

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 857 749**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2018** **PCT/EP2018/061547**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2018** **WO18202870**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2018** **E 18721806 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2021** **EP 3618845**

54 Título: **Péptidos para el tratamiento de la diabetes**

30 Prioridad:

04.05.2017 EP 17169500

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

29.09.2021

73 Titular/es:

FOLLICUM AB (100.0%)
Scheelevägen 22
223 63 Lund, SE

72 Inventor/es:

ALENFALL, JAN;
DUNÉR, PONTUS;
HULTGÅRDH NILSSON, ANNA y
WALSE, BJÖRN

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 857 749 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 de la diabetes

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a péptidos útiles para el tratamiento de la diabetes y trastornos asociados.

Antecedentes

10

La hormona peptídica insulina, que es producida por las células β en los islotes de Langerhans en el páncreas, se libera en respuesta a niveles aumentados de glucosa en sangre. Por tanto, la glucosa se elimina de la sangre mediante la estimulación dependiente de insulina de los transportadores de glucosa ubicados en las membranas celulares del tejido diana, por ejemplo, tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. La insulina ejerce sus efectos biológicos al unirse y activar el receptor de insulina (IR) unido a la membrana, iniciando así una cascada de eventos de señalización intracelular, que regulan múltiples procedimientos biológicos como el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

15

Actualmente, el tratamiento de la diabetes, tanto la diabetes tipo 1 como la tipo 2, se basa principalmente en el tratamiento con insulina. Un complemento del tratamiento con insulina son los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) de acción prolongada, es decir, derivados que actúan sobre el mismo receptor que el GLP-1. GLP-1 es una hormona metabólica que estimula la secreción de insulina. Además de aumentar la secreción de insulina del páncreas de una manera dependiente de la glucosa, se sabe que el GLP-1 aumenta la sensibilidad a la insulina tanto en las células α como en las β ; para aumentar la masa de células β y la expresión de insulina, la modificación postraducciona y la secreción; y disminuir la secreción de glucagón del páncreas. Otros medicamentos que se utilizan como complemento del tratamiento con insulina con el fin de reducir los niveles de glucosa en plasma incluyen inhibidores de DPP-IV, metformina, inhibidores de SGLT-2 y sulfonilurea.

20

25

Ciertos inconvenientes están asociados con el uso a largo plazo de insulina, tales como aumento de peso y mayores riesgos de cáncer e hipoglucemia. Por tanto, existe una demanda creciente en el campo de nuevos compuestos distintos de la insulina capaces de no solo tratar la diabetes, al abordar la resistencia a la insulina y la hiperglucemia, sino también reducir las complicaciones asociadas y consiguientes.

30

La identificación de nuevos compuestos que pueden restaurar el metabolismo de la glucosa y tratar la diabetes y trastornos relacionados es, por tanto, muy relevante. Pueden contemplarse múltiples estrategias, aunque ninguno de los cuales es obvio para el experto en la materia.

35

WO 2009/058379 describe proteínas de armazón de proteínas y procedimientos de preparación, cribado, ingeniería y uso de tales proteínas. Dichas armazones se basan en la estructura de un módulo de fibronectina tipo III (FnIII), un dominio que se encuentra en la sangre de mamíferos y proteínas estructurales, como fibronectina, tenascina, proteínas citoesqueléticas intracelulares, receptores de citocinas y enzimas procariotas.

40

US 7.662.633 se refiere a productos capaces de interrumpir las interacciones entre la osteopontina y las integrinas $\alpha 4$ y su uso en terapia, particularmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

45 WO 2015/159099 describe composiciones polipeptídicas derivadas de osteopontina para inhibir la producción de pelo en mamíferos.

US 2016/317620 describe composiciones y procedimientos para estimular el crecimiento del pelo en un mamífero que comprenden un polipéptido de osteopontina modificado.

50

Saroseik, K. y col., 2015, J. Gastrointestinal surgery, Quality Medical Publ. St. Louis, Missouri, EE. UU., Vol. 19, no. 4, pág. 639-650, describe tres isoformas de osteopontina producidas a partir de empalmes alternativos y su perfil de expresión en sueros de pacientes con lesión pancreática y la correlación con su presencia en pacientes con afecciones inflamatorias tales como diabetes y/u obesidad.

55

US 2010/150877 describe el uso de osteopontina y células progenitoras endoteliales (EPC) para la predicción y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

60

Resumen

Los presentes inventores han encontrado péptidos que estimulan la proliferación de células β , tienen la capacidad de rescatar a las células β de la apoptosis inducida por condiciones glucotóxicas y estimular la secreción de insulina de las células β INS-1 de rata como así como islotes pancreáticos de ratón aislados. Además, los presentes inventores encontraron que en una prueba de tolerancia a la glucosa, los péptidos redujeron los niveles de glucosa en plasma *in vivo* y retrasaron la aparición de la enfermedad diabética en ratas BB *lyp/lyp* un modelo para la diabetes tipo 1. Por tanto, los péptidos de la presente divulgación son adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos endocrinos, nutricionales y metabólicos.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un agente que comprende o consiste en:

10

a) un péptido o análogo de péptido, donde el péptido o análogo de péptido comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula general:

$KX_2LAX_5X_6X_7X_8X_{10}LX_{12}YGIK$ (**SEQ ID NO: 140**) donde:

15

X_2 es C, P o G;

X_5 es E o G;

X_6 es C, D o I;

X_7 es una A, una S o una G;

X_8 es S, D o G;

20

X_{10} es E o G;

X_{12} es S o T;

con la condición de que si X_{12} es T, entonces el péptido no comprende más de 25 aminoácidos; y

con la condición de que si X_2 es P, X_5 es E, X_6 es I, X_7 es D, X_8 es S, X_{10} es E y X_{12} es S, el péptido comprende no

25

más de 85 residuos de aminoácidos.

o un fragmento biológicamente activo y/o variante del mismo, donde dicho fragmento y/o variante biológicamente activa se selecciona de entre el grupo que consiste en CLAEIDSC (SEQ ID NO: 142), CFKPLAEIDSIECSYGIK (SEQ ID NO: 143), KPLAEGDIELSYGIK (SEQ ID NO: 147), KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO: 148), KCLAEIDSCIELSYGIK (SEQ ID NO: 155) y CFKPLAEIDSIEC (SEQ ID NO: 156);

30

b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);

c) un vector que comprende el polinucleótido de b); y

d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c).

En otro aspecto, la presente divulgación hace referencia a un agente que comprende

35

a) un péptido o análogo de péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos GDPNDGRGDSWYGLR (SEQ ID NO: 137), VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO: 138) y VDTYDGDGSSVVYGLR (SEQ ID NO: 139). VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO: 157), LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO: 158), GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO: 159), VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 160) VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 161), TYDGDISVVYGLR (SEQ ID NO: 167), VDTY (beta-D) GDISVVYGLR (SEQ ID NO: 168), VDTYDG (beta-D) ISVVYGLR (SEQ ID NO: 169);

40

b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);

c) un vector que comprende el polinucleótido de b); y

d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c).

45

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición que comprende el agente descrito anteriormente en esta invención.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un agente o una composición que comprende dicho agente, para su uso como medicamento.

50

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un agente que comprende

a)

55

(i) un péptido o análogo de péptido, donde el péptido o análogo de péptido comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de fórmula general:

$KX_2LAX_5X_6X_7X_8X_{10}LX_{12}YGIK$ (**SEQ ID NO: 140**) donde:

60

X_2 es C, P o G;

X₅ es E o G;
 X₆ es C, D o I;
 X₇ es una A, una S o una G;
 X₈ es S, D o G;
 X₁₀ es E o G;
 X₁₂ es S o T;

con la condición de que si X₁₂ es T, el péptido comprende no más de 25 residuos de aminoácidos;

(ii) un péptido, donde el péptido comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula general: VDZ₃Z₄Z₅GZ₇Z₈SZ₁₀Z₁₁YGLR (**SEQ ID NO: 68**) donde:

Z₃ es T o V;
 Z₄ es Y o P;
 Z₅ es D o N;
 Z₇ es D o G;
 Z₈ es I o G;
 Z₁₀ es V o L;
 Z₁₁ es V o A;

(iii) un péptido, donde el péptido comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en KCLAECDSELSYGIK (SEQ ID NO: 141), CLAEIDSC (SEQ ID NO: 142), CFKPLAEIDSIECSYGIK (SEQ ID NO: 143), KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO: 148), KCLAEIDSELSYGIK (SEQ ID NO: 155) y CFKPLAEIDSIEC (SEQ ID NO: 156);

- b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);
- c) un vector que comprende el polinucleótido de b); y
- d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c).

para su uso en el tratamiento de una enfermedad endocrina, una enfermedad nutricional y/o una enfermedad metabólica en un mamífero.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad endocrina, una enfermedad nutricional y/o una enfermedad metabólica, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente descrito en esta invención, a un individuo que necesite del mismo.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un agente como se describe en esta invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad endocrina, una enfermedad nutricional y/o una enfermedad metabólica.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para retrasar la aparición de diabetes, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente descrito en esta invención a un individuo que necesite del mismo.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para disminuir los niveles de glucosa en sangre, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente descrito en esta invención, a un individuo que necesite del mismo.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento, por ejemplo, un procedimiento in vitro, para mejorar la morfología de las células beta, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente descrito en esta invención, a un individuo en necesidad del mismo.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para mejorar la viabilidad de las células beta, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente descrito en esta invención, a un individuo que necesite del mismo.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere al uso del agente descrito en esta invención para la preparación de una composición de diagnóstico para el diagnóstico de una enfermedad, trastorno o daño del páncreas en un individuo.

Descripción de los dibujos

Figura 1. FOL-005 y FOL-014 indujeron la proliferación de células β La adición de concentraciones crecientes de FOL-005 en solución indujo una proliferación creciente de células INS-1 después de 48 horas (Fig. 1A). Los pocillos recubiertos con FOL-005 y bloqueados con albúmina de suero bovino (BSA) indujeron una mayor proliferación de células β en comparación con solo los pocillos de control recubiertos con BSA (ctrl) (Fig. 1B). Los pocillos prerrecubiertos con FOL-014 y bloqueados con BSA indujeron más proliferación en comparación con solo los pocillos revestidos con BSA (Fig. 1C). Los datos se presentan como recuentos por minuto (CPM) de células de control no estimuladas relativas (ctrl). La media \pm DE se presenta para 10-12 observaciones diferentes en cada grupo.

Figura 2. Células β protegidas con FOL-005 contra la glucotoxicidad Células INS-1 incubadas durante 48 h en glucosa 20 mM mostraron más células apoptóticas (positivas a Anexina V) en comparación con las células incubadas en glucosa 5 mM. La adición de FOL-005 a células incubadas con glucosa 20 mM redujo el nivel de células apoptóticas en comparación con glucosa 20 mM sola (Fig. 2A). La apoptosis medida por la actividad de la caspasa-3 aumentó en las células INS-1 a 20 mM en comparación con la glucosa 5 mM. La adición de FOL-005 disminuyó la tasa de actividad de caspase-3 inducida por glucotoxicidad (Fig. 2B). La media \pm DE se presenta para 4-8 observaciones diferentes en cada grupo.

Figura 3. La secreción de insulina se incrementó en los islotes y las células β después de la estimulación con FOL-005 FOL-005 estimuló la secreción de insulina en las células β y los islotes. La liberación de insulina de las células INS-1 aumentó después de la estimulación de FOL-005 (6 μ M) en medios que no contienen glucosa en comparación con el control no estimulado (ctrl) y con un péptido de control codificado (FOL-015) (Fig. 3A). FOL-005 estimuló la liberación de insulina del INS-1 tanto en glucosa baja (5 mM) como alta (20 mM) (Fig. 3B). Islotes pancreáticos de ratón aislados estimulados con FOL-005 (6 μ M) o GLP-1 (100 nM) secretaron más insulina en comparación con los islotes de control no estimulados (Fig. 3C). La media \pm DE se presenta para 5-6 observaciones diferentes en cada grupo.

Figura 4. La secreción de insulina se incrementó en los islotes y las células β después de la estimulación con FOL-014 FOL-014 estimuló la secreción de insulina en las células β y los islotes pancreáticos. Las células INS-1 estimuladas con FOL-014 (6 μ M) secretaron más insulina en comparación con las células de control no estimuladas (Fig. 4A). Los islotes pancreáticos de ratón aislados estimulados con FOL-014 (6 μ M) secretaron más insulina en comparación con los islotes de control (Fig. 4B). La adición de GLP-1 (100 nM) o FOL-014 (0.6 μ M) no tuvo ningún efecto sobre la secreción de insulina. La media \pm DE se presenta para 5-6 observaciones diferentes en cada grupo.

Figura 5. El efecto de FOL-014 sobre la secreción de insulina fue dependiente de la dosis. La estimulación de las células INS-1 al aumentar las dosis de FOL-014 resultó en un aumento significativo en la secreción de insulina para todas las concentraciones probadas. La secreción de insulina aumentó de forma lineal en presencia de FOL-014 en un intervalo de 0,6 nM a 60 nM. Las concentraciones más altas parecieron dar como resultado un efecto menos pronunciado sobre la secreción de insulina. Además, la secreción de insulina inducida por FOL-014 fue comparable al efecto de GLP-1 100 nM. Las barras de error representan el error estándar de la media (EEM).

Figura 6. El efecto sobre la secreción de insulina de FOL-014 dependía de la concentración de glucosa. Se midió la secreción de insulina de las células INS-1 no tratadas o expuestas a FOL-014 en presencia de concentraciones de glucosa crecientes. A niveles de glucosa de 5,5 mM o superiores, la secreción de insulina fue significativamente mayor en las células tratadas con FOL-014, en comparación con las células de control no tratadas. Las barras de error representan el error estándar de la media (EEM).

Figura 7. FOL-005 y FOL-014 dosificados junto con GLP-1 nativo provocaron un efecto aditivo sobre la secreción de insulina. La liberación de insulina de las células INS-1 se midió después del tratamiento combinado de GLP-1 junto con FOL-005 y FOL-014 (los tres péptidos a una concentración de 100 nM), respectivamente y se comparó con el efecto de cada péptido solo. La combinación de GLP-1 y FOL-014 aumentó significativamente la secreción de insulina en comparación con cada péptido solo. También se observó un aumento para la combinación de FOL-005 y GLP-1. Las barras de error representan el error estándar de la media (EEM).

Figura 8. FOL-014 afectó la secreción de insulina y glucagón en islotes pancreáticos. Se probaron dos concentraciones diferentes de FOL-014 y se compararon con el efecto de GLP-1 100 nM en islotes de ratón aislados en concentraciones bajas (2,8 mM) (A, C) y altas (16,7 mM) (B, D) de glucosa. En las muestras de glucosa baja, la presencia de FOL-014 no aumentó la secreción de insulina, pero redujo la secreción de glucagón en comparación con el control y GLP-1. En las muestras con alto contenido de glucosa, FOL-014 y GLP-1 600 nM, pero no FOL-014 6 μ M, aumentaron significativamente la secreción de insulina (B) y GLP-1, así como ambas

concentraciones de FOL-014, redujeron efectivamente la secreción de glucagón (RE). Las barras de error representan el error estándar de la media (EEM).

Figura 9. FOL-014 redujo los niveles de glucosa en plasma *in vivo* después de una inyección de glucosa. Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (IPGTT) en ratones C57bl/6 de tipo salvaje. FOL-014 dosificado a 200 nmol/kg redujo significativamente los niveles de glucosa en plasma en comparación con el control a los 15 minutos, 30 minutos y 45 minutos ($P = 0,0027$). A la dosis de 30 nmol/kg, FOL-014 redujo los niveles de glucosa con un efecto significativo a los 45 minutos después de la inyección de glucosa. La línea punteada corresponde a los niveles medios de glucosa sin ayunas. Las barras de error representan el error estándar de la media (EEM). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba t de Student.

Figura 10. FOL-014 retrasó la aparición de la diabetes tipo 1 en ratas BB *lpl/lpl*. Ratas *lpl/lpl* BB tratados con FOL-014 mostraron un retraso significativo en la aparición de diabetes definida como glucosa plasmática $< 11,1$ mmol/l. La edad de aparición de la diabetes para cada rata se representó en (A) con una diferencia significativa entre los grupos tratados y no tratados. El porcentaje de animales que desarrollan diabetes tipo 1 cada día se representó en (B) con una diferencia significativa entre los grupos. Las barras de error en (A) representan el error estándar de la media (EEM).

Figura 11. El efecto sobre la secreción de insulina de análogos de péptidos derivados de FOL-005 o FOL-014. Se probaron nuevos análogos de péptidos en dos líneas celulares INS-1 separadas (A y B) para determinar su capacidad para inducir la secreción de insulina en condiciones de glucosa alta (16,7 mM). El efecto se comparó con el de GLP-1, FOL-005 y FOL-014 nativos, así como con el efecto de glucosa alta sola. Los análogos que inducen la liberación de insulina por debajo del promedio del control de glucosa alta se consideraron no funcionales (no se muestran). El nivel de secreción de insulina se representa en barras negras llenas para los nuevos análogos y en patrones contrastantes para los comparadores. Las barras de error representan el error estándar de la media (EEM).

Figura 12. FOL-005 y FOL-014 mostraron patrones de distribución específicos después de la inyección en el ratón. Después de la administración subcutánea de ^3H -FOL-005, los niveles generales más altos de radiactividad estaban presentes en el páncreas y en el lugar de la inyección, 1 hora (A) y 2 horas (B) después de la inyección. La acumulación de ^3H -FOL-005 también es visible en hígado, riñón y glándulas salivales. Se investigó la biodistribución *in vivo* y la localización de tejidos de FOL-005 (C) y FOL-014 (D) marcados con Cy7.5 en ratones desnudos NMRI usando el sistema de imaginería de animales pequeños Pearl Trilogy mediante inyección subcutánea. Después de las imágenes de control iniciales, se administró una dosis de 10 nmol por ratón y se realizaron imágenes *in vivo* a los 5 minutos, 20 minutos, 50 minutos, 60 minutos, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 24 horas y 48 horas. Fue evidente una alta acumulación de ambos péptidos en la región pancreática así como en el lugar de la inyección.

Descripción detallada

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención. En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un péptido o un análogo de péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula general:

a) $\text{KX}_2\text{LAX}_5\text{X}_6\text{X}_7\text{X}_8\text{IX}_{10}\text{LX}_{12}\text{YGIK}$ (SEQ ID NO: 140) donde:

X_2 es C, P o G;

X_5 es E o G;

X_6 es C, D o I;

X_7 es una A, una S o una G;

X_8 es S, D o G;

X_{10} es E o G;

X_{12} es S o T;

con la condición de que si X_{12} es T, el péptido comprende no más de 25 aminoácidos; y

con la condición de que si X_2 es P, X_5 es E, X_6 es I, X_7 es D, X_8 es S, X_{10} es E y X_{12} es S, el péptido comprende no más de 85 residuos de aminoácidos;

b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);

c) un vector que comprende el polinucleótido de b); y

d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c).

En una realización, la presente divulgación se refiere a un péptido o un análogo de péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula general:

$KX_2LAX_5X_6X_7X_8IX_{10}LSYGIK$ (**SEQ ID NO: 162**) donde:

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
- X₂ es C, P o G;
 - X₅ es E o G;
 - X₆ es C, I o está ausente;
 - X₇ es D, G o está ausente;
 - X₈ es S, G o está ausente;
 - X₁₀ es E o G;

donde ausente significa que el aminoácido X₅ está acoplado al aminoácido X₁₀

15 En una realización, la presente divulgación se refiere a un péptido o un análogo de péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula general:

$KX_2LAX_5IX_{10}LSYGIK$ (**SEQ ID NO: 163**) donde:

- 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
- X₂ es C, P o G;
 - X₅ es E o G;
 - X₁₀ es E o G.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un agente que comprende:

- 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
- a) un péptido, donde el péptido es seleccionado de entre el grupo que consiste en:
 - i) un péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, y 156;
 - ii) una variante de secuencia biológicamente activa de cualquiera de los péptidos de i), donde cualquier aminoácido ha sido alterado por otro aminoácido proteinogénico o no proteinogénico, con la condición de que no se alteren más de cinco aminoácidos;
 - iii) un fragmento biológicamente activo del péptido de uno cualquiera de i) o ii), donde el fragmento comprende al menos 10 aminoácidos consecutivos de uno cualquiera de i) o ii);
 - b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);
 - c) un vector que comprende el polinucleótido de b); y
 - d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c).

En una realización, la presente divulgación se refiere a un agente que comprende:

- 40
 45
 50
 55
 60
- a) un péptido, donde el péptido que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en GDPNDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO: 137), VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO: 138), y VDTYDGDGDSVYGLR (SEQ ID NO: 139). VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO: 157), LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO: 158), GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO: 159), VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 160) VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 161);
 - b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);
 - c) un vector que comprende el polinucleótido de b); y
 - d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c).

50 En una realización, la presente divulgación se refiere a un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula general:

$VDVPZ_5GDISLAYZ_{13}LR$ (**SEQ ID NO: 164**) donde:

- 55
 60
- Z₅ es E o N;
 - Z₁₃ es R o G.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula general:

$VDTYDGZ_7Z_8SVVYGLR$ (**SEQ ID NO: 165**) donde:

60

Z₇ es D o G;
Z₈ es I o G.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula general:

GDPNZ₅Z₆Z₇Z₈Z₉SVVYGLR (**SEQ ID NO: 166**) donde:

Z₅ es D o G;
Z₆ es D o G;
Z₇ es I o R;
Z₈ es G o está ausente;
Z₉ es D o está ausente.

El término 'ausente' como se usa en esta invención, por ejemplo, "X₆ es C, I o está ausente" debe entenderse como que los residuos de aminoácidos directamente adyacentes al aminoácido ausente están directamente unidos entre sí mediante un enlace amida convencional.

El término "análogo de péptido" descrito en esta invención se refiere a un péptido que comprende o consiste en un péptido de origen no natural.

El término "aminoácido" tal como se usa en esta invención, incluye los veinte aminoácidos codificados genéticamente estándar y sus correspondientes estereoisómeros en la forma 'D' (en comparación con la forma 'L' natural), aminoácidos omega y otros aminoácidos de origen natural, aminoácidos no convencionales (por ejemplo, aminoácidos α,α -disustituidos, aminoácidos N-alquilo, etc.) y aminoácidos químicamente derivados (ver debajo).

Cuando un aminoácido se enumera específicamente, tal como "alanina" o "Ala" o "A", el término se refiere a ambos, L-alanina y D-alanina a menos que se especifique lo contrario. Otros aminoácidos no convencionales también pueden ser componentes adecuados para polipéptidos de la presente descripción, siempre y cuando la propiedad funcional deseada sea retenida por el polipéptido. Para los polipéptidos mostrados, cada residuo de aminoácido codificado, donde sea apropiado, está representado por una sola letra de designación, que corresponde al nombre trivial del aminoácido convencional.

Los derivados químicos de uno o más aminoácidos se pueden lograr mediante reacción con un grupo lateral funcional. Tales moléculas derivadas incluyen, por ejemplo, las moléculas en las que se han derivado grupos amino libres para formar clorhidratos de amina, grupos p-tolueno sulfonilo, grupos carboxibenzoxi, grupos *t*-butiloxicarbonilo, grupos cloroacetilo o grupos formilo. Los grupos carboxilo libres se pueden derivar para formar sales, ésteres de metilo y etilo u otros tipos de ésteres e hidrazidas. Los grupos hidroxilo libres se pueden derivar para formar derivados O-acilo u O-alquilo. También se incluyen como derivados químicos aquellos péptidos que contienen derivados de aminoácidos de origen natural de los veinte aminoácidos estándar. Por ejemplo, 4-hidroxiprolina se puede sustituir por prolina, 5-hidroxiserina se puede sustituir por serina; 3-metilhistidina se puede sustituir por histidina; homoserina se puede sustituir por serina; y ornitina se puede sustituir por lisina. Los derivados también incluyen péptidos que contienen una o más adiciones o eliminaciones siempre y cuando se mantenga la actividad necesaria. Otras modificaciones incluidas son la amidación, acilación amino terminal (por ejemplo, acetilación o amidación de ácido tioglicólico), carboxilamidación terminal (por ejemplo, con amoníaco o metilamina), y modificaciones terminales similares.

