcla de estas; y
- e) un péptido que comprende una secuencia de cualquier segmento de al menos 5 a 25 residuos consecutivos de cualquier secuencia de a) a d).
10. El péptido para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la secuencia peptídica comprende, consiste esencialmente en o consiste en una de las siguientes secuencias:
- 35 VECTMXEKRVLAX (SEC ID N.º: 24)
- VECTXXEKRVLAX (SEC ID N.º: 25)
- VECTMXEKXVLAX (SEC ID N.º: 26)
- VECTXXEKXVLAX (SEC ID N.º: 27)
- VECTXXEKXVLAXLDKXXFLTQLHS (SEC ID N.º: 28)
- 40 VECTMXEKRVLAXLDKXXFLTQLHS (SEC ID N.º: 29)
- VECTXXEKRVLAXLDKPPFLTQLHS (SEC ID N.º: 30)
- VECTMXEKXVLAXLDKPPFLTQLHS (SEC ID N.º: 31)
- VECTTXEKEVLAXLDKAAFLTQHS (SEC ID N.º: 53)
- VECTTXEKEVLAXLDKAAF (SEC ID N.º: 54)
- 45 VEGTTXEKEVLAXLDKAAF (SEC ID N.º: 55) y
- ECTTXEKEVLAXL (SEC ID N.º: 56)
- ECTMXEKKVLAXL (SEC ID N.º: 57)

en donde los residuos que están en negrita y subrayados **X** llevan el grapado y es cualquier derivado de aminoácido adecuado para el grapado; y

en donde X es cualquier aminoácido excepto M, P y R,

5 teniendo la secuencia opcionalmente de 1 a 5 o de 1 a 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas.

11. El péptido para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en donde X es un aminoácido favorable para una estructura secundaria de hélice α , o un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, N, C, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y, o un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, N, G, Q, E, H, L, K, F, S, W e Y.

10 12. El péptido para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde dicha PKC es una α PKC de SEC ID N.º: 1.

13. El péptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la primera X en negrita y subrayada es R y la segunda X en negrita y subrayada es S y dicha **R** y **S** llevan el grapado.

15 14. El péptido para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la secuencia peptídica comprende

VECTT**R**EKEVL**S**LDKAAFLTQLHS (SEC ID N.º: 32)

en donde **R** y **S** llevan el grapado;

en donde el péptido opcionalmente comprende además de 1 a 5 o de 1 a 3 modificación(es) de un aminoácido seleccionadas de sustitución(es), supresión(es), adición(es) y una mezcla de estas.

20 15. El péptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, que comprende 2-(7-octenil)arginina y 2-(4-pentenil)serina.

25 16. El péptido para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el péptido se usa en combinación con uno o más fármacos activos adicionales preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en un fármaco anti-diabético, un agente hipolipídico, un agente contra la obesidad, un agente anti-hipertensivo, un fármaco anti-esteatósico, un agente antiinflamatorio y un agonista de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas.