Algunos de los péptidos de la divulgación comparten similitud de secuencia de aminoácidos con una subregión de proteínas de osteopontina de origen natural. En algunas realizaciones de la presente divulgación, dicho péptido puede considerarse como un fragmento activo de una proteína osteopontina de origen natural o una variante de tal como un fragmento.

Algunos de los péptidos de la divulgación comparten similitud de secuencia de aminoácidos con una subregión de proteínas de tenascina de origen natural. En algunas realizaciones de la presente divulgación, dicho péptido puede considerarse como un fragmento activo de una proteína tenascina de origen natural o una variante de tal como un fragmento.

Por "fragmento", se incluyen al menos 5 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos, por ejemplo al menos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos. Por lo tanto, el fragmento puede tener 15 o menos aminoácidos de longitud, por ejemplo 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 aminoácidos de longitud.

En una realización de la presente divulgación, dicho péptido no tiene más de 85, como no más de 80, como no más

de 75, como no más de 70, como no más de 65, como no más de 60, como no más de 55, como no más de 50, como no más de 55, como no más de 40 aminoácidos, como no más de 35, como no más de 30, como no más de 28, como no más de 26, como no más de 24, como no más de 22, como no más de 20, como no más de 19, como no más de 18, como no más de 17, como no más de 16, como no más de 15, como no más de 14, como no más de 13, como no más de 12, como no más de 11, como no más de 10 aminoácidos de longitud.

En otra realización de la presente divulgación, dicho péptido tiene entre 5 y 30 aminoácidos de longitud, como entre 5 y 20, como entre 8 y 20, como entre 8 y 16, como entre 10 y 15 aminoácidos de longitud.

10 En otra realización más de la presente divulgación, dicho fragmento comprende 15 o menos aminoácidos de longitud, como menos de 14 aminoácidos, como menos de 13 aminoácidos, como menos de 12 aminoácidos, como menos de 11 aminoácidos, como menos de 10 aminoácidos, como menos de 9 aminoácidos, como menos de 8 aminoácidos, como menos de 7 aminoácidos, como menos de 6 aminoácidos, como menos de 5 aminoácidos de longitud.

15 El término "variante" se refiere a un péptido que no comparte una identidad de secuencia de aminoácidos del 100% con el péptido original, es decir, uno o más aminoácidos deben estar mutados. "Mutado" se refiere a alterar un aminoácido en una posición específica en el péptido original. Por ejemplo, un aminoácido en una posición específica se puede eliminar, sustituir o puede ser el sitio de una inserción/adición de uno o más aminoácidos. Los expertos en la materia apreciarán que las sustituciones pueden ser conservativas o no conservativas.

20 En una realización de la presente divulgación, dicha variante de péptido comprende o consiste en una secuencia donde no más de cinco aminoácidos están alterados por otro aminoácido proteinogénico o no proteinogénico, tal como no más de 4 aminoácidos, como no más de 3 aminoácidos, como no más de 2 aminoácidos, como no más de 1 aminoácido está alterado. En una realización de la presente descripción, una o más o todas, de dichas sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservativas de aminoácidos. Por "sustituido de forma conservativa" se entiende una sustitución de un aminoácido por otro con propiedades similares (tamaño, hidrofobicidad, etc, de modo que la función del polipéptido no se altera de forma significativa. Por lo tanto, por "sustituciones conservativas" se pretenden combinaciones tales como Gly, Ala; Val, Ile, Leu; Asp, Glu; Asn, Gln; Ser, Thr; Lys, Arg; y Phe, Tyr.

30 En otra realización de la presente divulgación, dicho péptido comprende o consiste de uno o más aminoácidos adicionales, insertados en el extremo N- y/o C y/o internamente dentro de la secuencia. En una realización de la presente divulgación, al menos 2 aminoácidos adicionales, tales como al menos 3, tal como al menos 4, tal como al menos 5, tal como al menos 6, tal como al menos 7, tal como al menos 8, tal como al menos 9, tal como al menos 10, tal como al menos 15 o tal como se insertan al menos 20 aminoácidos adicionales. Los aminoácidos adicionales pueden ser los aminoácidos de las posiciones correspondientes de la osteopontina humana de tipo salvaje (SEQ ID NO: 66) o de las posiciones correspondientes de la osteopontina murina de tipo salvaje (SEQ ID NO: 134). Por "posiciones correspondientes" de la osteopontina humana de tipo salvaje significa que los aminoácidos adicionales son los mismos que aquellos presentes en la posición equivalente en la osteopontina humana de tipo salvaje anterior (si se imagina que la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1 reemplaza la secuencia subrayada en cursiva en la SEQ ID NO:66).

45 En otra realización de la presente descripción, el péptido se selecciona de entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, 136, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 167, 168 y 169;

50 i. péptidos de 15 aminoácidos:

VDTYDGD IS VVYGLR	SEQ ID NO: 1
VDTYDGD IS VVYGLS	SEQ ID NO: 2

ii. péptidos de 14 aminoácidos:

VDTYDGD IS VVYGL	SEQ ID NO: 3
DTYDGD IS VVYGLR	SEQ ID NO: 4

TYDGD <u>DISV</u> YGLRS	SEQ ID NO: 5
-------------------------	--------------

iii. péptidos de 13 aminoácidos:

VDTYDGD <u>DISV</u> Y	SEQ ID NO: 6
DTYDGD <u>DISV</u> YGL	SEQ ID NO: 7
TYDGD <u>DISV</u> YGLR	SEQ ID NO: 8
YDGD <u>DISV</u> YGLRS	SEQ ID NO: 9

5

iv. péptidos de 12 aminoácidos:

VDTYDGD <u>DISV</u>	SEQ ID NO: 10
DTYDGD <u>DISV</u> Y	SEQ ID NO: 11
TYDGD <u>DISV</u> YGL	SEQ ID NO: 12
YDGD <u>DISV</u> YGLR	SEQ ID NO: 13
DGD <u>DISV</u> YGLRS	SEQ ID NO: 14

v. péptidos de 11 aminoácidos:

VDTYDGD <u>DISV</u>	SEQ ID NO: 15
DTYDGD <u>DISV</u>	SEQ ID NO: 16
TYDGD <u>DISV</u> Y	SEQ ID NO: 17
YDGD <u>DISV</u> YGL	SEQ ID NO: 18
DGD <u>DISV</u> YGLR	SEQ ID NO: 19
G <u>DISV</u> YGLRS	SEQ ID NO: 20

10

vi. péptidos de 10 aminoácidos:

VDTYDGD <u>DISV</u>	SEQ ID NO: 21
DTYDGD <u>DISV</u>	SEQ ID NO: 22
TYDGD <u>DISV</u>	SEQ ID NO: 23
YDGD <u>DISV</u> Y	SEQ ID NO: 24
DGD <u>DISV</u> YGL	SEQ ID NO: 25
G <u>DISV</u> YGLR	SEQ ID NO: 26
<u>DISV</u> YGLRS	SEQ ID NO: 27

15 vii. péptidos de 9 aminoácidos:

VDTYDGD <u>DISV</u>	SEQ ID NO: 28
DTYDGD <u>DISV</u>	SEQ ID NO: 29
TYDGD <u>DISV</u>	SEQ ID NO: 30
YDGD <u>DISV</u> Y	SEQ ID NO: 31

DGD <u>IS</u> VVYG	SEQ ID NO: 32
G <u>D</u> ISVVYGL	SEQ ID NO: 33
DISVVYGLR	SEQ ID NO: 34
<u>I</u> SVVYGLRS	SEQ ID NO: 35

viii. péptidos de 8 aminoácidos:

VDTYDGD <u>I</u>	SEQ ID NO: 36
DTYDGD <u>I</u> S	SEQ ID NO: 37
TYDGD <u>I</u> SV	SEQ ID NO: 38
YDGD <u>I</u> SVV	SEQ ID NO: 39
DGD <u>I</u> SVVY	SEQ ID NO: 40
G <u>D</u> ISVVYG	SEQ ID NO: 41
DISVVYGL	SEQ ID NO: 42
<u>I</u> SVVYGLR	SEQ ID NO: 43

5

ix. péptidos de 7 aminoácidos:

VDTYDGD <u>I</u>	SEQ ID NO: 44
DTYDGD <u>I</u>	SEQ ID NO: 45
TYDGD <u>I</u> S	SEQ ID NO: 46
YDGD <u>I</u> SV	SEQ ID NO: 47
DGD <u>I</u> SVV	SEQ ID NO: 48
G <u>D</u> ISVVY	SEQ ID NO: 49
DISVVYG	SEQ ID NO: 50
<u>I</u> SVVYGL	SEQ ID NO: 51

x. péptidos de 6 aminoácidos:

DTYDGD <u>I</u>	SEQ ID NO: 52
TYDGD <u>I</u>	SEQ ID NO: 53
YDGD <u>I</u> S	SEQ ID NO: 54
DGD <u>I</u> SV	SEQ ID NO: 55
G <u>D</u> ISVV	SEQ ID NO: 56
DISVVY	SEQ ID NO: 57
<u>I</u> SVVYG	SEQ ID NO: 58

10

xi. péptidos de 5 aminoácidos:

TYDGD <u>I</u>	SEQ ID NO: 59
YDGD <u>I</u>	SEQ ID NO: 60

DGD <u>IS</u>	SEQ ID NO: 61
G <u>DIS</u> V	SEQ ID NO: 62
DIS <u>VV</u>	SEQ ID NO: 63
I <u>SVVY</u>	SEQ ID NO: 64
S <u>VVYG</u>	SEQ ID NO: 65

xii. Péptido de 16 aminoácidos:

VDTYDGRGDSVVYGLR	SEQ ID NO: 67
------------------	---------------

5

xiii. Péptidos de 15 aminoácidos:

VDVPNGDISLAYGLR	SEQ ID NO: 69
DVPNGDISLAYGLRS	SEQ ID NO: 70

xiv. péptidos de 14 aminoácidos:

VDVPNGD <u>IS</u> LAYGL	SEQ ID NO: 71
DVPNGD <u>IS</u> LAYGLR	SEQ ID NO: 72
VPNGD <u>IS</u> LAYGLRS	SEQ ID NO: 73

10

xv. péptidos de 13 aminoácidos:

VDVPNGD <u>I</u> SLAYG	SEQ ID NO: 74
DVPNGD <u>I</u> SLAYGL	SEQ ID NO: 75
VPNGD <u>I</u> SLAYGLR	SEQ ID NO: 76
PNGD <u>I</u> SLAYGLRS	SEQ ID NO: 77

15 xvi. péptidos de 12 aminoácidos:

VDVPNGD <u>I</u> SLAY	SEQ ID NO: 78
DVPNGD <u>I</u> SLAYG	SEQ ID NO: 79
VPNGD <u>I</u> SLAYGL	SEQ ID NO: 80
PNGD <u>I</u> SLAYGLR	SEQ ID NO: 81
NGD <u>I</u> SLAYGLRS	SEQ ID NO: 82

xvii. péptidos de 11 aminoácidos:

VDVPNGD <u>I</u> SLA	SEQ ID NO: 83
DVPNGD <u>I</u> SLAY	SEQ ID NO: 84
VPNGD <u>I</u> SLAYG	SEQ ID NO: 85
PNGD <u>I</u> SLAYGL	SEQ ID NO: 86
NGD <u>I</u> SLAYGLR	SEQ ID NO: 87
G <u>DIS</u> LAYGLRS	SEQ ID NO: 88

xviii. péptidos de 10 aminoácidos:

VDVPNG <u>DISL</u>	SEQ ID NO: 89
DVPNG <u>DISLA</u>	SEQ ID NO: 90
VPNG <u>DISLAY</u>	SEQ ID NO: 91
PNG <u>DISLAYG</u>	SEQ ID NO: 92
NG <u>DISLAYGL</u>	SEQ ID NO: 93
G <u>DISLAYGLR</u>	SEQ ID NO: 94
<u>DISLAYGLRS</u>	SEQ ID NO: 95

5

xix. péptidos de 9 aminoácidos:

VDVPNG <u>DIS</u>	SEQ ID NO: 96
DVPNG <u>DISL</u>	SEQ ID NO: 97
VPNG <u>DISLA</u>	SEQ ID NO: 98
PNG <u>DISLAY</u>	SEQ ID NO: 99
NG <u>DISLAYG</u>	SEQ ID NO: 100
G <u>DISLAYGL</u>	SEQ ID NO: 101
<u>DISLAYGLR</u>	SEQ ID NO: 102
<u>ISLAYGLRS</u>	SEQ ID NO: 103

xx. péptidos de 8 aminoácidos:

VDVPNG <u>DI</u>	SEQ ID NO: 104
DVPNG <u>DIS</u>	SEQ ID NO: 105
VPNG <u>DISL</u>	SEQ ID NO: 106
PNG <u>DISLA</u>	SEQ ID NO: 107
NG <u>DISLAY</u>	SEQ ID NO: 108
G <u>DISLAYG</u>	SEQ ID NO: 109
<u>DISLAYGL</u>	SEQ ID NO: 110
<u>ISLAYGLR</u>	SEQ ID NO: 111

10

xxi. péptidos de 7 aminoácidos:

VDVPNG <u>D</u>	SEQ ID NO: 112
DVPNG <u>DI</u>	SEQ ID NO: 113
VPNG <u>DIS</u>	SEQ ID NO: 114
PNG <u>DISL</u>	SEQ ID NO: 115
NG <u>DISLA</u>	SEQ ID NO: 116
G <u>DISLAY</u>	SEQ ID NO: 117
<u>DISLAYG</u>	SEQ ID NO: 118

<u>ISLAYGL</u>	SEQ ID NO: 119
----------------	-----------------------

xxii. péptidos de 6 aminoácidos:

DVPNGD	SEQ ID NO: 120
VPNGDI	SEQ ID NO: 121
PNGDIS	SEQ ID NO: 122
NGDISL	SEQ ID NO: 123
GDISLA	SEQ ID NO: 124
DISLAY	SEQ ID NO: 125
ISLAYG	SEQ ID NO: 126

5

xxiii. péptidos de 5 aminoácidos:

VPNGD	SEQ ID NO: 127
PNGDI	SEQ ID NO: 128
NGDIS	SEQ ID NO: 129
GDISL	SEQ ID NO: 130
DISLA	SEQ ID NO: 131
ISLAY	SEQ ID NO: 132
SLAYG	SEQ ID NO: 133

xxiv. Péptidos de 16 aminoácidos:

KPLAEIDSIELSYGIK	SEQ ID NO: 136
GDPNDGRGDSVVYGLR	SEQ ID NO: 137

10

xxv. péptidos de 15 aminoácidos:

VDTYDGGISWYGLR	SEQ ID NO: 138
VDTYDGDGSVVYGLR	SEQ ID NO: 139

15 xxvi. Péptidos de 16 aminoácidos:

KCLAECDSIELSYGIK	SEQ ID NO: 141
------------------	-----------------------

xxvii. péptidos de 8 aminoácidos:

CLAEIDSC	SEQ ID NO: 142
----------	-----------------------

20

xxviii. Péptidos de 18 aminoácidos:

CFKPLAEIDSIECSYGIK	SEQ ID NO: 143
--------------------	-----------------------

xxix. Péptidos de 16 aminoácidos:

KPLAEDISIELSYGIK	SEQ ID NO: 144
KPLAEISDIELSYGIK	SEQ ID NO: 145
KPLAEIGDIELSYGIK	SEQ ID NO: 146

xxx. Péptidos de 15 aminoácidos:

KPLAEGDIELSYGIK	SEQ ID NO: 147
-----------------	----------------

5

xxxi. péptidos de 13 aminoácidos:

KPLAEIELSYGIK	SEQ ID NO: 148
---------------	----------------

xxxi. Péptidos de 16 aminoácidos:

KPLAEIDSIELTYGIK	SEQ ID NO: 149
KPLAEIDGIELSYGIK	SEQ ID NO: 150
KPLAEIDGIELTYGIK	SEQ ID NO: 151
KPLAEIGSIELSYGIK	SEQ ID NO: 152
KGLAEIDSIELSYGIK	SEQ ID NO: 153
KPLAGIDSIGLSYGIK	SEQ ID NO: 154
KCLAEIDSCELSYGIK	SEQ ID NO: 155

10

xxxiii. péptidos de 13 aminoácidos:

CFKPLAEIDSIEC	SEQ ID NO: 156
---------------	----------------

15 xxxiv. Péptidos de 15 aminoácidos:

VDVPEGDISLAYGLR	SEQ ID NO: 157
LDGLVRAYDNISPVG	SEQ ID NO: 158

xxxv. péptidos de 14 aminoácidos:

GDPNGDISVVYGLR	SEQ ID NO: 159
----------------	----------------

20

xxxvi. Péptidos de 15 aminoácidos:

VDVPNGDISLAYRLR	SEQ ID NO: 160
VDVPEGDISLAYRLR	SEQ ID NO: 161
V(beta-D)TYDGDISVVYGLR	SEQ ID NO: 167
VDTY(beta-D)GDISVVYGLR	SEQ ID NO: 168
VDTYDG(beta-D)ISVVYGLR	SEQ ID NO: 169

En una realización de la presente divulgación, dicho péptido se deriva de osteopontina, tal como una variante y/o fragmento de osteopontina de mamífero.

25

En una realización de la presente divulgación, dicho péptido no es de origen natural, tal como un péptido que comprende residuos de aminoácidos no proteinogénicos.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, dicho péptido se conjuga adicionalmente con un resto, que puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en PEG, monosacáridos, fluoróforos, cromóforos, compuestos radiactivos y péptidos que penetran en la célula. En una realización de la presente divulgación, el fluoróforo se selecciona de entre el grupo que consiste en amarillo Lucifer, biotina, 5,6-carboxiltetrametilrodamina (TAMRA), indodicarbocianina (C5) Alexa Fluor® 488, Alexa Fluor® 532, Alexa Fluor® 647, ATTO 488, ATTO 532, 6-carboxifluoresceína (6-FAM), Alexa Fluor® 350, DY-415, ATTO 425, ATTO 465, Bodipy® FL, fluoresceína isotiocianato, Oregon Green® 488, Oregon Green® 514, Rhodamine Green™, 5'-Tetracloro-Fluoresceína, ATTO 520, 6-carboxi-4',5'-dicloro-2',7'-dimetoxifluoresceína, Yakima Yellow™ Dyes, Bodipy® 530/550, hexacloro-fluoresceína, Alexa Fluor® 555, DY-549, Bodipy® TMR-X, cianina fosforamiditas (cianina 3, cianina 3,5, cianina 5, cianina 5,5, cianina 7,5), ATTO 550, Rhodamine Red™, ATTO 565, Carboxi-X-Rodamina, Texas Red (Sulforhodamina 101 cloruro de ácido), LightCycler® Red 610, ATTO 594, DY-480-XL, DY-610, ATTO 610, LightCycler® Red 640, Bodipy 630/650, ATTO 633, Bodipy 650/665, ATTO 647N, DY-649, LightCycler® Red 670, ATTO 680, LightCycler® Red 705, DY-682, ATTO 700, ATTO 740, DY-782, IRD 700, IRD 800, CAL Fluor® Gold 540 nm, CAL Fluor® Gold 522 nm, CAL Fluor® Gold 544 nm, CAL Fluor® Orange 560 nm, CAL Fluor® Orange 538 nm, CAL Fluor® Orange 559 nm, CAL Fluor® Red 590 nm, CAL Fluor® Red 569 nm, CAL Fluor® Red 591 nm, CAL Fluor® Red 610 nm, CAL Fluor® Red 590 nm, CAL Fluor® Red 610 nm, CAL Fluor® Red 635 nm, Quasar® 570 nm, Quasar® 548 nm, Quasar® 566 nm (Cy 3), Quasar® 670 nm, Quasar® 647 nm, Quasar® 670 nm, Quasar® 705 nm, Quasar® 690 nm, Quasar® 705 nm (Cy 5.5), Pulsar® 650 Dyes, SuperRox® Dyes.).

En otra realización de la presente divulgación, dicho péptido se modifica adicionalmente tal como siendo glicosilado o por PEGilación, amidación, esterificación, acilación, acetilación y/o alquilación.

En una realización de la presente divulgación, dicho péptido comprende o consta de repeticiones en tándem, que pueden comprender o consistir en la secuencia de aminoácidos de una cualquiera o más de las secuencias descritas en esta invención.

En una realización de la presente descripción, dicho péptido es cíclico. La estructura cíclica se puede lograr mediante cualquier procedimiento de síntesis adecuado. Por lo tanto, los enlaces heterodéticos pueden incluir, de modo no taxativo, la formación mediante puentes de disulfuro, alquileo o sulfuro.

En una realización adicional de la presente divulgación, el péptido comprende o consiste en una fusión. Por ejemplo, el polipéptido puede comprender una fusión de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 o 136.

El término 'fusión' de un péptido se refiere a una secuencia de aminoácidos correspondiente, por ejemplo, a la SEQ ID NO: 1 o 136 (o un fragmento o variante de la misma) fusionado con cualquier otro péptido. Por ejemplo, dicho polipéptido puede estar fusionado a un polipéptido tal como glutatión-S-transferasa (GST) o la proteína A para facilitar la purificación de dicho polipéptido. Ejemplos de tales fusiones son bien conocidas por los expertos en la materia. De manera similar, el mencionado polipéptido puede estar fusionado a una etiqueta de oligo-histidina tal como His6 o a un epítipo reconocido por un anticuerpo tal como el epítipo de la etiqueta Myc bien conocido. Las fusiones a cualquier variante o derivado de dicho polipéptido también están incluidas en el alcance de la divulgación.

De manera alternativa, la parte fusionada puede ser una molécula lipofílica o un dominio polipéptido que es capaz de promover la absorción celular del polipéptido, tal como es sabido por los expertos en la técnica.

Péptidos nuevos

En una realización, la presente divulgación se refiere a un péptido que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en KPLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO: 136), GDPNDGRGDSWYGLR (SEQ ID NO: 137), VDTYDGGISVYGLR (SEQ ID NO: 138) y VDTYDGDGSVYGLR (SEQ ID NO: 139), VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO: 157), LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO: 158), GDPNGDISVYGLR (SEQ ID NO: 159), VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 160) VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 161), o una variante o fragmento de la misma.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un péptido que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en KCLAECDISIELSYGIK (SEQ ID NO: 141), CLAEIDSC (SEQ ID NO: 142), CFKPLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO: 143), KPLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO: 145), KPLAEIGDIELSYGIK (SEQ ID NO: 146), KPLAEGDIELSYGIK (SEQ ID NO: 147), KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO: 148), KPLAEIDSIELTYGIK

(SEQ ID NO: 149), KPLAEIDGIELSYGIK (SEQ ID NO: 150), KPLAEIDGIELTYGIK (SEQ ID NO: 151), KPLAEIGSIELSYGIK (SEQ ID NO: 152), KGLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO: 153), KPLAGIDSIGLSYGIK (SEQ ID NO: 154), KCLAEIDSCIELSYGIK (SEQ ID NO: 155) y CFKPLAEIDSIEC (SEQ ID NO: 156), o una variante o fragmentos de los mismos. En una realización, la presente divulgación se refiere al agente que comprende un péptido, donde el

5 péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KPLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO: 136), o una variante o fragmento de los mismos.

En una realización, la presente divulgación se refiere al agente que comprende un péptido, donde el péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KPLAGIDSIGLSYGIK (SEQ ID NO: 154), o una variante o

10 fragmento de los mismos.

En una realización, la presente divulgación se refiere al agente que comprende un péptido, donde el péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KGLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO: 153), o una variante o

15 fragmento de los mismos.

En una realización, la presente divulgación se refiere al agente que comprende un péptido, donde el péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KCLAECDSIELSYGIK (SEQ ID NO: 141), o una variante o

20 En una realización, la presente divulgación se refiere al agente que comprende un péptido, donde el péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KPLAEIDGIELTYGIK (SEQ ID NO: 151), o una variante o fragmento de los mismos.

En una realización, la presente divulgación se refiere al agente que comprende un péptido, donde el péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KPLAEIGSIELSYGIK (SEQ ID NO: 152), o una variante o

25 fragmento de los mismos.

En una realización, la presente divulgación se refiere al agente que comprende un péptido, donde el péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO: 148), o una variante o

30 fragmento de los mismos.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un agente que comprende:

- 35 b) un péptido o análogo de péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos GDPNDGRGDSWYGLR (SEQ ID NO: 137), VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO: 138), y VDTYDGDGSSVVYGLR (SEQ ID NO: 139). VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO: 157), LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO: 158), GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO: 159), VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 160) VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 161), V(beta-D)TYDGDISVVYGLR (SEQ ID NO: 167), VDTY(beta-D)GDISVVYGLR (SEQ ID NO: 168), VDTYDG(beta-D)ISWYGLR (SEQ ID NO: 169);
- 40 b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);
- c) un vector que comprende el polinucleótido de b); y
- d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c).

En algunas realizaciones de la presente divulgación, dicha variante comprende o consiste en una secuencia donde cualquier aminoácido ha sido alterado por otro aminoácido proteinogénico o no proteinogénico, con la condición de

50 En algunas realizaciones de la presente divulgación, dicho péptido comprende o consiste de uno o más aminoácidos adicionales, insertados en el extremo N- y/o C y/o internamente dentro de la secuencia. En una realización de la presente divulgación, al menos 2 aminoácidos adicionales, tales como al menos 3, tal como al menos 4, tal como al menos 5, tal como al menos 6, tal como al menos 7, tal como al menos 8, tal como al menos 9, tal como al menos 10, tal como al menos 15 o tal como se insertan al menos 20 aminoácidos adicionales.

55

En algunas realizaciones de la presente divulgación, dicho péptido no tiene más de 85, como no más de 80, como no más de 75, como no más de 70, como no más de 65, como no más de 60, como no más de 55, como no más de 50, como no más de 45, como no más de 40 aminoácidos, como no más de 35, como no más de 30, como no más de 28, como no más de 26, como no más de 24, como no más de 22, como no más de 20, como no más de 19, como no

60 más de 18, como no más de 17, como no más de 16, como no más de 15, como no más de 14, como no más de 13,

como no más de 12, como no más de 11, como no más de 10 aminoácidos de longitud.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, dicho péptido se conjuga adicionalmente con un resto, que puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en PEG, monosacáridos, fluoróforos, cromóforos, compuestos radiactivos y péptidos que penetran en la célula.

En una realización de la presente divulgación, dicho péptido se modifica adicionalmente tal como siendo glicosilado o por PEGilación, amidación, esterificación, aclación, acetilación y/o alquilación.

10 En algunas realizaciones de la presente divulgación, dicho péptido comprende o consiste en repeticiones en tándem, que pueden comprender o consistir en la secuencia de aminoácidos de una cualquiera o más de las secuencias descritas anteriormente en esta invención.

En una realización de la presente divulgación, dicho péptido es cíclico. La estructura cíclica se puede lograr mediante cualquier procedimiento de síntesis adecuado. Por tanto, los enlaces heterodéticos pueden incluir, pero no se limitan a la formación a través de puentes de cisteína, disulfuro, alquileo o sulfuro.

Indicaciones

20 Los agentes de la presente divulgación son adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos endocrinos, nutricionales y metabólicos.

En una realización de la presente divulgación, el mamífero que necesita el tratamiento de una enfermedad endocrina, una enfermedad nutricional y/o una enfermedad metabólica es un ser humano.

25 En algunas realizaciones de la presente divulgación, la enfermedad endocrina, enfermedad nutricional y/o enfermedad metabólica se selecciona de entre el grupo que consiste en diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus relacionada con desnutrición, trastornos de la regulación de la glucosa y secreción interna pancreática, síndrome de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, hiperinsulinemia y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, la enfermedad endocrina, enfermedad nutricional y/o enfermedad metabólica se selecciona de entre el grupo que consiste en diabetes mellitus, trastornos de la glándula tiroides, trastornos de la regulación de la glucosa y trastornos de la secreción interna pancreática, trastornos de las glándulas endocrinas, desnutrición, deficiencias nutricionales, obesidad, hiperalimentación y trastornos metabólicos.

En algunas realizaciones de la presente descripción, el trastorno metabólico se selecciona de entre el grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus relacionada con la malnutrición, diabetes mellitus especificada y diabetes mellitus no especificada.

40 En una realización de la presente divulgación, los trastornos de la regulación de la glucosa y la secreción interna pancreática se seleccionan del grupo que consiste en coma hipoglucémico no diabético y trastornos de la secreción interna pancreática.

45 En una realización de la presente divulgación, los trastornos de obesidad e hiperalimentación se seleccionan del grupo que consiste en adiposidad localizada, hiperalimentación y secuelas de la hiperalimentación.

En una realización de la presente divulgación, los trastornos de deficiencias nutricionales se seleccionan del grupo que consiste en trastornos del metabolismo de aminoácidos aromáticos, trastornos del metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada y metabolismo de ácidos grasos, trastornos del metabolismo de los aminoácidos, intolerancia a la lactosa, trastornos del metabolismo de los carbohidratos, trastornos del metabolismo de los esfingolípidos, trastornos del almacenamiento de lípidos, trastornos del metabolismo de los glicosaminoglicanos, trastornos del metabolismo de las glicoproteínas, trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, lipidemias, trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas, trastornos del metabolismo de la porfirina y bilirrubina, trastornos del metabolismo mineral, fibrosis quística, amiloidosis, depleción de volumen, trastornos del equilibrio de fluidos, electrolitos y ácido-base, y trastornos endocrinos y metabólicos posteriores a procedimientos.

Composiciones

60 En un aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición que comprende el agente descrito en esta

invención.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un agente seleccionado de entre el grupo que consiste en:

5 a) un péptido o un análogo de péptido seleccionado de entre el grupo que consiste en

(i) un péptido que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de fórmula general:

$KX_2LAX_5X_6X_7X_81X_{10}LX_{12}YG1K$ (SEQ ID NO: 140)

donde:

10

X_2 es C, P o G;

X_5 es E o G;

X_6 es C, D o I;

X_7 es D, I, S o G;;

15

X_8 es S, D o G;

X_{10} es E o G;

X_{12} es S o T

con la condición de que si X_{12} es T, el péptido comprende no más de 25 residuos de aminoácidos; y

20

(ii) un péptido que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de fórmula general:

$VDZ_3Z_4Z_5GZ_7Z_8SZ_{10}Z_{11}YGLR$ (SEQ ID NO: 68)

donde:

25

Z_3 es T o V;

Z_4 es Y o P;

Z_5 es D o N;

Z_7 es D o G;

Z_8 es I o G;

30

Z_{10} es V o L;

Z_{11} es V o A; y

(iii) un péptido que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en KCLAECDSIELSYGIK (SEQ ID NO: 141), CLAEIDSC (SEQ ID NO: 142), CFKPLAEIDSIECSYGIK (SEQ ID NO: 143), KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO: 148), KCLAEIDSCELSYGIK (SEQ ID NO: 155) y CFKPLAEIDSIEC (SEQ ID NO: 156);

35

b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);

c) un vector que comprende el polinucleótido de b); y

d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c;

40

para su uso en el tratamiento de una enfermedad endocrina, una enfermedad nutricional y/o una enfermedad metabólica en un mamífero.

45 En un aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición para su uso en el tratamiento de una enfermedad endocrina, una enfermedad nutricional y/o una enfermedad metabólica, que comprende un agente descrito en esta invención. . En una realización de la presente divulgación, dicha composición es una composición farmacéutica.

50 En una realización de la presente divulgación, el agente comprende además un segundo ingrediente activo. Dicho segundo ingrediente activo puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en insulina, péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), biguanidas, compuestos de forskolina, sulfonilurea, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), un inhibidor de la alfa-glucosidasa, una tiazolidinediona, una meglitinida y un inhibidor del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT2).

Otros procedimientos

55

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad endocrina, una enfermedad nutricional y/o una enfermedad metabólica, comprendiendo el procedimiento administrar un agente descrito en esta invención a un sujeto que necesite del mismo.

60 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un agente para la fabricación de un medicamento para su

uso en el tratamiento de una enfermedad endocrina, una enfermedad nutricional y/o una enfermedad metabólica en un mamífero.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un polinucleótido que codifica tras la expresión del péptido como se describe en esta invención. En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un vector que comprende a dicho polinucleótido que codifica tras la expresión del péptido como se describe en esta invención. En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a una célula que comprende dicho polinucleótido o dicho vector que codifica tras la expresión del péptido como se describe en esta invención

10 En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para aumentar la secreción de insulina, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un péptido descrito en esta invención, a un individuo que necesite del mismo. . En una realización de la presente divulgación, dicho procedimiento es un procedimiento in vitro.

15 En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para disminuir los niveles de glucosa en sangre, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un péptido descrito en esta invención, a un individuo que necesite del mismo. En una realización de la presente divulgación, dicho procedimiento es un procedimiento in vitro. En una realización de la presente divulgación, aumenta la secreción de insulina. En otra realización de la presente divulgación, aumenta la captación celular de glucosa. En otra realización más, aumenta la producción de insulina. En otra realización de la presente divulgación, se reduce la producción de glucagón.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento, por ejemplo, un procedimiento in vitro, para mejorar la morfología de las células β , comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un péptido descrito en esta invención, a un individuo en necesidad del mismo.

25 En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para mejorar la viabilidad de las células β , comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un péptido descrito en esta invención, a un individuo que necesite del mismo.

30 En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para retrasar la aparición de diabetes y de trastornos asociados a la diabetes, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un péptido descrito en esta invención a un individuo que necesite del mismo.

En una realización de la presente divulgación, el agente puede comprender además un resto detectable. Por ejemplo, un resto detectable puede comprender o consistir en un radioisótopo seleccionado de entre el grupo que consiste en ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{72}As , ^{89}Zr , ^{123}I y ^{211}At . Por tanto, los restos de unión se pueden acoplar a nanopartículas que tienen la capacidad de generar múltiples imágenes (por ejemplo, SPECT, PET, MRI, Óptica o Ultrasonido). Alternativamente, el resto detectable puede comprender o consistir en un isótopo paramagnético, tal como un isótopo paramagnético que se selecciona de entre el grupo que consiste en ^{157}Gd , ^{55}Mn , ^{162}Dy , ^{52}Cr y ^{56}Fe .

40 En el caso de que el agente comprenda un resto detectable, entonces el resto detectable puede ser detectable mediante una técnica de imagenaría tal como SPECT, PET, MRI, imagenaría óptica o por ultrasonido.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere al uso del agente descrito en esta invención para la preparación de una composición de diagnóstico para el diagnóstico de una enfermedad, trastorno o daño del páncreas en un individuo.

Ítems

1. Un agente que comprende:

50 a) un péptido, donde el péptido o análogo de péptido comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula general:

$\text{KX}_2\text{LAX}_5\text{X}_6\text{X}_7\text{X}_8\text{X}_9\text{X}_{10}\text{LX}_{12}\text{YGIK}$ (SEQ ID NO: 140)

55 donde:

X_2 es C, P o G;

X_5 es E o G;

X_6 es C, D o I;

X_7 es D, I, S o G;

60 X_8 es S, D o G;

X_{10} es E o G;
 X_{12} es S o T;

- 5 con la condición de que si X_{12} es T, el péptido comprende no más de 25 aminoácidos; y
 con la condición de que si X_2 es P, X_5 es E, X_6 es I, X_7 es D, X_8 es S, X_{10} es E y X_{12} es S, el péptido comprende
 no más de 85 residuos de aminoácidos;
 o un fragmento y/o variante biológicamente activo de SEQ ID NO: 140;
 b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);
 c) un vector que comprende el polinucleótido de b); y
 10 d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c).

2. Un agente que comprende un péptido, donde el péptido comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula
 general:

VDVPZ₅GDISLAYZ₁₃LR (SEQ ID NO: 164)

15 donde:

Z_5 es E o N;
 Z_{13} es R o G.

20 3. Un agente que comprende un péptido, donde el péptido comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula
 general:

VDTYDGZ₇Z₈SVVYGLR (SEQ ID NO: 165)

donde:

25 Z_7 es D o G;
 Z_8 es I o G.

4. Un agente que comprende un péptido, donde el péptido comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula
 general:

30 GDPNZ₅Z₆Z₇Z₈Z₉SVVYGLR (SEQ ID NO: 166)

donde:

35 Z_5 es D o G;
 Z_6 es D o G
 Z_7 es I o R;
 Z_8 es G o está ausente;
 Z_9 es D o está ausente.

5. El agente según los ítems 2 a 4, donde el agente comprende:

- 40 a) un péptido, donde el péptido comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre
 el grupo que consiste en GDPNDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO: 137), VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO:
 138), y VDTYDGDGDSVVYGLR (SEQ ID NO: 139). VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO: 157),
 LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO: 158), GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO: 159), VDVPNGDISLAYRLR (SEQ
 45 ID NO: 160) VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 161);
 b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);
 c) un vector que comprende el polinucleótido de b); y
 d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c).

50 6. El agente según el ítem 1, donde el péptido comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de fórmula
 general:

KX₂LAX₅X₆X₇X₈IX₁₀LSYGIK (SEQ ID NO: 162)

donde:

55 X_2 es C, P o G;
 X_5 es E o G;
 X_6 es C, I o está ausente;
 X_7 es D, G o está ausente;
 X_8 es S, G o está ausente;
 60 X_{10} es E o G.

7. El agente según el ítem 6, donde el péptido comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de fórmula general:

KX₂LAX₅IX₁₀LSYGIK (SEQ ID NO: 163)

donde:

X₂ es C, P o G;

X₅ es E o G;

X₁₀ es E o G.

8. Un agente que comprende:

a) un péptido o análogo de péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos GDPNDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO: 137), VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO: 138), y VDTYDGDGSWYGLR (SEQ ID NO: 139). VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO: 157), LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO: 158), GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO: 159), VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 160) VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 161), V(beta-D)TYDGDISVVYGLR (SEQ ID NO: 167), VDTY(beta-D)GDISVVYGLR (SEQ ID NO: 168), VDTYDG(beta-D)ISWYGLR (SEQ ID NO: 169);

b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);

c) un vector que comprende el polinucleótido de b); y

d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c).

9. El agente según uno cualquiera de los ítems anteriores, donde el agente comprende residuos de aminoácidos no naturales, por ejemplo, no proteinogénicos.

10. El agente según uno cualquiera de los ítems anteriores, donde el agente está conjugado con un resto.

11. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el resto se selecciona de entre el grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), monosacáridos, fluoróforos, cromóforos, compuestos radiactivos y péptidos que penetran en las células.

12. El agente según uno cualquiera de los ítems anteriores, donde el agente se modifica adicionalmente tal como glicosilado o por PEGilación, amidación, esterificación, acilación, acetilación y/o alquilación.

13. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el agente comprende o consiste en repeticiones en tándem.

14. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde las repeticiones en tándem comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos de una cualquiera o más de las secuencias descritas en los ítems anteriores.

15. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el agente está fusionado con otro polipéptido.

16. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho polipéptido se selecciona de entre el grupo que consiste en glutatión-S-transferasa (GST) y proteína A.

17. El agente según uno cualquiera de los ítems anteriores, donde el agente está conjugado con una etiqueta.

18. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde dicha etiqueta es una etiqueta de oligo-histidina.

19. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el agente es cíclico, tal como donde el péptido es cíclico.

20. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el péptido o análogo de péptido es capaz de formar al menos un puente de cisteína intramolecular, por ejemplo, para formar un péptido cíclico o parcialmente cíclico.

21. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el péptido o análogo de péptido comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en KCLAECDSELSYGIK (SEQ ID NO: 141), CLAEIDSC (SEQ ID NO: 142), CFKPLAEIDSIECSYGIK (SEQ ID NO: 143), KPLAEIDSELSYGIK (SEQ ID NO: 145), KPLAEIGDIELSYGIK (SEQ ID NO: 146), KPLAEGDIELSYGIK (SEQ ID NO: 147), KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO: 148), KPLAEIDSIELTYGIK (SEQ ID NO: 149), KPLAEIDGIELSYGIK

(SEQ ID NO: 150), KPLAEIDGIELTYGIK (SEQ ID NO: 151), KPLAEIGSIELSYGIK (SEQ ID NO: 152), KGLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO: 153), KPLAGIDSIGLSYGIK (SEQ ID NO: 154), KCLAEIDSCELSYGIK (SEQ ID NO: 155) y CFKPLAEIDSIEC (SEQ ID NO: 156), o una variante o fragmento de los mismos.

- 5 22. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el péptido o análogo de péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KPLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO: 136), o una variante o fragmento de los mismos.
- 10 23. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el péptido o análogo de péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KPLAGIDSIGLSYGIK (SEQ ID NO: 154), o una variante o fragmento de los mismos.
- 15 24. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el péptido o análogo de péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KGLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO: 153), o una variante o fragmento de los mismos.
- 20 25. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el péptido o análogo de péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KCLAECDSELSTYGIK (SEQ ID NO: 141), o una variante o fragmento de los mismos.
- 25 26. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el péptido o análogo de péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KPLAEIDGIELTYGIK (SEQ ID NO: 151), o una variante o fragmento de los mismos.
- 30 27. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el péptido o análogo de péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KPLAEIGSIELSYGIK (SEQ ID NO: 152), o una variante o fragmento de los mismos.
- 35 28. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el péptido o análogo de péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO: 148), o una variante o fragmento de los mismos.
- 40 29. El agente según uno cualquiera de los ítems anteriores, donde la variante comprende o consiste en una secuencia donde cualquier aminoácido ha sido alterado por otro aminoácido proteinogénico o no proteinogénico, con la condición de que no más de cinco aminoácidos hayan sido así alterados.
- 45 30. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde la variante comprende o consiste en una secuencia donde no se alteran más de cinco aminoácidos por otro aminoácido proteinogénico o no proteinogénico, tal como no más de 4 aminoácidos, tal como no más de 3 aminoácidos, tal como no más de 2 aminoácidos, tal como no más de 1 aminoácido es alterado.
- 50 31. El agente según uno cualquiera de los ítems anteriores, donde uno o más aminoácidos están sustituidos de forma conservativa.
- 55 32. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el péptido o análogo de péptido comprende o consiste en uno o más aminoácidos adicionales, insertados en el extremo N y/o C y/o internamente dentro de la secuencia.
- 60 33. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el péptido o análogo de péptido comprende 1 aminoácido adicional conjugado al extremo N o C.
34. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el agente comprende no más de 85, como no más de 80, como no más de 75, como no más de 70, como no más de 65, como no más de 60, como no más de 55, como no más de 50, como no más de 45, como no más de 40 aminoácidos, como no más de 35, como no más de 30, como no más de 28, como no más de 26, como no más de 24, como no más de 22, como no más de 20, como no más de 19, como no más de 18, como no más de 17, como no más de 16, como no más de 15, como no más de 14, como no más de 13, como no más de 12, como no más de 11, como no más de 10 aminoácidos.
35. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el agente comprende al menos 2 aminoácidos adicionales, como al menos 3, como al menos 4, como al menos 5, como al menos 6, como al menos 7, tal como

al menos 8, tal como al menos 9, tal como al menos 10, tal como al menos 15 o tal como al menos 20 aminoácidos conjugados al extremo N o C del péptido.

36. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el agente comprende además un resto detectable.

37. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el resto detectable comprende o consiste en un radioisótopo.

38. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el radioisótopo se selecciona de entre el grupo que consiste en ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{72}As , ^{89}Zr , ^{123}I y ^{201}Tl .

39. El agente según cualquiera de los ítems anteriores, donde el resto detectable es detectable mediante una técnica de imagenaría tal como SPECT, PET, MRI, imagenaría óptica o por ultrasonido.

40. Uso del agente de cualquiera de los ítems anteriores, para la preparación de una composición de diagnóstico para el diagnóstico de una enfermedad, trastorno o daño del páncreas en un individuo.

41. Una composición que comprende el agente según cualquiera de los ítems anteriores.

42. La composición según cualquiera de los ítems anteriores, donde la composición es una composición farmacéutica.

43. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para usar como medicamento.

44. Un agente seleccionado de entre el grupo que consiste en:

a) un péptido seleccionado de entre el grupo que consiste en:

(i) un péptido que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de fórmula general:

$\text{KX}_2\text{LAX}_5\text{X}_6\text{X}_7\text{X}_8\text{IX}_{10}\text{LX}_{12}\text{YGIL}$ (**SEQ ID NO: 140**)

donde:

X_2 es C, P o G;

X_5 es E o G;

X_6 es C, D o I;

X_7 es una A, una S o una G;

X_8 es S, D o G;

X_{10} es E o G;

X_{12} es S o T;

con la condición de que si X_{12} es T, el péptido comprende no más de 25 residuos de aminoácidos; o un fragmento y/o variante biológicamente activo de SEQ ID NO: 140;

(ii) un péptido que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de fórmula general:

$\text{VDZ}_3\text{Z}_4\text{Z}_5\text{GZ}_7\text{Z}_8\text{SZ}_{10}\text{Z}_{11}\text{YGLR}$ (**SEQ ID NO: 68**)

donde:

Z_3 es T o V;

Z_4 es Y o P;

Z_5 es D o N;

Z_7 es D o G;

Z_8 es I o G;

Z_{10} es V o L;

Z_{11} es V o A; y

b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);

c) un vector que comprende el polinucleótido de b); y

d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c);

para su uso en el tratamiento de una enfermedad endocrina, una enfermedad nutricional y/o una enfermedad

metabólica en un mamífero.

45. El agente o la composición para su uso según el ítem 44, donde el péptido comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en KCLAECDSELSYGIK (SEQ ID NO: 141), CLAEIDSC (SEQ ID NO: 142), CFKPLAEIDSECSYGIK (SEQ ID NO: 143), KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO: 148), KCLAEIDSELSYGIK (SEQ ID NO: 155) y CFKPLAEIDSEIC (SEQ ID NO: 156);

46. El agente o la composición para su uso según cualquiera de los ítems anteriores, donde el péptido se selecciona de entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155 y 156.

47. El agente o la composición para su uso según cualquiera de los ítems anteriores, donde el péptido se selecciona de entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, 136, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 157, 158, 159, 160, 161, 167, 168 y 169.

48. El agente o la composición para su uso según cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho agente comprende un segundo ingrediente activo o más.

49. El agente o la composición para su uso según el ítem 48, donde el segundo o más ingrediente activo se selecciona de entre el grupo que consiste en insulina, péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), sulfonilurea, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), un inhibidor de la alfa-glucosidasa, una tiazolidindiona, una meglitinida y un inhibidor del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT2).

50. El agente o la composición según cualquiera de los ítems anteriores para su uso en el tratamiento de una enfermedad endocrina, una enfermedad nutricional y/o una enfermedad metabólica en un mamífero.

51. El agente o la composición para su uso según el ítem 50, donde el mamífero es un ser humano.

52. El agente o la composición para su uso según cualquiera de los ítems anteriores, donde la enfermedad endocrina, la enfermedad nutricional y/o la enfermedad metabólica se seleccionan de entre el grupo que consiste en diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus relacionada con desnutrición, trastornos de la regulación de la glucosa y secreción interna pancreática, síndrome de resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, hiperinsulinemia y cualquier combinación de los mismos.

53. El agente o la composición para su uso según cualquiera de los ítems anteriores, donde la enfermedad endocrina, la enfermedad nutricional y/o la enfermedad metabólica se seleccionan del grupo que consiste en diabetes mellitus, trastornos de la glándula tiroides, trastornos de la regulación de la glucosa y trastornos de la secreción interna pancreática, trastornos de las glándulas endocrinas, desnutrición, deficiencias nutricionales, obesidad, hiperalimentación y trastornos metabólicos.

54. El agente o la composición para su uso según cualquiera de los ítems anteriores, en donde la diabetes mellitus se selecciona de entre el grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus relacionada con la desnutrición, diabetes mellitus especificada y diabetes mellitus no especificada.

55. El agente o la composición para su uso según cualquiera de los ítems anteriores, donde el trastorno de la regulación de la glucosa y la secreción interna pancreática se selecciona de entre el grupo que consiste en coma hipoglucemiante no diabético y trastornos de la secreción interna pancreática.

56. El agente o la composición para su uso según cualquiera de los ítems anteriores, donde el trastorno de obesidad e hiperalimentación se selecciona de entre el grupo que consiste en adiposidad localizada, hiperalimentación y secuelas de hiperalimentación.