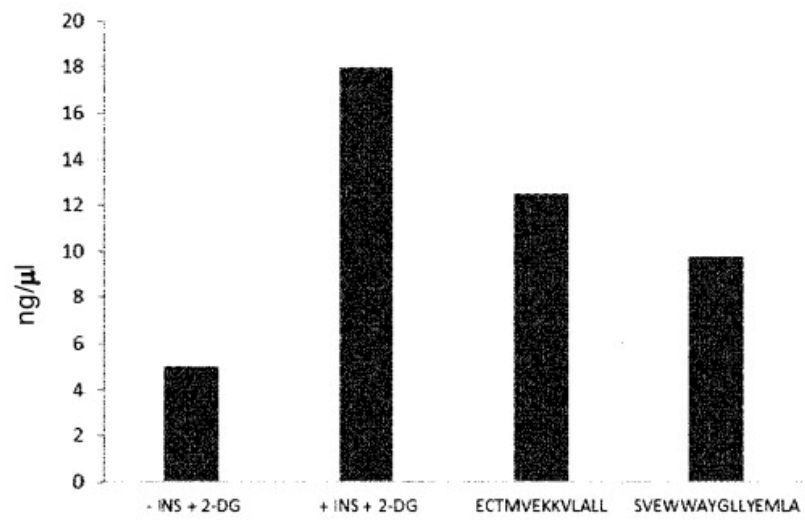


FIGURA 1

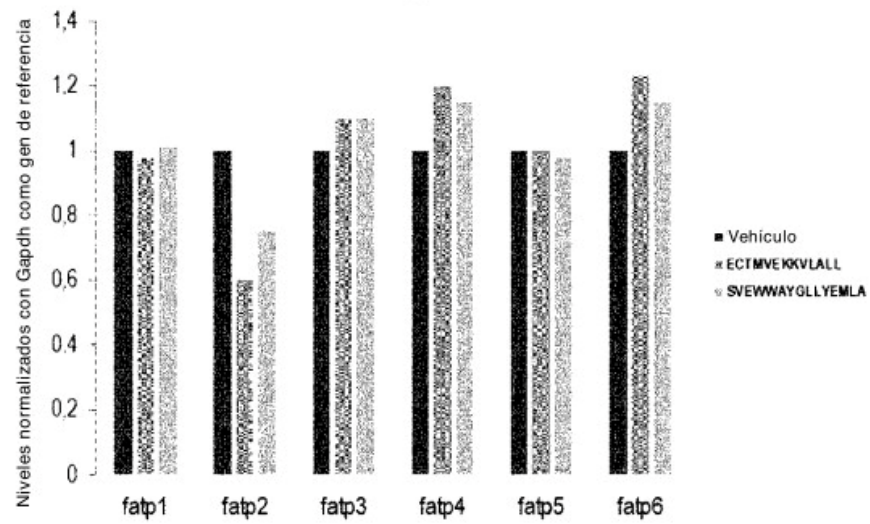


FIGURA 2

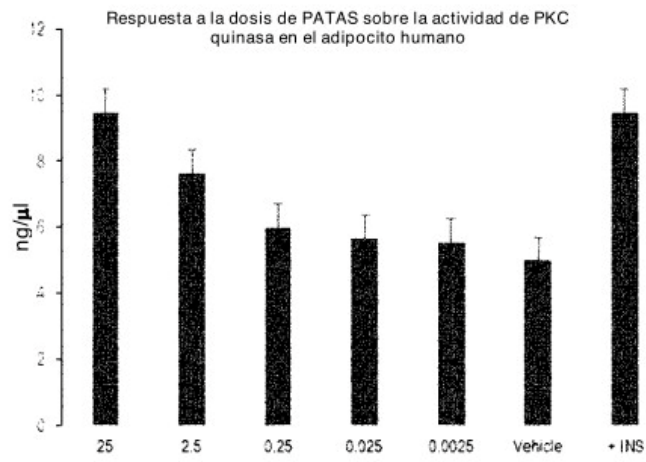


FIGURA 3

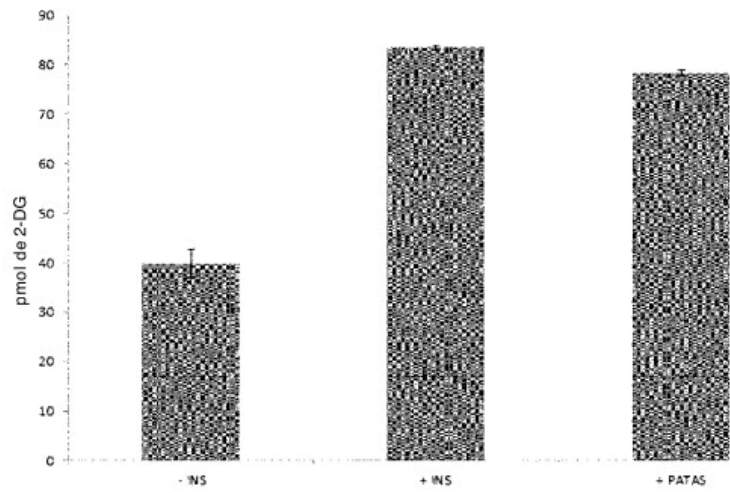