57. El agente o la composición para su uso según cualquiera de los ítems anteriores, donde el trastorno de las deficiencias nutricionales se selecciona de entre el grupo que consiste en trastornos del metabolismo de los aminoácidos aromáticos, trastornos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada y del metabolismo de los ácidos grasos, trastornos del metabolismo de los aminoácidos, intolerancia a la lactosa, trastornos del

metabolismo de los carbohidratos, trastornos del metabolismo de los esfingolípidos, trastornos del almacenamiento de lípidos, trastornos del metabolismo de los glucosaminoglicanos, trastornos del metabolismo de las glicoproteínas, trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, lipemias, trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas, trastornos del metabolismo de la porfirina y bilirrubina, trastornos del metabolismo mineral, fibrosis quística, amiloidosis, depleción de volumen, trastornos del equilibrio de fluidos, electrolitos y ácido-base, y trastornos endocrinos y metabólicos posteriores a procedimientos.

58. Un procedimiento para tratar una enfermedad endocrina, una enfermedad nutricional y/o una enfermedad metabólica, comprendiendo el procedimiento administrar un agente según cualquiera de los ítems anteriores a un sujeto que necesite del mismo.

59. Uso de un agente según cualquiera de los ítems anteriores para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad endocrina, una enfermedad nutricional y/o una enfermedad metabólica en un mamífero.

60. Un procedimiento para retrasar la aparición de la diabetes y trastornos y enfermedades asociados a la diabetes, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del agente como se define en cualquiera de los ítems anteriores, a un individuo que necesite del mismo.

61. Un procedimiento para disminuir los niveles de glucosa en sangre, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de cualquiera de los ítems anteriores, a un individuo que necesite del mismo.

62. El procedimiento según el ítem 61, donde se incrementa la secreción de insulina.

63. El procedimiento según el ítem 61, donde se aumenta la captación celular de glucosa.

64. El procedimiento según el ítem 61, donde se incrementa la producción de insulina.

65. El procedimiento según el ítem 61, donde se reduce la producción de glucagón.

66. Un procedimiento para mejorar la viabilidad de células beta, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de cualquiera de los ítems anteriores, a un individuo que necesite del mismo.

67. Un procedimiento para mejorar la morfología de la células beta, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de cualquiera de los ítems anteriores, a un individuo que necesite del mismo.

68. Un procedimiento para estabilizar o mejorar la viabilidad y/o morfología de los islotes pancreáticos, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de cualquiera de los ítems anteriores a un individuo que necesite del mismo.

Ejemplos

La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que demuestran que los péptidos ejemplares de la presente descripción estimular la proliferación de células β , y tienen la capacidad de proteger y rescatar las células β de la apoptosis inducida por condiciones glucotóxicas. También se demuestra que los péptidos ejemplares tienen la capacidad de estimular la secreción de insulina de células β de rata así como de islotes pancreáticos aislados de ratón, donde también se ha demostrado que los péptidos reducen los niveles de glucagón. Además, los ejemplos demuestran que los péptidos reducen los niveles de glucosa en plasma *in vivo* en una prueba de tolerancia a la glucosa y que los péptidos retrasan el inicio de la diabetes tipo 1 en ratas BB *lpr/lpr*.

Los ejemplos que no se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención.

Ejemplo 1: Diseño de péptidos

Los nuevos péptidos se diseñaron siguiendo investigaciones de actividad de estructura racional. Para FOL-005 (SEQ ID NO: 1), los péptidos se diseñaron alrededor del sitio RGD pero mutaron para generar diferentes estructuras que

potencialmente podrían interactuar con diferentes integrinas. Se identificó una secuencia similar a FOL-005 en el tercer dominio repetido de fibronectina tipo III (TNfn3) en tenascina-C y se encontró que era razonablemente similar al sitio RGD mutado de FOL-005. Se diseñó un péptido a partir de esta secuencia denominado FOL-014. Se analizó la estructura cristalina por rayos X del dominio TNfn3 de tenascina-3 (código PDB 1TEN, Leahy y col. (1992) Science 258 (5084): 987-91). La secuencia FOL-014 (SEQ ID NO: 136) abarca el giro beta anterior y la 3ª hoja beta completa. Las variantes de FOL-014 se diseñaron para permitir la modificación estructural y la estabilización de la estructura molecular tridimensional. Específicamente, las variantes de péptidos cubrieron la región de giro beta con cadenas laterales expuestas y algunas variantes cicladas para mantener la geometría.

- 10 Todos los péptidos se sintetizaron mediante síntesis de péptidos en fase sólida utilizando varios fabricantes de péptidos. Principalmente, las variantes de péptidos las ha proporcionado Biopeptide Inc., California.

Ejemplo 2: FOL-005 y FOL-014 indujeron la proliferación de células INS-1

- 15 Para investigar si FOL-005 y FOL-014 podrían inducir la proliferación de células β , usamos células INS-1. Se sembraron células INS-1 de rata en placas de 96 pocillos en medio RPMI con suplemento y después de 2 horas se cambió el medio a RPMI sin suplemento. Durante el experimento de proliferación, las células se incubaron en diferentes condiciones de prueba (FOL-005, FOL-014, recubiertas o en solución, 48 h de incubación) y durante las últimas 20 horas de cultivo las células se pulsaron con $1 \mu\text{Ci}$ /pocillo de [metil- ^3H] timidina. A continuación, las células se recogieron en filtros de fibra de vidrio usando un recolector FilterMate. Los filtros se secaron al aire y se midió la radiactividad unida usando un contador de centelleo de líquido. Para estudiar si FOL-005 influyó en la proliferación de células β , las células INS-1 se trataron con cantidades crecientes de FOL-005 soluble (0,06-6 μM) durante 48 horas y se midió la proliferación con la incorporación de timidina radiomarcada en ADN recién sintetizado. FOL-005 estimuló la proliferación de células INS-1 (Fig. 1A). Los pocillos recubiertos con FOL-005 o FOL-014 y luego bloqueados con albúmina de suero bovino (BSA) antes de la adición de células INS-1 también estimularon la proliferación en comparación con los pocillos recubiertos de control (ctrl) (Fig. 1B-C).

Esto demostró que FOL-005 y FOL-014 interactuaban con células β e inducían la proliferación.

30 Ejemplo 3: FOL-005 protegió a las células β de la glucotoxicidad

- Dado que la glucotoxicidad en las células β pancreáticas es un procedimiento bien establecido en la diabetes tipo 2, a continuación investigamos los efectos protectores de FOL-005 sobre las células β durante condiciones glucotóxicas. Primero confirmamos que la glucosa 20 mM inducía la apoptosis celular en las células INS después de 48 h de exposición. El medio RPMI con contenido elevado de glucosa (20 mM) indujo más células positivas a Anexina V y más actividad de caspasa-3 en células INS en comparación con las células incubadas con medio que contenía glucosa 5 mM (Fig. 2A-B). La exposición de las células INS-1 a glucosa 20 mM al mismo tiempo que FOL-005 disminuyó la apoptosis celular detectada tanto por la tinción de Anexina V como por la actividad de caspasa-3 (Figura 2 A-B). La tasa de apoptosis en las células INS-1 se midió con el kit de ensayo Caspase-3 o se tiñó con el kit de detección de apoptosis anexina V con 7-AAD. Se midió la actividad de caspasa-3 con fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 380 nm y una longitud de onda de emisión de 440 nm. La actividad de la caspasa-3 se normalizó luego a la concentración de proteína en cada pocillo. Las mediciones de las células teñidas con anexina V se realizaron usando un citómetro de flujo CyAn ADP y se analizaron con el software Summit V4.3.

- 45 En conclusión, es bien sabido que la glucotoxicidad induce la apoptosis de las células β , sin embargo, en presencia de FOL-005, la apoptosis inducida por glucotoxicidad disminuyó.

Ejemplo 4: Secreción de insulina inducida por FOL-005 a partir de células INS-1

- 50 Para investigar el efecto estimulante de FOL-005 sobre la secreción de insulina, se utilizaron células β INS-1 en los siguientes experimentos. Las células se sembraron durante la noche en cRPMI y luego se lavaron con PBS antes de preincubación durante 60 min a 37°C en tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer (KRB), pH 7,4, complementado con HEPES 10 mM, albúmina de suero bovino al 0,1%. Después de la preincubación, se cambió el tampón y las células INS-1 se incubaron en diferentes condiciones de prueba (glucosa 0 mM, 5 mM o 20 mM) y se estimularon con el péptido FOL-005 o FOL-015 (SEQ ID NO: 158) o se dejaron sin tratar durante 60 min a 37°C . Inmediatamente después de la incubación, se extrajo una alícuota del tampón y se congeló para el ensayo posterior de insulina con un kit de radioinmunoensayo de insulina.

- Los resultados demostraron que las células β estimuladas con el péptido FOL-005 secretaban más insulina en comparación con las células de control no estimuladas o con las células estimuladas con el péptido de control FOL-

015 (Fig. 3A) en condiciones sin glucosa. Las células β INS-1 sometidas a glucosa (5 mM o 20 mM) respondieron con secreción de insulina después de la estimulación del péptido FOL-005 (6 μ M) (Fig. 3B). Las células INS-1 estimuladas con péptido FOL-005 6 μ M en presencia de glucosa 20 mM respondieron con más secreción de insulina en comparación con las células estimuladas con FOL-005 incubadas con glucosa 5 mM (Fig. 3B).

5

Ejemplo 5: Secreción de insulina inducida por FOL-005 de islotes pancreáticos de ratón

Se aislaron islotes pancreáticos de ratón de ratones macho C57BL/6J de 8 semanas de edad (Taconic). Los ratones fueron sacrificados por una sobredosis de isoflurano y dislocación cervical. Se inyectaron 3 ml de colagenasa P 0,9 U/ml en el conducto pancreático para inflar el páncreas. A continuación, se extrajo el páncreas y se digirió colágeno durante 19 min a 37°C. Las muestras se agitaron vigorosamente para romper el tejido. La digestión se transfirió a una solución salina equilibrada de Hank (HBSS) enfriada con hielo con Ca^{2+} y Mg^{2+} . La suspensión se dejó reposar durante 10 min para permitir que el islote se hundiera y los islotes se lavaron en HBSS reciente cuatro veces. Los islotes se seleccionaron a mano y se clasificaron según su tamaño. Se preincubaron islotes ($n = 3$ por pocillo en una placa de 96 pocillos) en tampón KRB durante 10 min a 37°C, pH 7,4, complementado con HEPES 10 mM, albúmina de suero bovino al 0,1%. Después de la preincubación, se cambió el tampón y los islotes se incubaron en diferentes condiciones de prueba en un nuevo tampón KRB con albúmina de suero bovino al 0,1% (ctrl no tratado, péptido FOL-005 o GLP-1) durante 60 min a 37°C. Inmediatamente después de la incubación, se retiró una alícuota del tampón y se congeló para el ensayo posterior de insulina.

20

Los resultados demostraron que los islotes pancreáticos de ratón aislados estimulados con GLP-1 (100 nM) o FOL-005 (6 μ M) secretaban más insulina en comparación con los islotes de control no estimulados (Fig. 3C).

Ejemplo 6: Secreción de insulina inducida por FOL-014 a partir de células INS-1

25

Se usaron células β INS-1 para investigar el efecto estimulante de FOL-014 sobre la secreción de insulina. Las células se sembraron durante la noche y luego se lavaron con PBS antes de preincubación durante 60 min a 37°C en tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer (KRB), pH 7,4, complementado con HEPES 10 mM, albúmina de suero bovino al 0,1%. Después de la preincubación, se cambió el tampón y las células INS-1 se incubaron en un nuevo tampón KRB suplementado con HEPES 10 mM, albúmina de suero bovino al 0,1% y se estimularon con el péptido FOL-014 o se dejaron sin tratar durante 60 min a 37°C. Inmediatamente después de la incubación, se extrajo una parte alícuota del tampón y se congeló para el posterior ensayo de insulina.

30

Los resultados demostraron que las células β estimuladas con el péptido FOL-014 secretaban más insulina en comparación con las células de control no estimuladas (Fig. 4A).

35

Ejemplo 7: Secreción de insulina inducida por FOL-014 de islotes pancreáticos de ratón

Se aislaron islotes pancreáticos de ratón de ratones macho C57BL/6J de 8 semanas de edad como se describe en el ejemplo 5. A continuación, los islotes se recogieron a mano y se clasificaron según el tamaño. Se preincubaron islotes ($n = 5$ por pocillo en una placa de 96 pocillos) en 200 μ l de tampón KRB durante 10 min a 37°C, pH 7,4, complementado con HEPES 10 mM, albúmina de suero bovino al 0,1%. Después de la preincubación, se cambió el tampón y los islotes se incubaron en diferentes condiciones de prueba en un nuevo tampón KRB con albúmina de suero bovino al 0,1% (ctrl no tratado, péptido FOL-014 y GLP-1) durante 60 min a 37°C. Inmediatamente después de la incubación, se extrajo una alícuota del tampón y se congeló para el ensayo posterior de insulina.

45

El resultado muestra que los islotes pancreáticos de ratón estimulados con FOL-014 (6 μ M) secretaron más insulina en comparación con los islotes de control no estimulados (Fig. 4B). GLP-1 (100 nM) o FOL-014 (0,6 μ M) no afectaron la secreción de insulina (Fig. 4B).

50

Ejemplo 8-11: Estimulación de la secreción de insulina de las líneas celulares INS-1 por FOL-014, FOL-005 y péptidos relacionados

Materiales y procedimientos: Se cultivaron células β INS-1 de rata (pases 60-70) a 37°C y 5% CO_2 en medio cRPMI (RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 10%, 50 U/ml de penicilina, 50 mg/l de estreptomycin, HEPES 10 mM, L-glutamina 2 mM, piruvato sódico 1 mM y beta-mercaptoetanol 50 μ M) a menos que se indicase lo contrario. Las células INS-1 se sembraron en placas de 96 pocillos (2×10^3 células/pocillo) en medio cRPMI y después de la incubación durante la noche, las células se lavaron en PBS antes de la preincubación durante 120 min a 37°C en tampón de bicarbonato Krebs-Ringer, pH 7,4, suplementado con HEPES 10 mM, albúmina de suero bovino al 0,1% y glucosa 2,8 mM. Después de la preincubación, el tampón se intercambió con tampón Krebs-Ringer reciente como se

60

describió anteriormente y se complementó con concentraciones de glucosa específicas y péptidos para los experimentos individuales como se describe a continuación. Inmediatamente después de 60 minutos de incubación a 37°C, se retiró una alícuota del tampón y se congeló para el ensayo ELIZA de insulina posterior.

5 **Ejemplo 8. La secreción de insulina inducida por FOL-014 es dependiente de la dosis de una manera no lineal**

- Se midió la liberación de insulina de las células INS-1 después de la exposición a concentraciones crecientes de FOL-014 y se comparó con el efecto estimulante del GLP-1 y el control no tratado durante una concentración alta de glucosa (16,7 mM). Todas las concentraciones de FOL-014 ensayadas provocaron una liberación de insulina significativamente mayor en comparación con el control no tratado. A 6 nM o más, FOL-014 desencadenó la liberación de insulina dentro del mismo intervalo que GLP-1 100 nM. A concentraciones que varían de 0,6 a 60 nM, la secreción de insulina aumentó de forma lineal en relación con el aumento de las concentraciones de FOL-014. La exposición a concentraciones de FOL-014 ≥ 600 nM no aumentó la secreción de insulina (Figura 5).
- 15 Los resultados demostraron que FOL-014 aumentó significativamente la secreción de insulina de las células β INS-1 *in vitro* de una manera dependiente de la dosis no lineal.

Ejemplo 9. La capacidad de FOL-014 para inducir la secreción de insulina depende de la glucosa.

- 20 Se midió la liberación de insulina de las células INS-1 después de la exposición a **FOL-014** 60 nM a concentraciones crecientes de glucosa. En las muestras de control sin tratar, las concentraciones elevadas de glucosa aumentaron la secreción de insulina a 11,1 mM de glucosa o más. En presencia de FOL-014, la secreción de insulina aumentó significativamente de manera dependiente de la glucosa ya a partir de glucosa 5,5 mM. (Figura 6).
- 25 Los resultados demostraron que la presencia de **FOL-014** aumentó significativamente la secreción de insulina de las células β INS-1 *in vitro* de una manera dependiente de la concentración de glucosa y que **FOL-014** fue efectivo también a niveles de glucosa elevados marginalmente.

30 **Ejemplo 10. FOL-014 o FOL-005 en combinación con GLP-1 aumentó la secreción de insulina en comparación con cualquier péptido solo.**

- Se midió la secreción de insulina de las células INS-1 después de la exposición a FOL-005, FOL-014, GLP-1 o combinaciones de éstos, expresada como porcentaje de control sin tratar. El efecto combinado de GLP-1 y FOL-014 resultó en una liberación de insulina significativamente mayor que GLP-1 o FOL-014 solos. El efecto aditivo de la combinación de FOL-005 y GLP-1 fue menos pronunciado, pero sin embargo aumentó la secreción de insulina en comparación con GLP-1 solo. Los experimentos se realizaron en presencia de glucosa 16,7 mM (Figura 7).
- 35

- Los resultados demostraron que la combinación de GLP-1 y FOL-014 podría potenciar aún más la secreción de insulina de las células INS-1 *in vitro* en comparación con cada péptido solo. Además, la combinación de FOL-005 y GLP-1 aumentó tendencialmente la secreción de insulina.
- 40

Ejemplo 11. Se investigó la capacidad de nuevos análogos de péptidos para inducir la secreción de insulina en líneas de células β pancreáticas.

- 45 Se ensayaron nuevos análogos de péptidos, derivados de FOL-005 o FOL-014, con respecto a su capacidad para inducir la secreción de insulina en dos líneas celulares INS-1 separadas en presencia de glucosa 16,7 mM. En cada experimento se incluyó FOL-005, FOL-014 y GLP-1, así como un control alto en glucosa (16,7 mM) y bajo en glucosa (2,8 mM) (no mostrado) y la concentración de péptido fue 100 nM. Con el fin de corregir la varianza entre experimentos, todos los valores se normalizaron y se expresaron como porcentaje del valor medio del control alto de glucosa en los experimentos individuales. Posteriormente, los análogos se clasificaron según el rendimiento (Figura 11A y 11B). Los análogos de péptidos que provocan una respuesta de insulina por debajo del valor medio de control de glucosa alto se consideraron no funcionales y, por lo tanto, se excluyeron (no se muestran).
- 50

- Los resultados demostraron la capacidad de varios análogos de péptidos novedosos para mejorar la secreción de insulina de las células β INS-1 *in vitro*.
- 55

Ejemplo 12. FOL-014 aumenta la secreción de insulina de los islotes pancreáticos derivados de ratón

- Se sacrificaron ratones C57/bl6 machos de doce semanas de edad con isoflurano y dislocación cervical. Después de pinzar los conductos hepáticos, se inyectaron 3 ml de colagenasa P 0,9 U/ml en el conducto biliar para inflar el
- 60

páncreas. A continuación, se extrajo el páncreas y se digirió durante 19 min a 37°C. Las muestras se agitaron vigorosamente para romper el tejido. La digestión se transfirió rápidamente a una solución salina equilibrada de Hank enfriada con hielo con Ca^{2+} y Mg^{2+} . La suspensión se dejó reposar durante 8 min para permitir que el islote se hundiera y los islotes se lavaron en HBSS reciente cuatro veces. Los islotes se seleccionaron a mano y se clasificaron según su tamaño.

Los islotes recién aislados se sembraron en grupos de 5 en una placa de 96 pocillos y se preincubaron durante 1 hora a 37°C en un tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer (pH 7,4). Los islotes se incubaron durante 1 hora a 37°C en una solución tamponada de Krebs-Ringer suplementada con 0,6 o 6 μM de FOL-014 o GLP-1 100 nM o se dejaron sin suplementar para el control. Inmediatamente después de la incubación, se retiró el medio para los ensayos de insulina y glucagón utilizando kits ELISA de Mercodia. El efecto de FOL-014 sobre la secreción de insulina (Figura 8A y B) y glucagón (Figura 8C y D) de islotes aislados de ratón se midió en presencia de concentraciones de glucosa baja (2,8 mM; Figura 8A y C) o glucosa alta (16,7 mM; Figura 8B y D). Se observó un efecto significativo de FOL-014 en presencia de glucosa alta para la insulina y en presencia de glucosa alta y baja para el glucagón. El efecto de FOL-014 difería del de GLP-1, que mejoró la secreción de insulina también en muestras de glucosa baja pero no pudo inhibir la secreción de glucagón en condiciones de glucosa baja.

Los resultados demostraron que FOL-014 mejoraba la secreción de insulina e inhibía la secreción de glucagón en islotes pancreáticos.

Ejemplo 13. FOL-014 redujo los niveles de glucosa en plasma en una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (IPGTT) en ratones

Se recogió sangre completa para las mediciones de glucosa e insulina de ratones macho C57Bl/6 de tipo salvaje de 10 semanas de edad. Después de un ayuno de 4 horas, los ratones se dividieron en tres grupos y se les administró una inyección intraperitoneal (ip) de solución salina, péptido 30 nmol/kg (Figura 9A) o péptido 200 nmol/kg (Figura 9B). 15 min después de las inyecciones de FOL-014 o solución salina (control), se administraron a los ratones 2 g de glucosa/kg ip. Las concentraciones de glucosa en sangre se midieron a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos después de la inyección de glucosa. Los cálculos estadísticos se realizaron utilizando la prueba t de Student. FOL-014 dosificado a 200 nmol/kg redujo significativamente los niveles de glucosa en plasma en comparación con el control cuando se midió como el área bajo la curva. Además, la diferencia fue significativa a los 15, 30 y 45 minutos. A la dosis de 30 nmol/kg, FOL-014 redujo los niveles de glucosa con un efecto significativo a los 45 minutos después de la inyección de glucosa.

Los resultados demostraron que FOL-014 podría reducir los niveles de glucosa en plasma en una prueba de tolerancia a la glucosa realizada en ratones sanos de tipo salvaje.

Ejemplo 14. FOL-014 retrasó en la aparición de diabetes tipo 1 en ratas BB *lpl/lpl*

Ratas BB *lpl/lpl* fueron aleatorizadas para recibir placebo (cloruro de sodio, 9 mg/ml) o tratamiento con FOL-014 3 veces por semana desde el día 40 hasta el inicio de la diabetes tipo 1, definida como niveles de glucosa plasmática $\geq 11,1$ mM. La dosis de péptido FOL-014 de 100 nmol/kg en solución salina o placebo (solución salina) se administró por vía subcutánea y los animales se sacrificaron inmediatamente después de superar los niveles críticos de glucosa en plasma. La diferencia entre los animales tratados con FOL-014 y los animales que recibieron tratamiento con placebo fue significativa tanto cuando se expresó como la edad promedio para el inicio de la diabetes tipo 1 (Figura 10A) como cuando se describió como porcentaje de animales que desarrollaron diabetes tipo 1 por día (Figura 10B).

Los resultados demostraron que el tratamiento con FOL-014 retrasó significativamente el inicio de la diabetes tipo 1 en ratas BB *lpl/lpl*.

Ejemplo 15. FOL-005 y FOL-014 mostraron patrones de distribución específicos de órganos en ratones.

Ratones C57Bl/6 fueron inyectados por vía subcutánea con FOL-005 marcado con H^3 y se sacrificaron a 1 h (Figura 12A) o 2h (Figura 12B) después de la inyección. Después de seccionar todo el cuerpo, se visualizó la distribución del péptido marcado. Fue evidente una unión fuerte en el páncreas y en el lugar de la inyección. Se investigó la biodistribución *in vivo* y la localización de tejidos de dos péptidos marcados con Cy7.5, FOL-005 (Figura 12C) y FOL-014 (Figura 12D) en ratones desnudos NMRI usando el sistema de imagenaría de animales pequeños Pearl Trilogy mediante inyección subcutánea. Fue evidente una alta acumulación del péptido en el área del tejido pancreático. Se encontró el mismo patrón de distribución después de las administraciones i.v. (no mostrado). La dosis de cada péptido fue de 10 nmol por ratón. Se obtuvieron imágenes de los ratones antes de la inyección, a los 5 min, 20 min, 50 min, 60 min, 2 h, 4 h, 6 h, 24 h y 48 h después de la administración del péptido marcado.