FIGURA 4

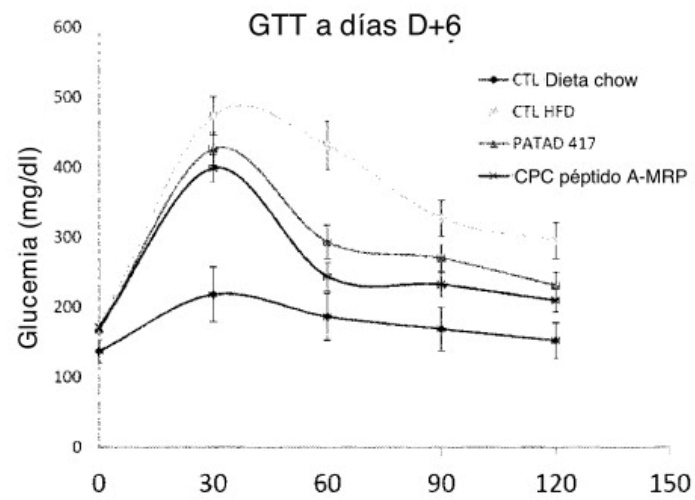


FIGURA 5A

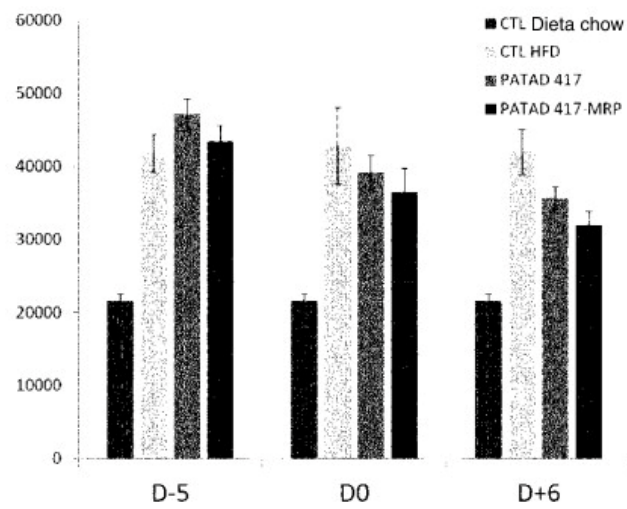


FIGURA 5B

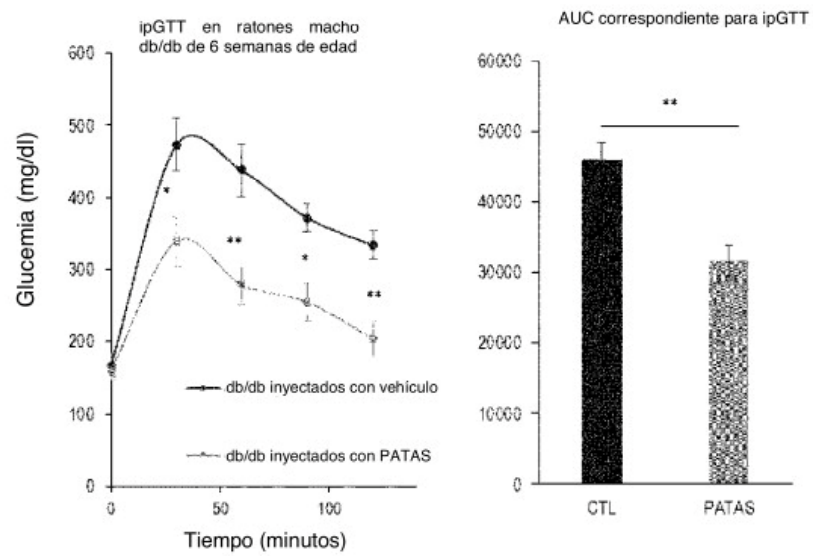


FIGURA 6A