Ejemplo 16. Imágenes específicas de tejido para uso diagnóstico

Los agentes preparados como se definen en esta invención anteriormente se marcan por conjugación con una sonda o resto de imaginería adecuado, usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Los agentes péptido-sonda conjugados se administran posteriormente a un sujeto y la biodistribución se controla posteriormente, por ejemplo, hasta 48 h después de la administración. Por tanto, el agente conjugado se utiliza como herramienta de diagnóstico o pronóstico para la investigación del estado pancreático. Como tales, los agentes conjugados son adecuados para detectar, diagnosticar o controlar enfermedades, procedimientos de enfermedades y progresión, susceptibilidad, así como para determinar la eficacia de un tratamiento. Los agentes son particularmente adecuados para controlar el estado diabético de un sujeto. Los agentes conjugados también se utilizan para controlar y/o predecir el riesgo de desarrollar una enfermedad, específicamente diabetes. La prueba se usa sola o en combinación con otras pruebas conocidas por los expertos en la técnica, tales como análisis de sangre, análisis genéticos, análisis de orina y biopsias.

Ejemplo 17: Descripción general de la secuencia

SEQ ID NO	Secuencia	Notas
1	VDTYDGDISVYGLR	FOL-005
2	VDTYDGDISVYGLS	
3	VDTYDGDISVYGL	FOL-025
4	DTYDGDISVYGLR	
5	TYDGDISVYGLRS	
6	VDTYDGDISVYVG	FOL-024
7	DTYDGDISVYGL	
8	TYDGDISVYGLR	
9	YDGDISVYGLRS	
10	VDTYDGDISVY	
11	DTYDGDISVYVG	
12	TYDGDISVYGL	
13	YDGDISVYGLR	
14	DGDISVYGLRS	
15	VDTYDGDISV	
16	DTYDGDISVY	
17	TYDGDISVYVG	
18	YDGDISVYGL	
19	DGDISVYGLR	
20	GDISVYGLRS	
21	VDTYDGDISV	
22	DTYDGDISV	
23	TYDGDISVY	
24	YDGDISVYVG	
25	DGDISVYGL	

SEQ ID NO	Secuencia	Notas
26	GDISVYGLR	FOL-009h
27	DISVYGLRS	
28	VDTYDGDIS	FOL-019h
29	DTYDGDISV	
30	TYDGDISVV	
31	YDGDISVY	
32	DGDISVYV	
33	GDISVYGL	
34	DISVYGLR	
35	ISVYGLRS	
36	VDTYDGD	
37	DTYDGD	
38	TYDGDISV	
39	YDGDISVV	
40	DGDISVY	
41	GDISVYV	
42	DISVYGL	
43	ISVYGLR	
44	VDTYDGD	
45	DTYDGD	
46	TYDGD	
47	YDGDISV	
48	DGDISVV	
49	GDISVY	
50	DISVYV	
51	ISVYGL	
52	DTYDGD	
53	TYDGD	
54	YDGD	
55	DGDISV	
56	GDISVV	
57	DISVY	
58	ISVYV	
59	TYDGD	
60	YDGD	
61	DGDIS	

SEQ ID NO	Secuencia	Notas
62	GDISV	
63	DISVV	
64	ISVVY	
65	SVVYG	
66	MRIAVICFCLLGITCAIPVKQADSGSSEEKQLY NKYPDAVATWLNPDPSQKQNLAPQTLPSK SNESHDMDDMDDEDDDDHVDSQDSIDSN DSDDVDDTDDSHQSDSHHSDSDELVTDF PTDLPATEVFTPVVPTVDTYDGRGDSVVYGL RSKSKKFRRPDIQYPDATDEDITSHMESEEL NGAYKAIPVAQDLNAPSDWDSRGKDSYETS QLDDQSAETHSHKQSRLYKRKANDESNEHS DVIDSQELSKVSREFHSHEFHSHEDMLVDP KSKEEDKHLKFRISHELDSASSEVN	Osteopontina humana de tipo salvaje, es decir, GenBank: AAA59974.1
67	VDTYDGRGDSVVYGLR	FOL-002
68	VDZ ₃ Z ₄ Z ₅ GZ ₇ Z ₈ SZ ₁₀ Z ₁₁ YGLR	Z ₃ es T o V; Z ₄ es Y o P; Z ₅ es D o N; Z ₇ es D o G; Z ₈ es I o G; Z ₁₀ es V o L; Z ₁₁ es V o A
69	VDVPNGDISLAYGLR	FOL-004
70	DVPNGDISLAYGLRS	
71	VDVPNGDISLAYGL	FOL-016
72	DVPNGDISLAYGLR	FOL-007
73	VPNGDISLAYGLRS	
74	VDVPNGDISLAYG	FOL-017
75	DVPNGDISLAYGL	
76	VPNGDISLAYGLR	
77	PNGDISLAYGLRS	
78	VDVPNGDISLAY	
79	DVPNGDISLAYG	
80	VPNGDISLAYGL	
81	PNGDISLAYGLR	FOL-008
82	NGDISLAYGLRS	
83	VDVPNGDISLA	FOL-018
84	DVPNGDISLAY	
85	VPNGDISLAYG	
86	PNGDISLAYGL	
87	NGDISLAYGLR	

SEQ ID NO	Secuencia	Notas
88	GDISLAYGLRS	
89	VDVPNGDISL	
90	DVPNGDISLA	
91	VPNGDISLAY	
92	PNGDISLAYG	
93	NGDISLAYGL	
94	GDISLAYGLR	FOL-009
95	DISLAYGLRS	
96	VDVPNGDIS	FOL-019
97	DVPNGDISL	
98	VPNGDISLA	
99	PNGDISLAY	
100	NGDISLAYG	
101	GDISLAYGL	
102	DISLAYGLR	
103	ISLAYGLRS	
104	VDVPNGDI	
105	DVPNGDIS	
106	VPNGDISL	
107	PNGDISLA	
108	NGDISLAY	
109	GDISLAYG	
110	DISLAYGL	
111	ISLAYGLR	
112	VDVPNGD	
113	DVPNGDI	
114	VPNGDIS	
115	PNGDISL	
116	NGDISLA	
117	GDISLAY	
118	DISLAYG	
119	ISLAYGL	
120	DVPNGD	
121	VPNGDI	
122	PNGDIS	
123	NGDISL	

SEQ ID NO	Secuencia	Notas
124	GDISLA	
125	DISLAY	
126	ISLAYG	
127	VPNGD	
128	PNGDI	
129	NGDIS	
130	GDISL	
131	DISLA	
132	ISLAY	
133	SLAYG	
134	MRLAVICFCLFGIASSLPVKVTDSGSSEEKLY SLHPDPIATWLVPDPSQKQNLAPQNAVSSSE EKDDFKQETLPSNSNESHDMDDDDDDDD DDGDHAESEDSVDSDESHHSEDETV TASTQADTFTPIVPTVDVPNGRGDSLAYGLR SKSRSFQVSDEQYPDATDEDLTSHMKSGES KESLDVIPVAQLLSMPDQDNNGKGSHESS QLDEPSLETHRLEHSKESQESADQSDVIDSQ ASSKASLEHQSHKFHSHKDKLVDPKSKEDD RYLKFRISHELESSSSEVN	Osteopontina murina de tipo salvaje, es decir Secuencia de referencia NCBI: NP_001191162.1
135	VDVPNGRGDSLAYGLR	FOL-001
136	KPLAEIDSIELSYGIK	FOL-014
137	GDPNDGRGDSVVYGLR	FOL-003
138	VDTYDGGISWYGLR	FOL-026
139	VDTYDGDGDSVVYGLR	FOL-027
140	KX ₂ LAX ₅ X ₆ X ₇ X ₈ IX ₁₀ LX ₁₂ YGIK	X ₂ es C, P o G;
		X ₅ es E o G;
		X ₆ es C, D o I;
		X ₇ es una A, una S o una G;
		X ₈ es S, D o G;
		X ₁₀ es E o G;
		X ₁₂ es S o T;
141	KCLAECDSIELSYGIK (Cíclico)	FOL-032
142	CLAEIDSC (Cíclico)	FOL-033
143	CFKPLAEIDSIECSYGIK (Cíclico)	FOL-036
144	KPLAEDISIELSYGIK	FOL-037

SEQ ID NO	Secuencia	Notas
145	KPLAEISDIELSYGIK	FOL-038
146	KPLAEIGDIELSYGIK	FOL-039
147	KPLAEGDIELSYGIK	FOL-040
148	KPLAEIELSYGIK	FOL-041
149	KPLAEIDSIELTYGIK	FOL-042
150	KPLAEIDGIELSYGIK	FOL-043
151	KPLAEIDGIELTYGIK	FOL-044
152	KPLAEIGSIELSYGIK	FOL-045
153	KGLAEIDSIELSYGIK	FOL-046
154	KPLAGIDSIGLSYGIK	FOL-047
155	Cíclico KCLAEIDSCIELSYGIK	FOL-034
156	Cíclico CFKPLAEIDSIEC	FOL-035
157	VDVPEGDISLAYGLR	FOL-010
158	LDGLVRAYDNISPVG	FOL-015
159	GDPNGDISVYGLR	FOL-006
160	VDVPNGDISLAYRLR	FOL-011
161	VDVPEGDISLAYRLR	FOL-012
162	KX ₂ LAX ₅ X ₆ X ₇ X ₈ IX ₁₀ LSYGI K	X ₂ es C, P o G;
		X ₅ es E o G;
		X ₆ es C, I o está ausente;
		X ₇ es D, G o está ausente;
		X ₈ es S, G o está ausente;
		X ₁₀ es E o G;
163	KX ₂ LAX ₅ IX ₁₀ LSYGIK	X ₂ es C, P o G;
		X ₅ es E o G;
		X ₁₀ es E o G.
164	VDVPZ ₅ GDISLA YZ ₁₃ LR	Z ₅ es E o N;
		Z ₁₃ es R o G.
165	VDTYDGZ ₇ Z ₈ SVVYGLR	Z ₇ es D o G;
		Z ₈ es I o G.
166	GDPNZ ₅ Z ₆ Z ₇ Z ₈ Z ₉ SVVYGLR	Z ₅ es D o G;
		Z ₆ es D o G
		Z ₇ es I o R;
		Z ₈ es G o está ausente;
		Z ₉ es D o está ausente.
167	VZ ₂ TYDGDISVYGLR	Z ₂ es beta D

SEQ ID NO	Secuencia	Notas
		FOL-005 (2betaAsp)
168	VDTY Z ₅ GDISWYGLR	Z ₅ es beta D
		FOL-005 (5betaAsp)
169	VDTYDG Z ₇ ISVYGLR	FOL-005 (7betaAsp) Z ₇ es beta D

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Follicum AB

5 <120> Péptidos para tratamiento de diabetes

<130> P4428EP00

<140> 3,061,935

10 <141> 2018-05-04

<160> 169

<170> PatentIn versión 3.5

15

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20

<220>

<223> Secuencia Sintética

<220>

25 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> péptido, FOL-005

30 <400> 1

Val	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
1				5					10					15

<210> 2

35 <211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

40 <223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

45 <222> (1)..(15)

<223> péptido

<400> 2

Val	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Ser
1				5					10					15

50

<210> 3

<211> 14

<212> ADN

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

5 <222> (1)..(14)
 <223> péptido, FOL-025

<400> 3

	Val	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu
10	1				5					10				

<210> 4
 <211> 14
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)
 <223> péptido

25 <400> 4

	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
	1				5					10				

30 <210> 5
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

40 <222> (1)..(14)
 <223> péptido

<400> 5

45

	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg	Ser
	1				5					10				

<210> 6
 <211> 13
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)
<223> péptido, FOL-024

5 <400> 6

Val	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly
1				5					10			

<210> 7

10 <211> 13

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

20 <222> (1)..(13)

<223> péptido

<400> 7

Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu
1				5					10			

25

<210> 8

<211> 13

<212> ADN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

35 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> péptido

40

<400> 8

Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
1				5					10			

45 <210> 9

<211> 13

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

55

<222> (1)..(13)

<223> péptido

<400> 9

Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser
1 5 10

5

<210> 10

<211> 12

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia sintética

<220>

15 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> péptido

20 <400> 10

Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr
1 5 10

<210> 11

25 <211> 12

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

35 <222> (1)..(12)

<223> péptido

<400> 11

Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly
1 5 10

40

<210> 12

<211> 12

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

50 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> péptido

55

<400> 12

	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu
	1					5					10	

5 <210> 13
 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

15 <222> (1)..(12)
 <223> péptido

<400> 13

20

	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
	1				5					10		

<210> 14
 <211> 12
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)
 35 <223> péptido

<400> 14

40

	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg	Ser
	1				5					10		

<210> 15
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 50 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(11)
 <223> péptido

55 <400> 15

	Val	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val
	1				5					10	

<210> 16
 <211> 11
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(11)
 <223> péptido
 15
 <400> 16

Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr
 1 5 10

20 <210> 17
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

30
 <222> (1)..(11)
 <223> péptido
 <400> 17

35
 Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly
 1 5 10

<210> 18
 <211> 11
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(11)
 50 <223> péptido
 <400> 18

Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu
 1 5 10

55
 <210> 19
 <211> 11

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Secuencia sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 10 <222> (1)..(11)
 <223> péptido

 <400> 19

 15 Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg
 1 5 10

 <210> 20
 <211> 11
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(11)
 <223> péptido
 30
 <400> 20

 Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser
 1 5 10

 35 <210> 21
 <211> 10
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Secuencia sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 45
 <222> (1)..(10)
 <223> péptido

 <400> 21
 50
 Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val
 1 5 10

 <210> 22
 <211> 10
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<220>
5 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(10)
<223> péptido

10 <400> 22

Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val
1				5					10

<210> 23
15 <211> 10
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

25 <222> (1)..(10)
<223> péptido

<400> 23

Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr
1				5					10

<210> 24
<211> 10
<212> ADN
35 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

40 <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(10)
<223> péptido

45 <400> 24

Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly
1				5					10

50 <210> 25
<211> 10
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(10)
 5 <223> péptido

 <400> 25

	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu
	1				5					10

 10
 <210> 26
 <211> 10
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Secuencia sintética

 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(10)
 <223> péptido, FOL-009h
 25 <400> 26

	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
	1				5					10

 <210> 27
 30 <211> 10
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Secuencia sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 40 <222> (1)..(10)
 <223> péptido

 <400> 27

	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg	Ser
	1				5					10

 45
 <210> 28
 <211> 9
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)
 <223> péptido, FOL-019h

 <400> 28
 5

 Val Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser
 1 5

 <210> 29
 <211> 9
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(9)
 20 <223> péptido

 <400> 29

 Asp Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val
 1 5
 25
 <210> 30
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Secuencia sintética

 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(9)
 <223> péptido
 40 <400> 30

 Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val
 1 5

 <210> 31
 45 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Secuencia sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 55 <222> (1)..(9)
 <223> péptido

<400> 31

Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr
1 5

5 <210> 32
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

15 <222> (1)..(9)
<223> péptido

<400> 32

20 Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly
1 5

<210> 33
<211> 9

25 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

30 <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)
35 <223> péptido

<400> 33

Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu
1 5

40 <210> 34
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Secuencia sintética

<220>
50 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)
<223> péptido

55 <400> 34

	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
	1				5				
	<210> 35								
	<211> 9								
5	<212> ADN								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
	<223> Secuencia sintética								
10	<220>								
	<221> MISC_FEATURE								
	<222> (1)..(9)								
15	<223> péptido								
	<400> 35								
	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg	Ser
	1				5				
20	<210> 36								
	<211> 8								
	<212> ADN								
	<213> Secuencia artificial								
25	<220>								
	<223> Secuencia sintética								
	<220>								
30	<221> MISC_FEATURE								
	<222> (1)..(8)								
	<223> péptido								
35	<400> 36								
	Val	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	
	1				5				
	<210> 37								
40	<211> 8								
	<212> ADN								
	<213> Secuencia artificial								
	<220>								
45	<223> Secuencia sintética								
	<220>								
	<221> MISC_FEATURE								
50	<222> (1)..(8)								
	<223> péptido								
	<400> 37								
	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	
55	1				5				

<210> 38
 <211> 8
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia sintética
 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(8)
 <223> péptido
 15 <400> 38
 Thr Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val
 1 5
 <210> 39
 20 <211> 8
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia sintética
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (1)..(8)
 <223> péptido
 <400> 39
 Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val Val
 35 1 5
 <210> 40
 <211> 8
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia sintética
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(8)
 <223> péptido
 50 <400> 40
 Asp Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr
 1 5
 55 <210> 41
 <211> 8
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

5 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(8)

10 <223> péptido

<400> 41

Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly

1 5

15 <210> 42

<211> 8

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Secuencia sintética

<220>

25 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(8)

<223> péptido

30 <400> 42

Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu

1 5

<210> 43

35 <211> 8

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

45 <222> (1)..(8)

<223> péptido

<400> 43

Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg

1 5

50 <210> 44

<211> 7

<212> ADN

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

5 <222> (1)..(7)
<223> péptido

<400> 44

10

Val	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp
1				5		

<210> 45
<211> 7

15 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

20 <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

25 <223> péptido

<400> 45

Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile
1				5		

30 <210> 46
<211> 7
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Secuencia sintética

<220>

40 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)
<223> péptido

45 <400> 46

Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser
1				5		

<210> 47

50 <211> 7
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

<223> péptido

5

<400> 47

Tyr Asp Gly Asp Ile Ser Val

1 5

10 <210> 48

<211> 7

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

20

<222> (1)..(7)

<223> péptido

<400> 48

25

Asp Gly Asp Ile Ser Val Val

1 5

<210> 49

<211> 7

30 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

35

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

40 <223> péptido

<400> 49

Gly Asp Ile Ser Val Val Tyr

1 5

45

<210> 50

<211> 7

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Secuencia sintética

<220>

55 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

<223> péptido

<400> 50

Asp Ile Ser Val Val Tyr Gly
1 5

5

<210> 51

<211> 7

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

15 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

<223> péptido

20

<400> 51

Ile Ser Val Val Tyr Gly Leu
1 5

25 <210> 52

<211> 6

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

35

<222> (1)..(6)

<223> péptido

<400> 52

40

Asp Thr Tyr Asp Gly Asp
1 5

<210> 53

<211> 6

45 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

50

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

55 <223> péptido

<400> 53

		Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile
		1				5	

5 <210> 54
 <211> 6
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 10 <223> Secuencia sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 15 <222> (1)..(6)
 <223> péptido

 <400> 54

		Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser
		1				5	

20
 <210> 55
 <211> 6
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(6)
 <223> péptido
 35
 <400> 55

		Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val
		1				5	

40 <210> 56
 <211> 6
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Secuencia sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 50
 <222> (1)..(6)
 <223> péptido

 <400> 56
 55

		Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val
		1				5	

<210> 57
 <211> 6
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)
 <223> péptido
 15
 <400> 57

Asp Ile Ser Val Val Tyr
 1 5

20 <210> 58
 <211> 6
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

30
 <222> (1)..(6)
 <223> péptido
 <400> 58

35
Ile Ser Val Val Tyr Gly
 1 5

<210> 59
 <211> 5
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)
 50 <223> péptido
 <400> 59

Thr Tyr Asp Gly Asp
 1 5

55
 <210> 60
 <211> 5

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

10 <222> (1)..(5)
<223> péptido

<400> 60

15 Tyr Asp Gly Asp Ile
1 5

<210> 61
<211> 5
<212> ADN

20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

```
25 <220>
    <221> MISC_FEATURE
```

<222> (1)..(5)
<223> péptido

30
<400> 61

Asp Gly Asp Ile Ser
1 5

35 <210> 62
<211> 5
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC FEATURE

45

<222> (1)..(5)
<223> péptido

<400> 62

50

Gly Asp Ile Ser Val
1 5

55 <210> 63
<211> 5
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 5 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)
 <223> péptido

10 <400> 63

Asp Ile Ser Val Val
 1 5

<210> 64
 15 <211> 5
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

25 <222> (1)..(5)
 <223> péptido

<400> 64

Ile Ser Val Val Tyr
 1 5

30

<210> 65
 <211> 5
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)
 <223> péptido

45 <400> 65

Ser Val Val Tyr Gly
 1 5

50 <210> 66
 <211> 300
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1) .. (300)

<223> Osteopontina humana de tipo salvaje

<400> 66

5

```

Met Arg Ile Ala Val Ile Cys Phe Cys Leu Leu Gly Ile Thr Cys Ala
1          5          10          15

Ile Pro Val Lys Gln Ala Asp Ser Gly Ser Ser Glu Glu Lys Gln Leu
          20          25          30

Tyr Asn Lys Tyr Pro Asp Ala Val Ala Thr Trp Leu Asn Pro Asp Pro
          35          40          45

Ser Gln Lys Gln Asn Leu Leu Ala Pro Gln Thr Leu Pro Ser Lys Ser
          50          55          60

Asn Glu Ser His Asp His Met Asp Asp Met Asp Asp Glu Asp Asp Asp
65          70          75          80

Asp His Val Asp Ser Gln Asp Ser Ile Asp Ser Asn Asp Ser Asp Asp
          85          90          95

Val Asp Asp Thr Asp Asp Ser His Gln Ser Asp Glu Ser His His Ser
          100          105          110

Asp Glu Ser Asp Glu Leu Val Thr Asp Phe Pro Thr Asp Leu Pro Ala
          115          120          125

Thr Glu Val Phe Thr Pro Val Val Pro Thr Val Asp Thr Tyr Asp Gly
          130          135          140

Arg Gly Asp Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser Lys Ser Lys Lys Phe
145          150          155          160

Arg Arg Pro Asp Ile Gln Tyr Pro Asp Ala Thr Asp Glu Asp Ile Thr
          165          170          175

Ser His Met Glu Ser Glu Glu Leu Asn Gly Ala Tyr Lys Ala Ile Pro
          180          185          190

Val Ala Gln Asp Leu Asn Ala Pro Ser Asp Trp Asp Ser Arg Gly Lys
          195          200          205

Asp Ser Tyr Glu Thr Ser Gln Leu Asp Asp Gln Ser Ala Glu Thr His
210          215          220

Ser His Lys Gln Ser Arg Leu Tyr Lys Arg Lys Ala Asn Asp Glu Ser
225          230          235          240

```

Asn Glu His Ser Asp Val Ile Asp Ser Gln Glu Leu Ser Lys Val Ser
245 250 255

Arg Glu Phe His Ser His Glu Phe His Ser His Glu Asp Met Leu Val
260 265 270

Val Asp Pro Lys Ser Lys Glu Glu Asp Lys His Leu Lys Phe Arg Ile
275 280 285

Ser His Glu Leu Asp Ser Ala Ser Ser Glu Val Asn
290 295 300

<210> 67

<211> 16

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

15 <223> péptido, FOL-002

<400> 67

Val Asp Thr Tyr Asp Gly Arg Gly Asp Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg
1 5 10 15

20

<210> 68

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia sintética

<220>

30 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> péptido

35 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X es T o V

40

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4) .. (4)

45 <223> X es Y o P

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> X es D o N
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 10 <223> X es D o G
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (8)..(8)
 <223> X es I o G
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (10) .. (10)
 <223> X es V o L
 <220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> X es V o A
 30 <400> 68

	Val	Asp	Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Xaa	Xaa	Ser	Xaa	Xaa	Tyr	Gly	Leu	Arg
	1				5				10						15

 <210> 69
 35 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia sintética
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 45 <222> (1)..(15)
 <223> FOL-004
 <400> 69

	Val	Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly	Leu	Arg
50	1				5					10					15

 <210> 70
 <211> 15
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

5 <222> (1)..(15)
 <223> péptido

<400> 70

	Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly	Leu	Arg	Ser
10	1				5					10					15

<210> 71
 <211> 14
 <212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)
 <223> péptido

25 <400> 71

	Val	Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly	Leu
	1				5					10				

30 <210> 72
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

40 <222> (1)..(14)
 <223> péptido

<400> 72

45

	Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly	Leu	Arg
	1				5					10				

<210> 73
 <211> 14

50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)
<223> péptido

5 <400> 73

Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly	Leu	Arg	Ser
1				5					10				

<210> 74
10 <211> 13
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
15 <223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

20 <222> (1)..(13)
<223> péptido, FOL-017

<400> 74

Val	Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly
1				5					10			

<210> 75
<211> 13
<212> ADN
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

35 <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)
<223> péptido

40 <400> 75

Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly	Leu
1				5					10			

45 <210> 76
<211> 13
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

55 <222> (1)..(13)
<223> péptido

<400> 76

	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly	Leu	Arg
	1				5					10			

5
 <210> 77
 <211> 13
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 15 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)
 <223> péptido

20 <400> 77

	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly	Leu	Arg	Ser
	1				5					10			

<210> 78
 25 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

35 <222> (1)..(12)
 <223> péptido

<400> 78

	Val	Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr
	1				5					10		

40
 <210> 79
 <211> 12
 <212> ADN

45 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)
 <223> péptido

55
 <400> 79

Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly
 1 5 10

<210> 80
 <211> 12
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)
 15 <223> péptido

<400> 80

Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu
 1 5 10

20 <210> 81
 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 30 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)
 <223> péptido

35 <400> 81

Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg
 1 5 10

<210> 82
 40 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 45 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

50 <222> (1)..(12)
 <223> péptido

<400> 82

Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser
 1 5 10

55

<210> 83
 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia sintética
 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(11)
 <223> péptido
 15 <400> 83

	Val	Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala
	1				5					10	

<210> 84
 20 <211> 11
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia sintética
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (1)..(11)
 <223> péptido
 <400> 84

	Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr
	1				5					10	

35 <210> 85
 <211> 11
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia sintética
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(11)
 <223> péptido
 50 <400> 85

	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly
	1				5					10	

55 <210> 86
 <211> 11
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

5 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(11)

10 <223> péptido

<400> 86

Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu

1 5 10

15 <210> 87

<211> 11

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Secuencia sintética

<220>

25 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(11)

<223> péptido

30 <400> 87

Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg

1 5 10

<210> 88

35 <211> 11

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

45 <222> (1)..(11)

<223> péptido

<400> 88

Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser

1 5 10

50 <210> 89

<211> 10

<212> ADN

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

5 <222> (1)..(10)
<223> péptido

<400> 89

10

Val	Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu
1				5					10

<210> 90
<211> 10

15 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

20 <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(10)

25 <223> péptido

<400> 90

Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala
1				5					10

30 <210> 91
<211> 10
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Secuencia sintética

<220>
40 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(10)
<223> péptido

45 <400> 91

Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr
1				5					10

<210> 92

50 <211> 10
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
55 <223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(10)

<223> péptido

5

<400> 92

Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly
1				5					10

10 <210> 93

<211> 10

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

20

<222> (1)..(10)

<223> péptido

<400> 93

25

Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly	Leu
1				5					10

<210> 94

<211> 10

30 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

35

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(10)

40 <223> péptido, FOL-009

<400> 94

Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly	Leu	Arg
1				5					10

45

<210> 95

<211> 10

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Secuencia sintética

<220>

55 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(10)

<223> péptido

<400> 95

5 Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser

 1 5 10

<210> 96

10 <211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

20 <222> (1)..(9)

<223> péptido

<220>

<221> MISC_FEATURE

25 <222> (1)..(9)

<223> péptido, FOL-019

<400> 96

30 Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser

 1 5

<210> 97

<211> 9

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

40 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

45 <223> péptido

<400> 97

 Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu

 1 5

50 <210> 98

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(9)
 5 <223> péptido

 <400> 98

 Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala
 1 5
 10
 <210> 99
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Secuencia sintética

 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(9)
 <223> péptido

 25 <400> 99

 Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr
 1 5

 <210> 100
 30 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Secuencia sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 40 <222> (1)..(9)
 <223> péptido

 <400> 100

 Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly
 1 5
 45
 <210> 101
 <211> 9
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)
 <223> péptido

 <400> 101
 5

 Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu
 1 5

 <210> 102
 <211> 9
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(9)
 20 <223> péptido

 <400> 102

 Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg
 1 5
 25
 <210> 103
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Secuencia sintética

 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(9)
 <223> péptido
 40 <400> 103

 Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg Ser
 1 5

 <210> 104
 45 <211> 8
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Secuencia sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 55 <222> (1)..(8)
 <223> péptido

<400> 104

Val Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile
1 5

5 <210> 105
<211> 8
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

15
<222> (1)..(8)
<223> péptido

<400> 105

20
Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser
1 5

<210> 106
<211> 8
25 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

30
<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(8)
35 <223> péptido

<400> 106

Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu
1 5

40
<210> 107
<211> 8
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Secuencia sintética

<220>
50 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(8)
<223> péptido

55 <400> 107

	Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala
	1 5
<210> 108	
<211> 8	
5 <212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Secuencia sintética	
10 <220>	
<221> MISC_FEATURE	
<222> (1)..(8)	
15 <223> péptido	
<400> 108	
	Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr
	1 5
20 <210> 109	
<211> 8	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
25 <220>	
<223> Secuencia sintética	
<220>	
30 <221> MISC_FEATURE	
<222> (1)..(8)	
<223> péptido	
35 <400> 109	
	Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly
	1 5
<210> 110	
40 <211> 8	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
45 <223> Secuencia sintética	
<220>	
<221> MISC_FEATURE	
50 <222> (1)..(8)	
<223> péptido	
<400> 110	
	Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu
55	1 5

<210> 111
 <211> 8
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(8)
 <223> péptido

15 <400> 111

Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg
 1 5

<210> 112
 20 <211> 7
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

30 <222> (1)..(7)
 <223> péptido

<400> 112

Val Asp Val Pro Asn Gly Asp
 1 5

<210> 113
 <211> 7
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)
 <223> péptido

50
 <400> 113

Asp Val Pro Asn Gly Asp Ile
 1 5

55 <210> 114
 <211> 7
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

5 <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)
10 <223> péptido

<400> 114

Val Pro Asn Gly Asp Ile Ser
1 5

15 <210> 115
<211> 7
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Secuencia sintética

<220>
25 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)
<223> péptido

30 <400> 115

Pro Asn Gly Asp Ile Ser Leu
1 5

<210> 116
35 <211> 7
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
40 <223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

45 <222> (1)..(7)
<223> péptido

<400> 116

Asn Gly Asp Ile Ser Leu Ala
1 5

50 <210> 117
<211> 7
<212> ADN

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

5 <222> (1)..(7)
<223> péptido

<400> 117

10

Gly Asp Ile Ser Leu Ala Tyr
1 5

<210> 118
<211> 7

15 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

20 <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

25 <223> péptido

<400> 118

Asp Ile Ser Leu Ala Tyr Gly
1 5

30 <210> 119
<211> 7
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Secuencia sintética

<220>

40 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)
<223> péptido

45 <400> 119

Ile Ser Leu Ala Tyr Gly Leu
1 5

<210> 120

50 <211> 6
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

<223> péptido

5

<400> 120

Asp Val Pro Asn Gly Asp

1 5

10 <210> 121

<211> 6

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

20

<222> (1)..(6)

<223> péptido

<400> 121

25

Val Pro Asn Gly Asp Ile

1 5

<210> 122

<211> 6

30 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

35

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

40 <223> péptido

<400> 122

Pro Asn Gly Asp Ile Ser

1 5

45

<210> 123

<211> 6

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Secuencia sintética

<220>

55 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

<223> péptido

<400> 123

	Asn Gly Asp Ile Ser Leu
5	1 5

<210> 124

<211> 6

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

15 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

<223> péptido

20

<400> 124

	Gly Asp Ile Ser Leu Ala
	1 5

25 <210> 125

<211> 6

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

35

<222> (1)..(6)

<223> péptido

<400> 125

40

	Asp Ile Ser Leu Ala Tyr
	1 5

<210> 126

<211> 6

45 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

50

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

55 <223> péptido

<400> 126

	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly
	1				5	

5 <210> 127
 <211> 5
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 10 <223> Secuencia sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 15 <222> (1)..(5)
 <223> péptido

 <400> 127

	Val	Pro	Asn	Gly	Asp
	1				5

20
 <210> 128
 <211> 5
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(5)
 <223> péptido
 35
 <400> 128

	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile
	1				5

40 <210> 129
 <211> 5
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Secuencia sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 50
 <222> (1)..(5)
 <223> péptido

 <400> 129
 55

	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser
	1				5

<210> 130
 <211> 5
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)
 <223> péptido
 15
 <400> 130

Gly Asp Ile Ser Leu
 1 5

20 <210> 131
 <211> 5
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

30
 <222> (1)..(5)
 <223> péptido
 <400> 131

35
Asp Ile Ser Leu Ala
 1 5

<210> 132
 <211> 5
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)
 50 <223> péptido
 <400> 132

Ile Ser Leu Ala Tyr
 1 5

55
 <210> 133
 <211> 5

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
5 <223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

10 <222> (1)..(5)
<223> péptido

<400> 133

	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly
15	1				5

<210> 134
<211> 294
<212> PRT

20 <213> Mus musculus

<220>
<221> MISC_FEATURE

25 <222> (1) .. (294)
<223> Osteopontina murina de tipo salvaje

<400> 134

ES 2 857 749 T3

Met	Arg	Leu	Ala	Val	Ile	Cys	Phe	Cys	Leu	Phe	Gly	Ile	Ala	Ser	Ser	1	5	10	15
Leu	Pro	Val	Lys	Val	Thr	Asp	Ser	Gly	Ser	Ser	Glu	Glu	Lys	Leu	Tyr	20	25	30	
Ser	Leu	His	Pro	Asp	Pro	Ile	Ala	Thr	Trp	Leu	Val	Pro	Asp	Pro	Ser	35	40	45	
Gln	Lys	Gln	Asn	Leu	Leu	Ala	Pro	Gln	Asn	Ala	Val	Ser	Ser	Glu	Glu	50	55	60	
Lys	Asp	Asp	Phe	Lys	Gln	Glu	Thr	Leu	Pro	Ser	Asn	Ser	Asn	Glu	Ser	65	70	75	80
His	Asp	His	Met	Asp	Asp	Asp	Asp	Asp	Asp	Asp	Asp	Asp	Asp	Gly	Asp	85	90	95	
His	Ala	Glu	Ser	Glu	Asp	Ser	Val	Asp	Ser	Asp	Glu	Ser	Asp	Glu	Ser	100	105	110	
His	His	Ser	Asp	Glu	Ser	Asp	Glu	Thr	Val	Thr	Ala	Ser	Thr	Gln	Ala	115	120	125	
Asp	Thr	Phe	Thr	Pro	Ile	Val	Pro	Thr	Val	Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Arg	130	135	140	
Gly	Asp	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly	Leu	Arg	Ser	Lys	Ser	Arg	Ser	Phe	Gln	145	150	155	160

ES 2 857 749 T3

Val Ser Asp Glu Gln Tyr Pro Asp Ala Thr Asp Glu Asp Leu Thr Ser
165 170 175

His Met Lys Ser Gly Glu Ser Lys Glu Ser Leu Asp Val Ile Pro Val
180 185 190

Ala Gln Leu Leu Ser Met Pro Ser Asp Gln Asp Asn Asn Gly Lys Gly
195 200 205

Ser His Glu Ser Ser Gln Leu Asp Glu Pro Ser Leu Glu Thr His Arg
210 215 220

Leu Glu His Ser Lys Glu Ser Gln Glu Ser Ala Asp Gln Ser Asp Val
225 230 235 240

Ile Asp Ser Gln Ala Ser Ser Lys Ala Ser Leu Glu His Gln Ser His
245 250 255

Lys Phe His Ser His Lys Asp Lys Leu Val Leu Asp Pro Lys Ser Lys
260 265 270

Glu Asp Asp Arg Tyr Leu Lys Phe Arg Ile Ser His Glu Leu Glu Ser
275 280 285

Ser Ser Ser Glu Val Asn
290

<210> 135

<211> 16

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

15 <223> péptido, FOL-001

<400> 135

Val Asp Val Pro Asn Gly Arg Gly Asp Ser Leu Ala Tyr Gly Leu Arg
1 5 10 15

20

<210> 136

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> péptido, FOL-014

5

<400> 136

Lys	Pro	Leu	Ala	Glu	Ile	Asp	Ser	Ile	Glu	Leu	Ser	Tyr	Gly	Ile	Lys
1				5					10					15	

10 <210> 137

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

20

<222> (1)..(16)

<223> péptido, FOL-003

<400> 137

25

Gly	Asp	Pro	Asn	Asp	Gly	Arg	Gly	Asp	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
1				5					10					15	

<210> 138

<211> 15

30 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

35

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

40 <223> péptido, FOL-026

<400> 138

Val	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Gly	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
1				5					10					15

45

<210> 139

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Secuencia sintética

<220>

55 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> péptido, FOL-027

<400> 139

	Val	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Gly	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
5	1				5					10					15
	<210> 140														
	<211> 16														
	<212> ADN														
10	<213> Secuencia artificial														
	<220>														
	<223> Secuencia sintética														
15	<220>														
	<221> MISC_FEATURE														
	<222> (1)..(16)														
	<223> péptido														
20	<220>														
	<221> MISC_FEATURE														
	<222> (2)..(2)														
25	<223> X es C, P o G														
	<220>														
	<221> MISC_FEATURE														
30	<222> (5)..(5)														
	<223> X es E o G														
	<220>														
	<221> MISC_FEATURE														
35	<222> (6)..(6)														
	<223> X es C, D o I														
	<220>														
40	<221> MISC_FEATURE														
	<222> (7)..(7)														
	<223> X es D, I, S o G														
45	<220>														
	<221> MISC_FEATURE														
	<222> (8)..(8)														
	<223> X es S, D o G														
50	<220>														
	<221> MISC_FEATURE														
	<222> (10)..(10)														
55	<223> X es E o G														
	<220>														
	<221> MISC_FEATURE														

<222> (12) .. (12)
<223> X es S o T

<400> 140

5

Lys Xaa Leu Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Leu Xaa Tyr Gly Ile Lys
1 5 10 15

<210> 141

<211> 16

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

15

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

20 <223> péptido

<400> 141

Lys Cys Leu Ala Glu Cys Asp Ser Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys
1 5 10 15

25

<210> 142

<211> 8

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia sintética

<220>

35 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(8)

<223> péptido

40 <400> 142

Cys Leu Ala Glu Ile Asp Ser Cys
1 5

<210> 143

45 <211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

55 <222> (1)..(18)

<223> péptido

<400> 143

Cys Phe Lys Pro Leu Ala Glu Ile Asp Ser Ile Glu Cys Ser Tyr Gly
1 5 10 15

5 Ile Lys

<210> 144

<211> 16

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

15 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> péptido

20

<400> 144

Lys Pro Leu Ala Glu Asp Ile Ser Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys
1 5 10 15

25 <210> 145

<211> 16

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

35

<222> (1)..(16)

<223> péptido

<400> 145

40

Lys Pro Leu Ala Glu Ile Ser Asp Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys
1 5 10 15

<210> 146

<211> 16

45 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

50

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

55 <223> péptido

<400> 146

Lys Pro Leu Ala Glu Ile Gly Asp Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys
 1 5 10 15

<210> 147
 5 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

15 <222> (1)..(15)
 <223> péptido

<400> 147

Lys Pro Leu Ala Glu Gly Asp Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys
 1 5 10 15

20 <210> 148
 <211> 13
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)
 <223> péptido

35 <400> 148

Lys Pro Leu Ala Glu Ile Glu Leu Ser Tyr Gly Ile Lys
 1 5 10

40 <210> 149
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

50 <222> (1)..(16)
 <223> péptido

<400> 149

55

Lys Pro Leu Ala Glu Ile Asp Ser Ile Glu Leu Thr Tyr Gly Ile Lys
 1 5 10 15

<210> 150
 <211> 16
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(16)
 <223> péptido
 15
 <400> 150

	Lys	Pro	Leu	Ala	Glu	Ile	Asp	Gly	Ile	Glu	Leu	Ser	Tyr	Gly	Ile	Lys
	1				5					10					15	

 20 <210> 151
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Secuencia sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30
 <222> (1)..(16)
 <223> péptido

 <400> 151
 35

	Lys	Pro	Leu	Ala	Glu	Ile	Asp	Gly	Ile	Glu	Leu	Thr	Tyr	Gly	Ile	Lys
	1				5					10					15	

 <210> 152
 <211> 16
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia sintética
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(16)
 50 <223> péptido

 <400> 152

	Lys	Pro	Leu	Ala	Glu	Ile	Gly	Ser	Ile	Glu	Leu	Ser	Tyr	Gly	Ile	Lys
	1				5					10					15	

 55
 <210> 153
 <211> 16

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
5 <223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

10 <222> (1)..(16)
<223> péptido

<400> 153

	Lys	Gly	Leu	Ala	Glu	Ile	Asp	Ser	Ile	Glu	Leu	Ser	Tyr	Gly	Ile	Lys
15	1				5					10					15	

<210> 154
<211> 16
<212> ADN

20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

25 <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)
<223> péptido

30 <400> 154

	Lys	Pro	Leu	Ala	Gly	Ile	Asp	Ser	Ile	Gly	Leu	Ser	Tyr	Gly	Ile	Lys
	1				5					10					15	

35 <210> 155
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Secuencia sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

45 <222> (1)..(16)
<223> péptido

<400> 155

	Lys	Cys	Leu	Ala	Glu	Ile	Asp	Ser	Cys	Glu	Leu	Ser	Tyr	Gly	Ile	Lys
50	1				5					10					15	

<210> 156
<211> 13

55 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<220>

5 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> péptido

10 <400> 156

Cys	Phe	Lys	Pro	Leu	Ala	Glu	Ile	Asp	Ser	Ile	Glu	Cys
1				5					10			

<210> 157

15 <211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

25 <222> (1)..(15)

<223> péptido

<400> 157

Val	Asp	Val	Pro	Glu	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Gly	Leu	Arg
1				5					10					15

30

<210> 158

<211> 15

<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

40 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> péptido

45

<400> 158

Leu	Asp	Gly	Leu	Val	Arg	Ala	Tyr	Asp	Asn	Ile	Ser	Pro	Val	Gly
1				5					10					15

50 <210> 159

<211> 14

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)
 5 <223> péptido

<400> 159

	Gly	Asp	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
	1				5					10				

10 <210> 160
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia sintética

<220>
 20 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)
 <223> péptido

25 <400> 160

	Val	Asp	Val	Pro	Asn	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Arg	Leu	Arg
	1				5					10				15	

<210> 161
 30 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 35 <223> Secuencia sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE

40 <222> (1)..(15)
 <223> péptido

<400> 161

	Val	Asp	Val	Pro	Glu	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Arg	Leu	Arg
	1				5					10				15	

45 <210> 162
 <211> 16
 <212> ADN

50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> péptido sintético

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)
 <223> péptido

<220>
 5 <221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> X es C, P o G

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
 <223> X es E o G

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
 20 <223> X es C, I o está ausente

<220>
 <221> MISC_FEATURE

25 <222> (7)..(7)
 <223> X es D, G o está ausente

<220>
 <221> MISC_FEATURE

30 <222> (8)..(8)
 <223> X es S, G o está ausente

<220>
 35 <221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)
 <223> X es E o G

40 <400> 162

Lys	Xaa	Leu	Ala	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Leu	Ser	Tyr	Gly	Ile	Lys
1				5					10					15	

<210> 163

45 <211> 13
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE

55 <222> (1)..(13)
 <223> péptido

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> X es C, P o G

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
 <223> X es E o G

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)
 15 <223> X es E o G

<400> 163

	Lys	Xaa	Leu	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Leu	Ser	Tyr	Gly	Ile	Lys
	1				5					10			

20 <210> 164
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> péptido sintético

<220>
 30 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)
 <223> péptido

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
 <223> X es E o N

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)
 45 <223> X es R o G

<400> 164

	Val	Asp	Val	Pro	Xaa	Gly	Asp	Ile	Ser	Leu	Ala	Tyr	Xaa	Leu	Arg
	1				5					10					15

50 <210> 165
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(15)
 5 <223> péptido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 10 <222> (7)..(7)
 <223> X es D o G

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15
 <222> (8)..(8)
 <223> X es I o G

 <400> 165
 20

Val	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Xaa	Xaa	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
1				5					10					15

 <210> 166
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> péptido sintético
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(16)
 35 <223> péptido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 40 <222> (5)..(5)
 <223> X es D o G

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 45
 <222> (6)..(6)
 <223> X es D o G

 <220>
 50 <221> MISC_FEATURE

 <222> (7)..(7)
 <223> X es I o R

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (8)..(8)
 <223> X es G o está ausente

<220>

<221> característica_diversa

5 <222> (9)..(9)

<223> X es D o está ausente

<400> 166

	Gly	Asp	Pro	Asn	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
10	1				5					10					15	

<210> 167

<211> 15

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> péptido sintético

20 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> péptido

25

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2) .. (2)

30 <223> X es beta D

<400> 167

	Val	Xaa	Thr	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
35	1				5					10					15

<210> 168

<211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> péptido sintético

<220>

45 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> péptido

50 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5) .. (5)

<223> X es beta D

55

<400> 168

ES 2 857 749 T3

	Val	Asp	Thr	Tyr	Xaa	Gly	Asp	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
	1				5					10					15

<210> 169
 <211> 15
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> péptido sintético
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(15)
 15 <223> péptido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE

 20 <222> (7) .. (7)
 <223> X es beta D

 <400> 169

25	Val	Asp	Thr	Tyr	Asp	Gly	Xaa	Ile	Ser	Val	Val	Tyr	Gly	Leu	Arg
	1				5					10					15

REIVINDICACIONES

1. Un agente que comprende:

5 a) un péptido o un péptido análogo seleccionado de entre el grupo que consiste en:

i) un péptido o análogo de péptido que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en KPLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO: 136), VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO: 138), KCLAECDSELSYGIK (SEQ ID NO: 141), KPLAEDISELSYGIK (SEQ ID NO: 145), KPLAEIGDIELSYGIK (SEQ ID NO: 146), KPLAEIDSIELTYGIK (SEQ ID NO: 149), KPLAEIDGIELSYGIK (SEQ ID NO: 150), KPLAEIGSIELSYGIK (SEQ ID NO: 152), KGLAEIDSIELSYGIK (SEQ ID NO: 153), KPLAGIDSIGLSYGIK (SEQ ID NO: 154); CLAEIDSC (SEQ ID NO: 142), CFKPLAEIDSECSYGIK (SEQ ID NO: 143), KPLAEGDIELSYGIK (SEQ ID NO: 147), KPLAEIELSYGIK (SEQ ID NO: 148), KCLAEIDSCIELSYGIK (SEQ ID NO: 155), CFKPLAEIDSIEC (SEQ ID NO: 156), VDTYDGDGGSVVYGLR (SEQ ID NO: 139), VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO: 157), LDGLVRAYDNISPVG (SEQ ID NO: 158), GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO: 159), VDVPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 160), VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 161), V(beta-D)TYDGDISVVYGLR (SEQ ID NO: 167), VDTY(beta-D)GDISVVYGLR (SEQ ID NO: 168), y VDTYDG(beta-D)ISVVYGLR (SEQ ID NO: 169);

ii) un péptido o análogo de péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos GDPNDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO: 137); y

iii) un péptido o análogo de péptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos KPLAEIDGIELTYGIK (SEQ ID NO: 151), donde el péptido o análogo de péptido comprende no más de 25 residuos de aminoácidos;

b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);

c) un vector que comprende el polinucleótido de b); o

d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c).

2. El agente según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente está conjugado con un resto, tal como un resto seleccionado de entre el grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), monosacáridos, fluoróforos, cromóforos, compuestos radiactivos y péptidos que penetran en las células. .

3. El agente según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente se modifica adicionalmente tal como siendo glicosilado o mediante PEGilación, amidación, esterificación, acilación, acetilación y/o alquilación.

4. El agente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente comprende o consiste en repeticiones en tándem.

5. El agente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente está fusionado con otro polipéptido, tal como un polipéptido seleccionado de entre el grupo que consiste en glutatión-S-transferasa (GST) y proteína A, o con una etiqueta.

6. El agente según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente es cíclico.

7. El agente según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente comprende un segundo o más ingredientes activos, tal como un ingrediente activo que se selecciona de entre el grupo que consiste en insulina, péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), sulfonilurea, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), un inhibidor de la alfa-glucosidasa, una tiazolidindiona, una meglitinida y un inhibidor del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT2).