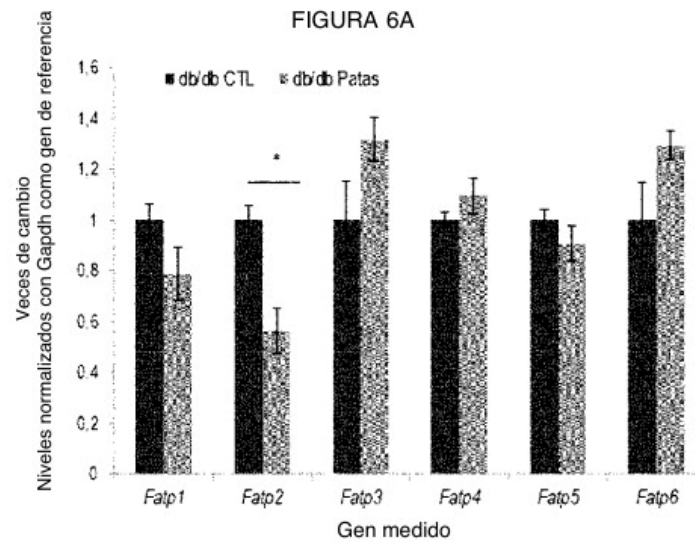


FIGURA 6B

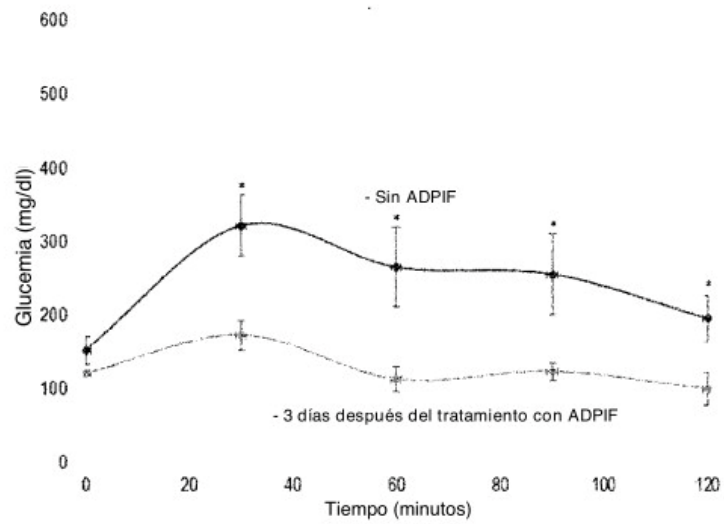


FIGURA 7A

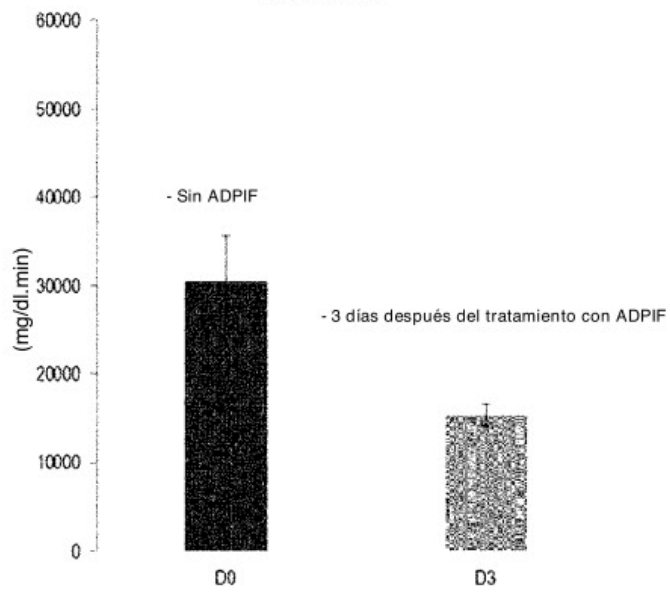


FIGURA 7B

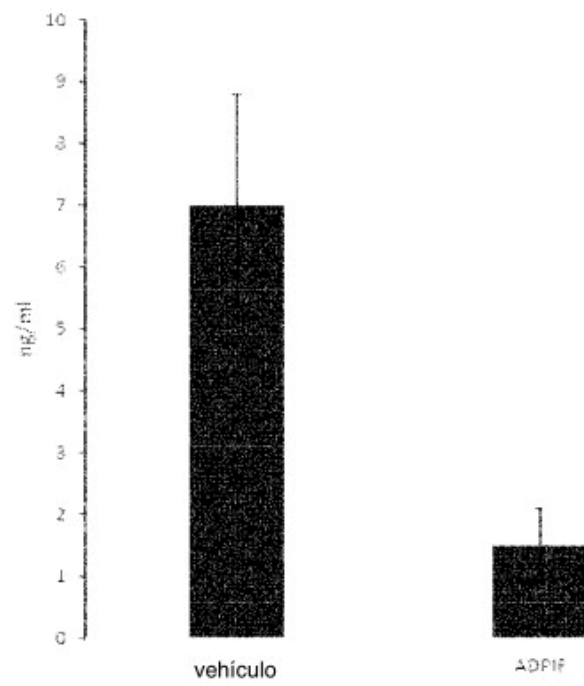


FIGURA 8