8. El agente según cualquiera de las reivindicaciones, para uso como un medicamento.

9. Un agente que comprende:

a) un péptido o un péptido análogo seleccionado de entre el grupo que consiste en:

(i) un péptido o análogo de péptido, que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de fórmula general:

KX₂LAX₅X₆X₇X₈IX₁₀LX₁₂YGIK (SEQ ID NO: 140)

donde:

- 5 X₂ es C, P o G;
 X₅ es E o G;
 X₆ es C, D o I;
 X₇ es una A, una S o una G;
 X₈ es S, D o G;
 10 X₁₀ es E o G;
 X₁₂ es S o T;

con la condición de que si X₁₂ es T, el péptido comprende no más de 25 residuos de aminoácidos;

- (ii) un péptido o análogo de péptido que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en VDTYDGGISVVYGLR (SEQ ID NO: 138), VDTYDGDISVVYGLR (SEQ ID NO: 1), VDTYDGDISVVYGL (SEQ ID NO: 3), VDTYDGDISVVY (SEQ ID NO: 6), GDISVVYGLR (SEQ ID NO: 26), VDTYDGDIS (SEQ ID NO: 28), VDTYDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO: 67), VDPNGDISLAYGLR (SEQ ID NO: 69), VDPNGDISLAYGL (SEQ ID NO: 71), VDPNGDISLAYGLR (SEQ ID NO: 72), VDPNGDISLAYG (SEQ ID NO: 74), PNGDISLAYGLR (SEQ ID NO: 81), VDPNGDISLA (SEQ ID NO: 83), GDISLAYGLR (SEQ ID NO: 94), VDPNGDIS (SEQ ID NO: 96), CLAEIDSC (SEQ ID NO: 142), CFKPLAEIDSI E C S Y G I K (SEQ ID NO: 143), KPLAEGDI E L S Y G I K (SEQ ID NO: 147), KPLAEI E L S Y G I K (SEQ ID NO: 148), KCLAEIDSC E L S Y G I K (SEQ ID NO: 155) and CFKPLAEIDSI E C (SEQ ID NO: 156); VDTYDGDGDSVVYGLR (SEQ ID NO: 139), VDVPEGDISLAYGLR (SEQ ID NO: 157), LDGLV RAYDNISPVG (SEQ ID NO: 158), GDPNGDISVVYGLR (SEQ ID NO: 159), VDPNGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 160), VDVPEGDISLAYRLR (SEQ ID NO: 161), V(beta-D)TYDGDISVVYGLR (SEQ ID NO: 167), VDTY(beta-D)GDISVVYGLR (SEQ ID NO: 168), y VDTYDG(beta-D)ISVVYGLR (SEQ ID NO: 169); y
- 25 (iii) un péptido o análogo de péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos GDPNDGRGDSVVYGLR (SEQ ID NO: 137);

- b) un polinucleótido que codifica tras la expresión el péptido de a);
 30 c) un vector que comprende el polinucleótido de b); o
 d) una célula que comprende el polinucleótido de b) o el vector de c;

para su uso en el tratamiento de una enfermedad endocrina y/o una enfermedad metabólica en un mamífero, como un ser humano.

- 35 10. El agente para su uso según la reivindicación 9, donde el péptido o análogo de péptido de fórmula general de SEQ ID NO: 140 comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en KPLAEIDSI E L S Y G I K (SEQ ID NO: 136), KCLAECDSI E L S Y G I K (SEQ ID NO: 141), KPLAEDI E L S Y G I K (SEQ ID NO: 145), KPLAEIGDI E L S Y G I K (SEQ ID NO: 146), KPLAEIDSI E L T Y G I K (SEQ ID NO: 149), KPLAEIDGI E L S Y G I K (SEQ ID NO: 150), KPLAEIDGI E L T Y G I K (SEQ ID NO: 151), KPLAEIGSI E L S Y G I K (SEQ ID NO: 152), KGLAEIDSI E L S Y G I K (SEQ ID NO: 153), y KPLAGIDSI GL S Y G I K (SEQ ID NO: 154).

11. El agente para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, donde el agente es cíclico.

- 45 12. El agente para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde el agente comprende un segundo o más ingredientes activos, tal como un ingrediente activo que se selecciona de entre el grupo que consiste en insulina, péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), sulfonilurea, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), un inhibidor de alfa-glucosidasa, una tiazolidindiona, una meglitinida y un inhibidor del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT2).

- 50 13. El agente para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde la enfermedad endocrina y/o la enfermedad metabólica se seleccionan de entre el grupo que consiste en diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus relacionada con la desnutrición, diabetes mellitus especificada, diabetes mellitus no especificada, trastornos de la regulación de la glucosa y secreción interna pancreática, síndrome de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, hiperinsulinemia y cualquier combinación de los mismos.

14. El agente para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde la enfermedad endocrina y/o enfermedad metabólica se selecciona de entre el grupo que consiste en trastornos de la glándula tiroides, 60 trastornos de las glándulas endocrinas, desnutrición, deficiencias nutricionales, obesidad, hiperalimentación. y

trastornos metabólicos.

15. El agente para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde la enfermedad endocrina y/o enfermedad metabólica se selecciona de entre el grupo que consiste en coma hipoglucémico no diabético,
- 5 trastornos de la secreción interna pancreática, adiposidad localizada, hiperalimentación, secuelas de hiperalimentación, trastornos del metabolismo de los aminoácidos aromáticos, trastornos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada y del metabolismo de los ácidos grasos, trastornos del metabolismo de los aminoácidos, intolerancia a la lactosa, trastornos del metabolismo de los carbohidratos, trastornos del metabolismo de los esfingolípidos, trastornos del almacenamiento de lípidos, trastornos del metabolismo glucosaminoglicano,
- 10 trastornos del metabolismo de las glicoproteínas, trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, lipidemias, trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas, trastornos del metabolismo de las porfirinas y bilirrubinas, trastornos del metabolismo mineral, fibrosis quística, amiloidosis, depleción de volumen, trastornos del equilibrio de fluidos, de electrolitos y de ácidos-bases, y trastornos posprocedimiento endócrinos y metabólicos.

Fig. 1

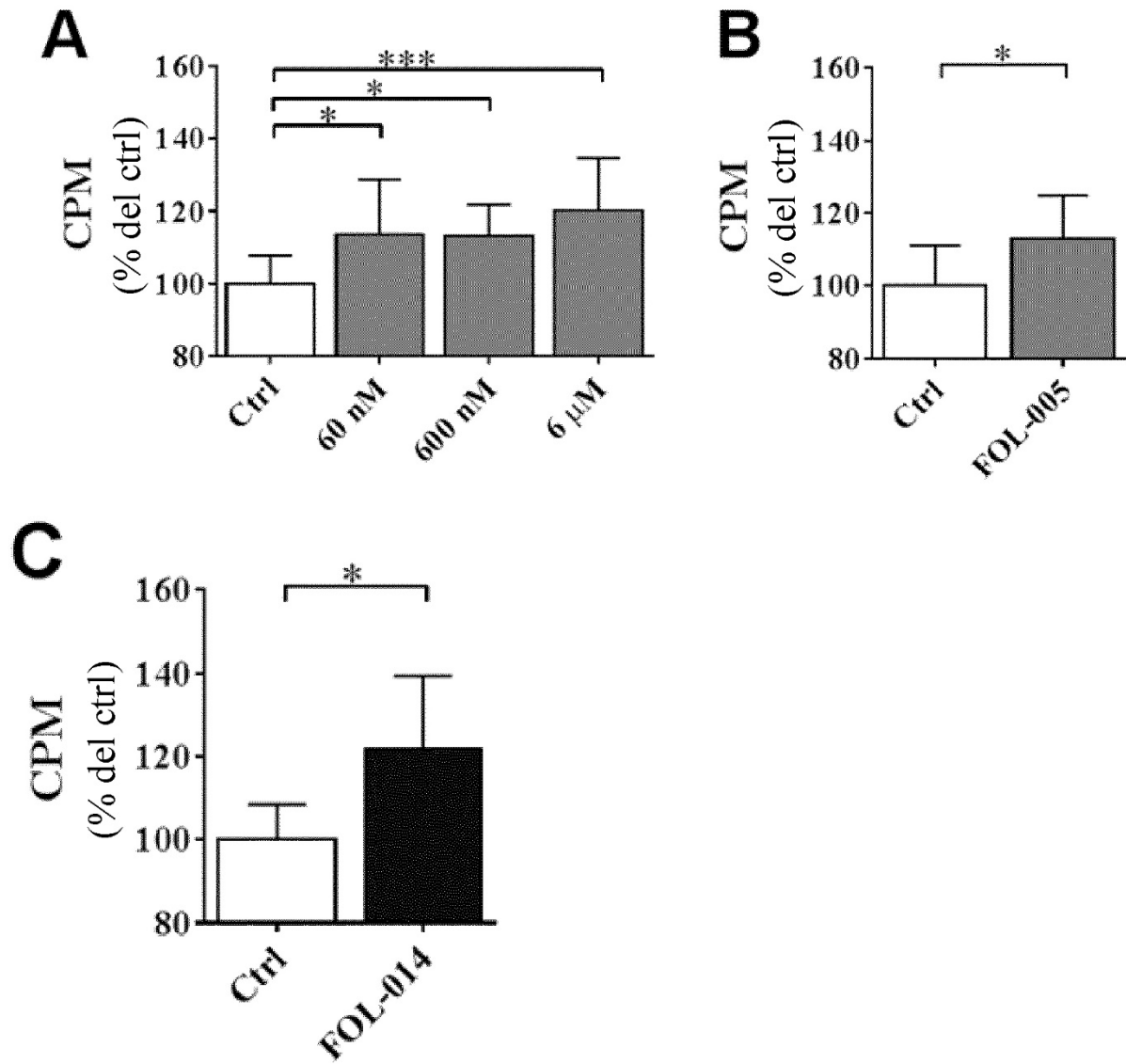


Fig. 2

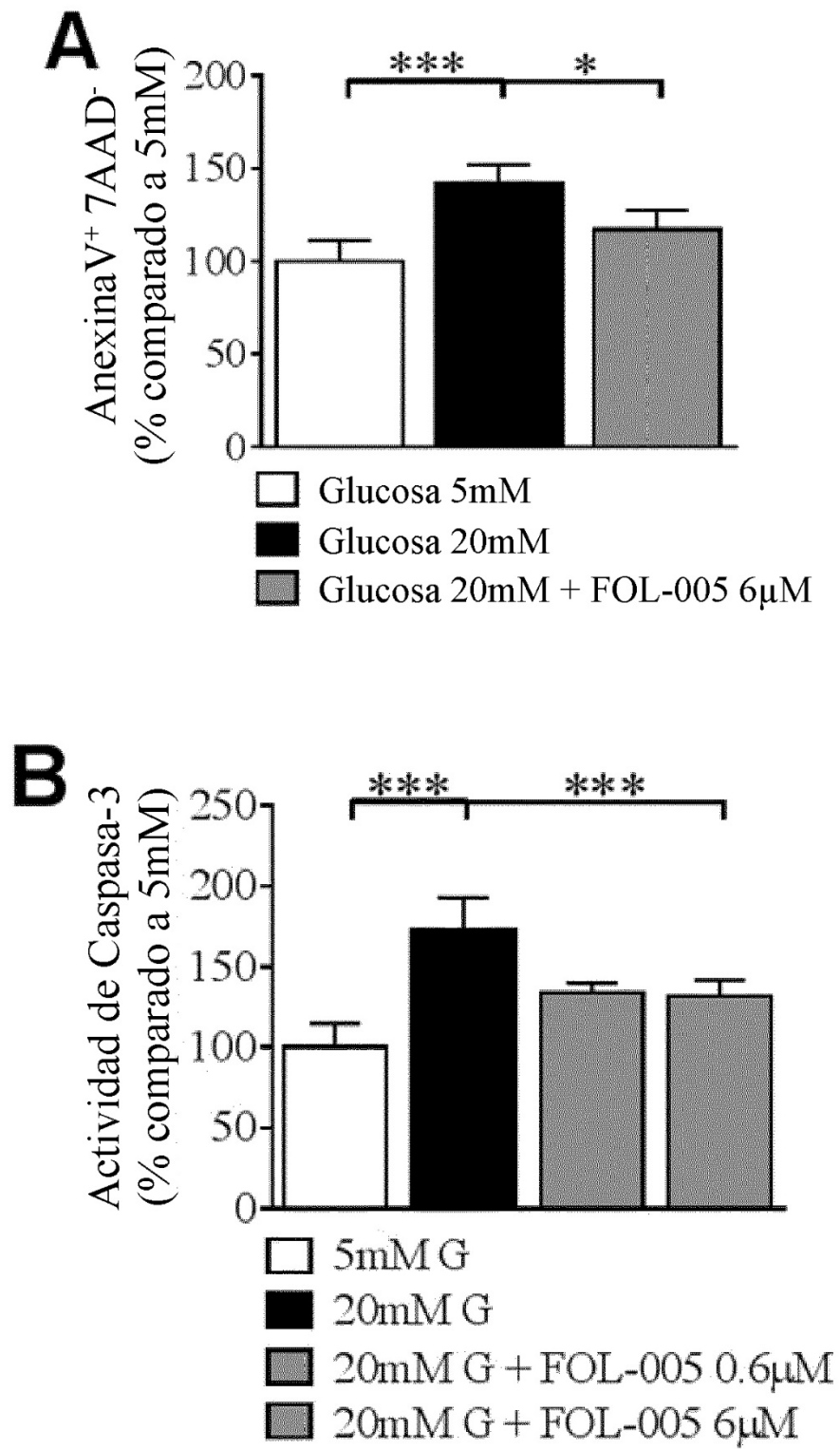


Fig. 3

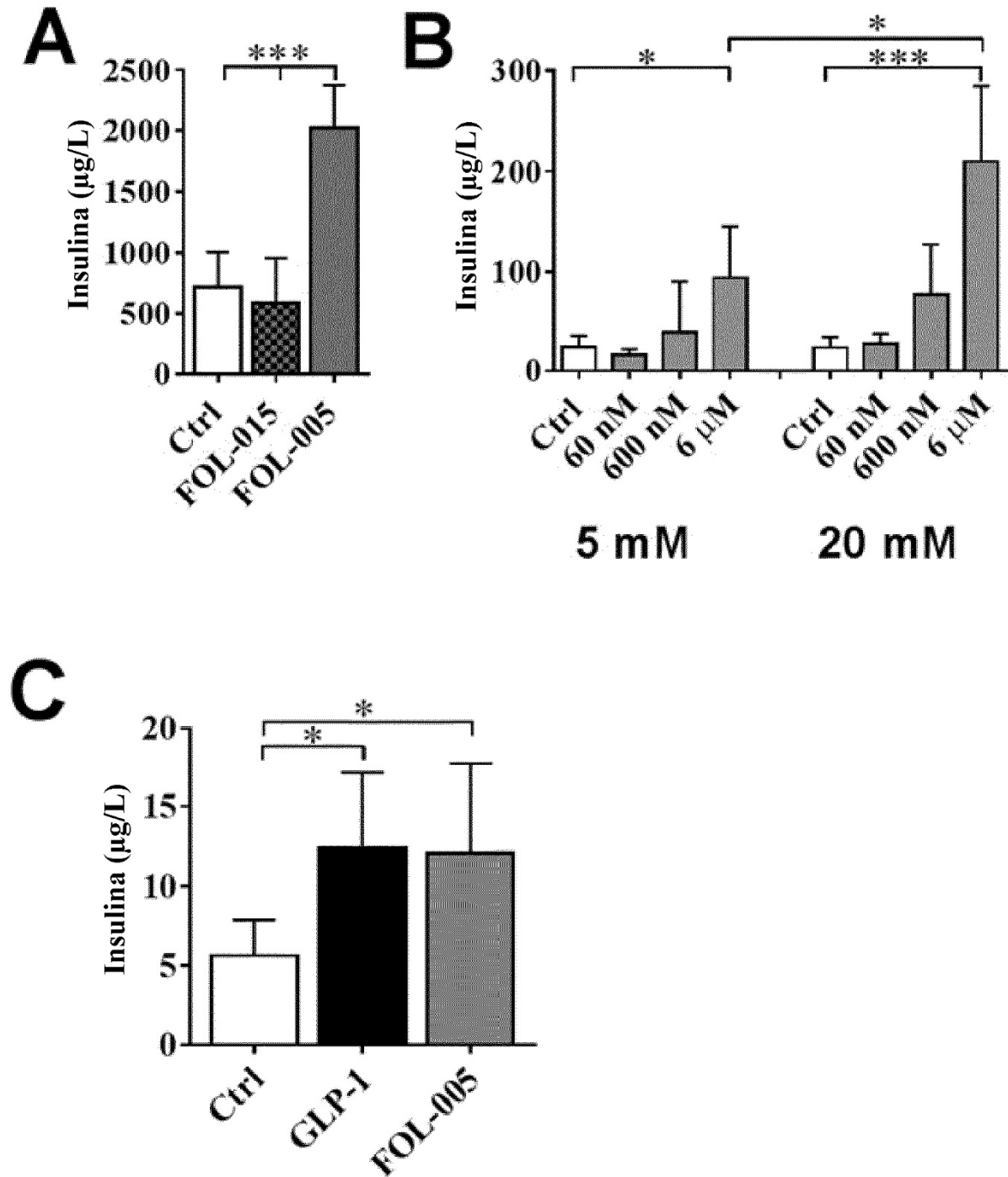


Fig. 4

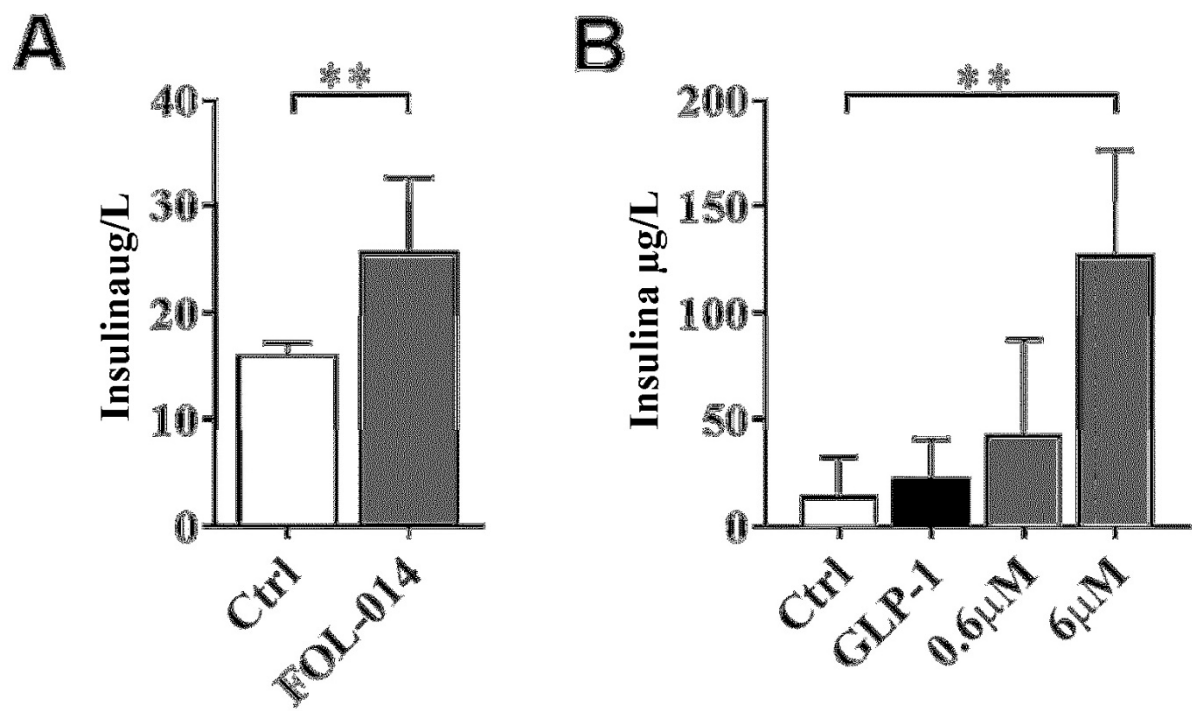


Fig. 5

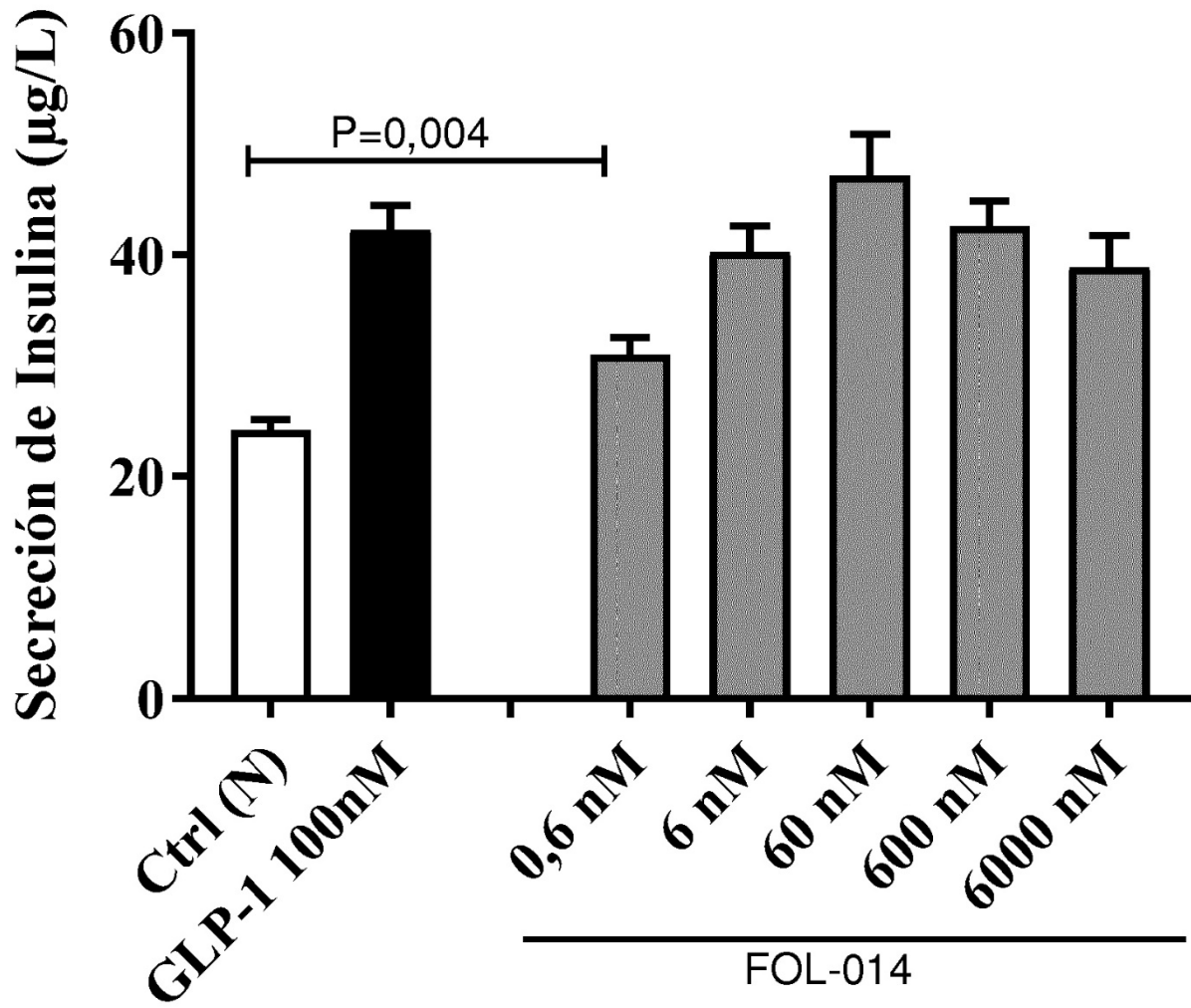


Fig. 6

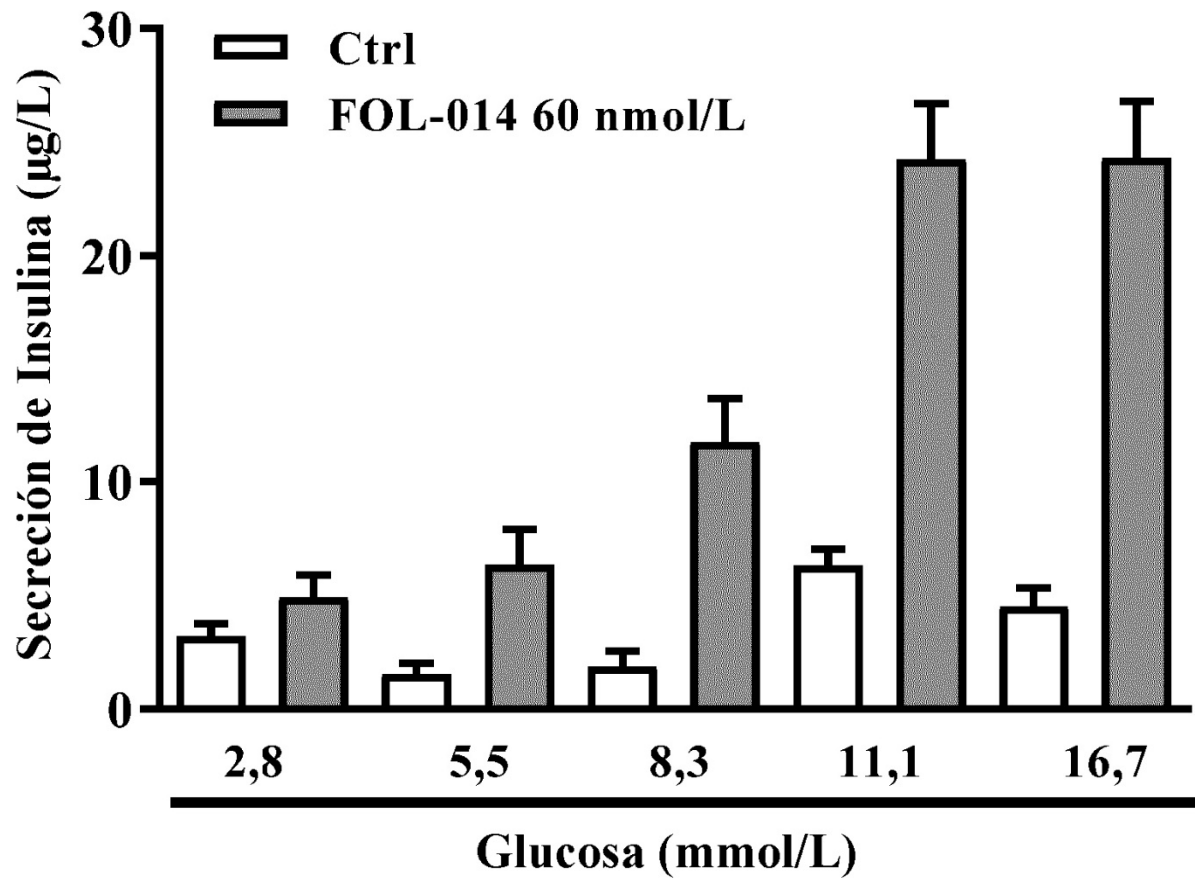


Fig. 7

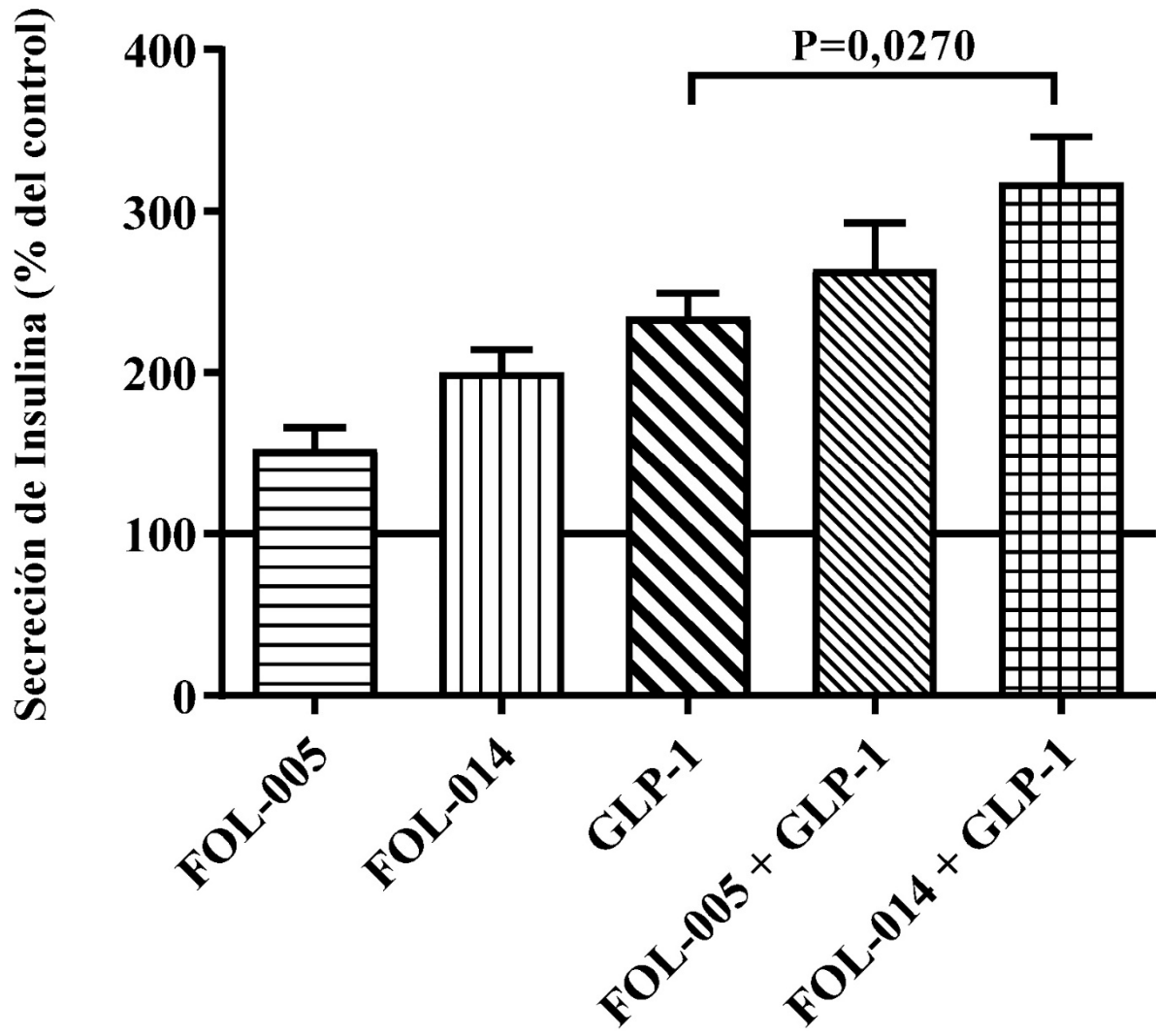


Fig. 8

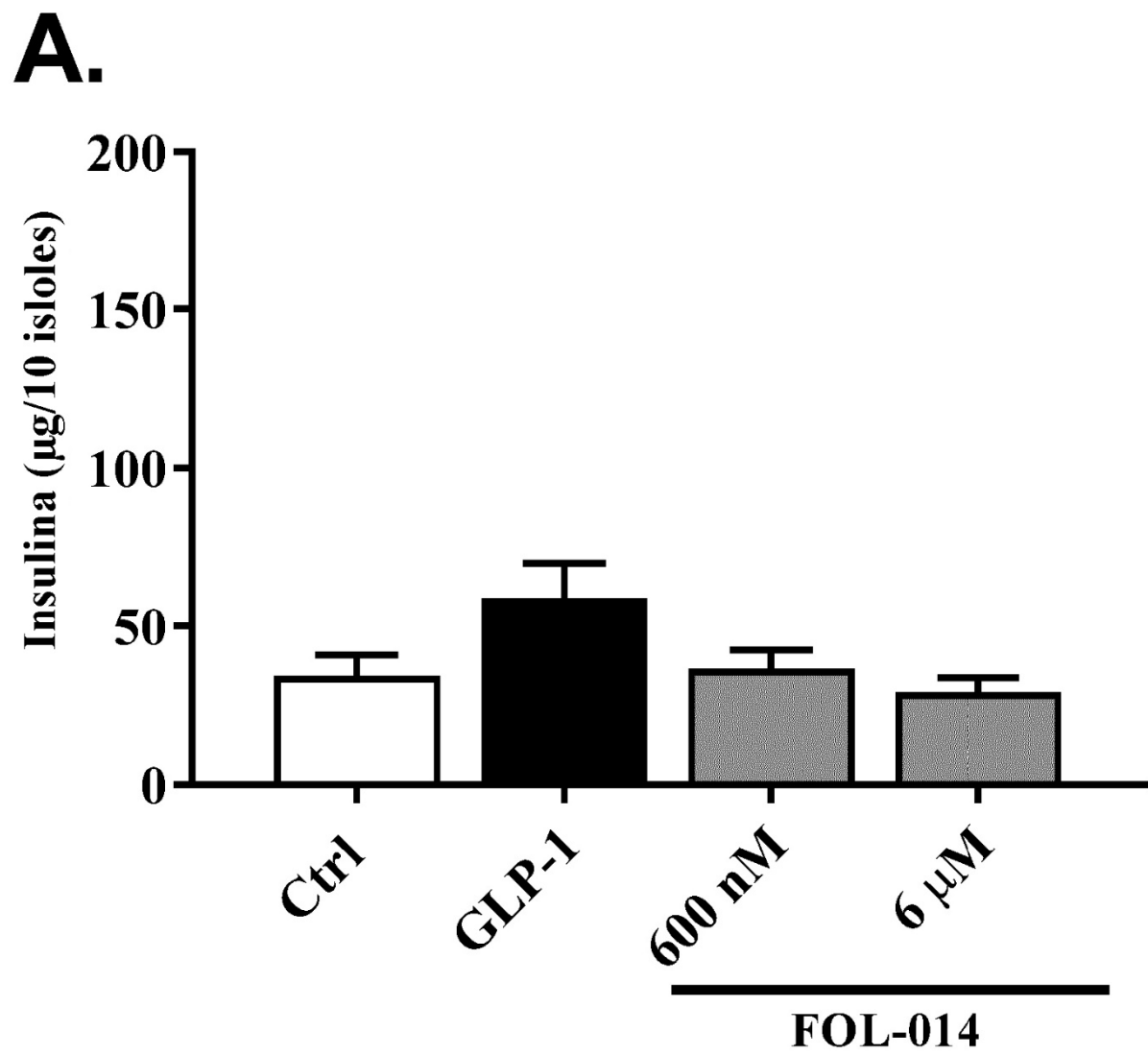


Fig. 8, cont.

B.

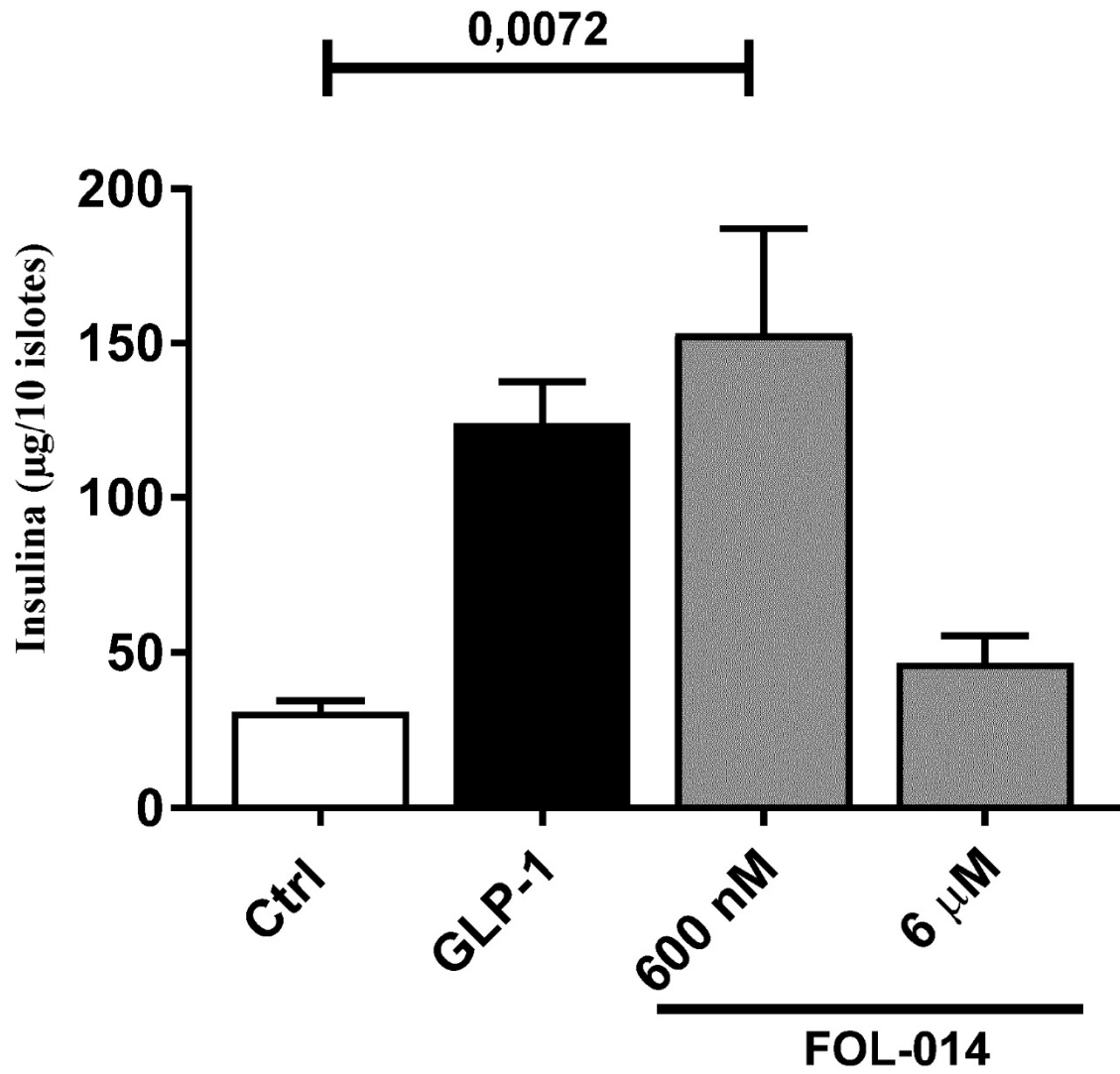


Fig. 8, cont.

C.

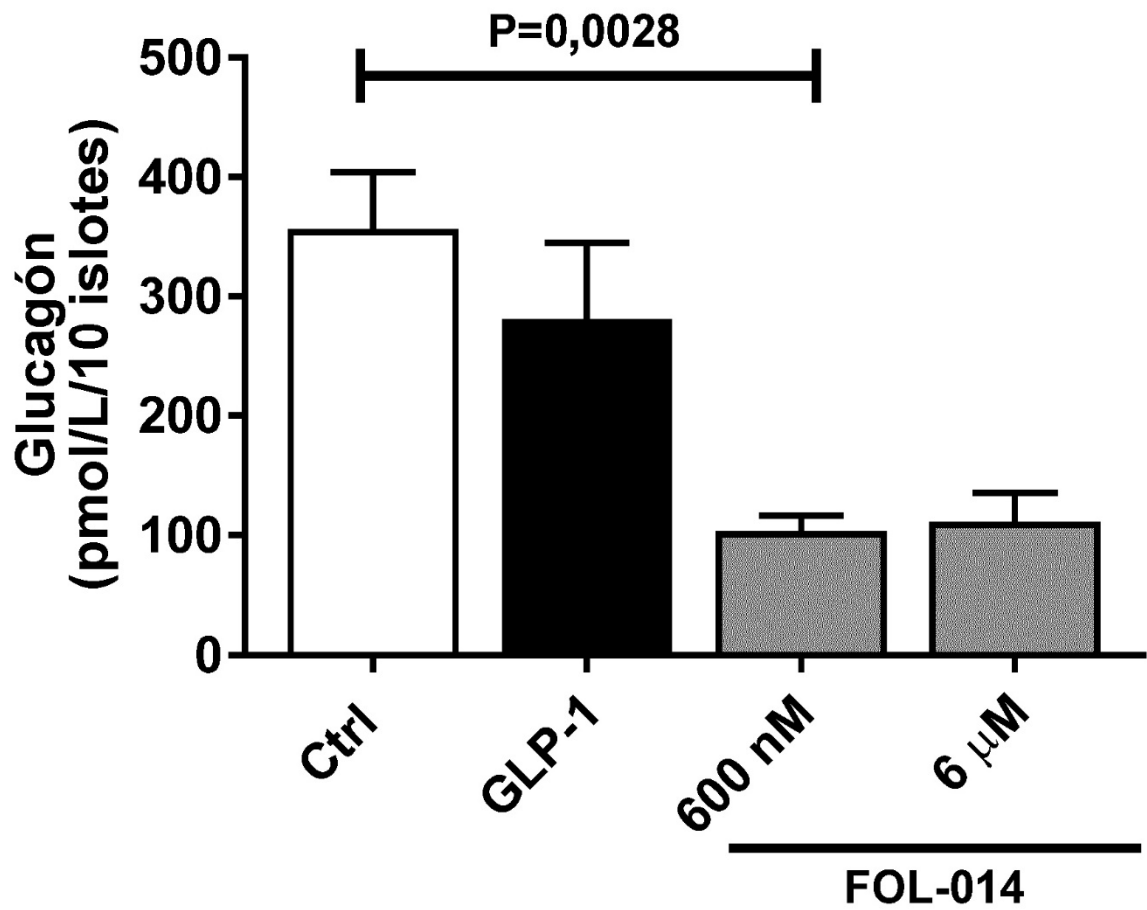


Fig. 8, cont.

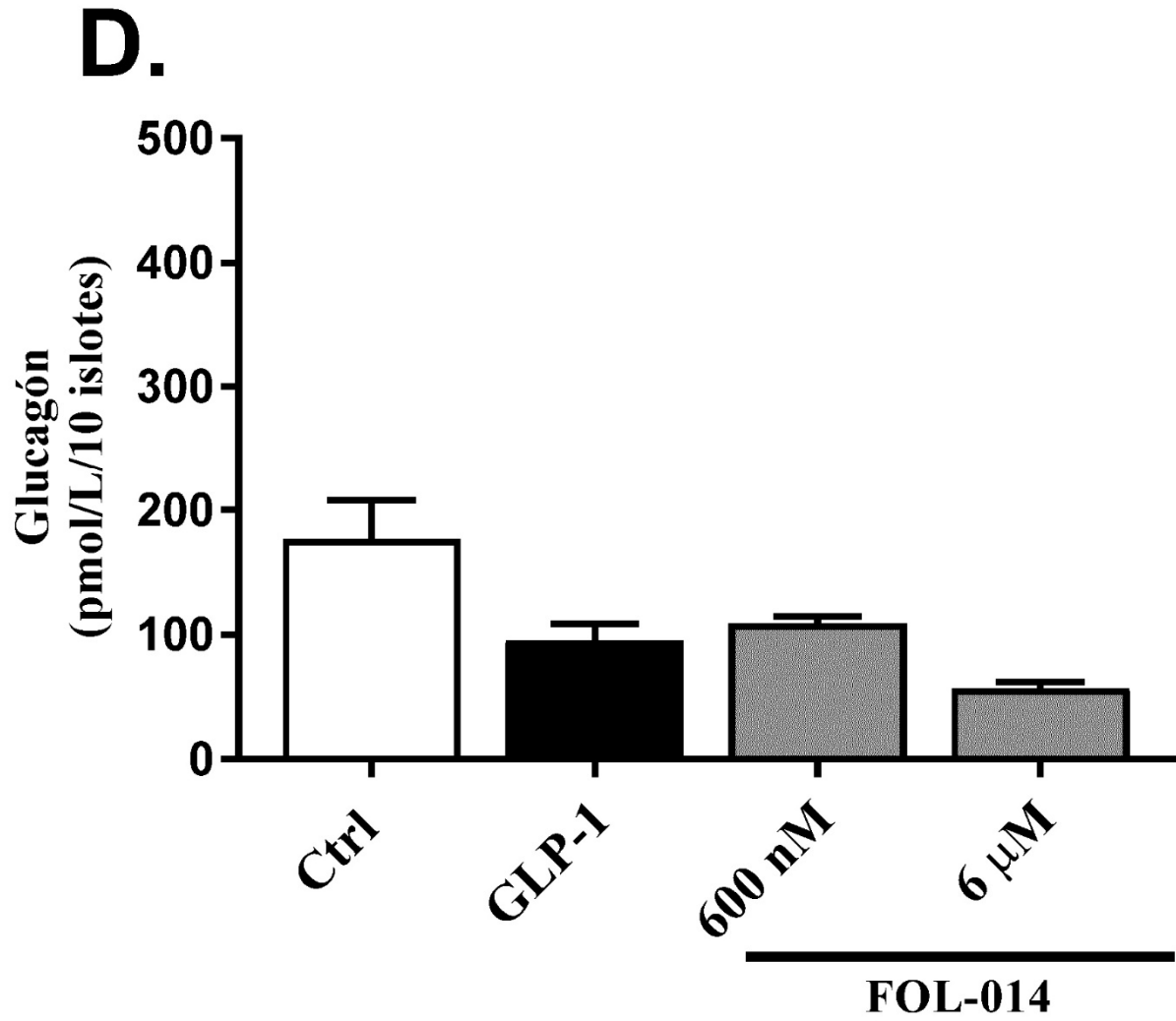


Fig. 9

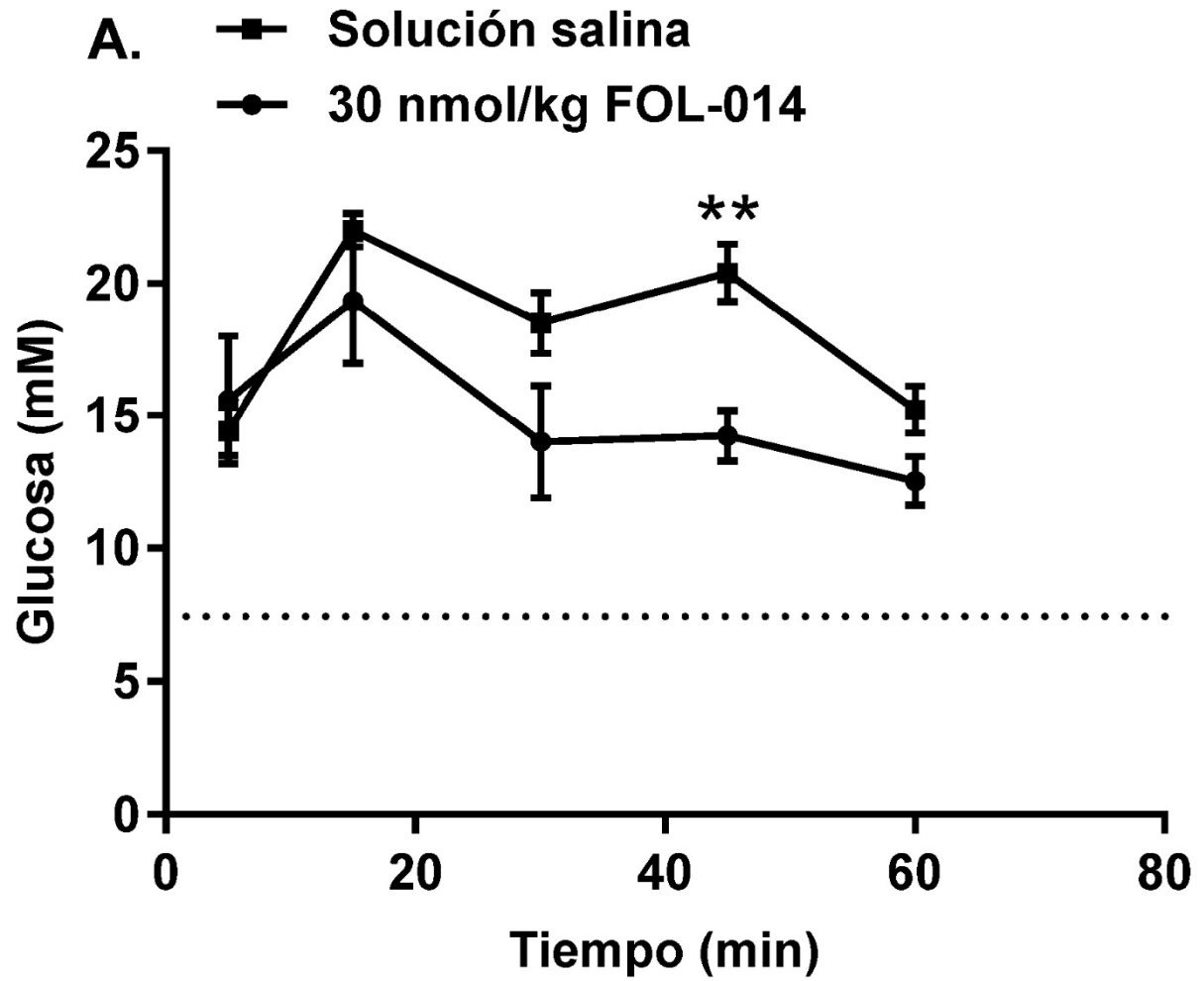


Fig. 9, cont.

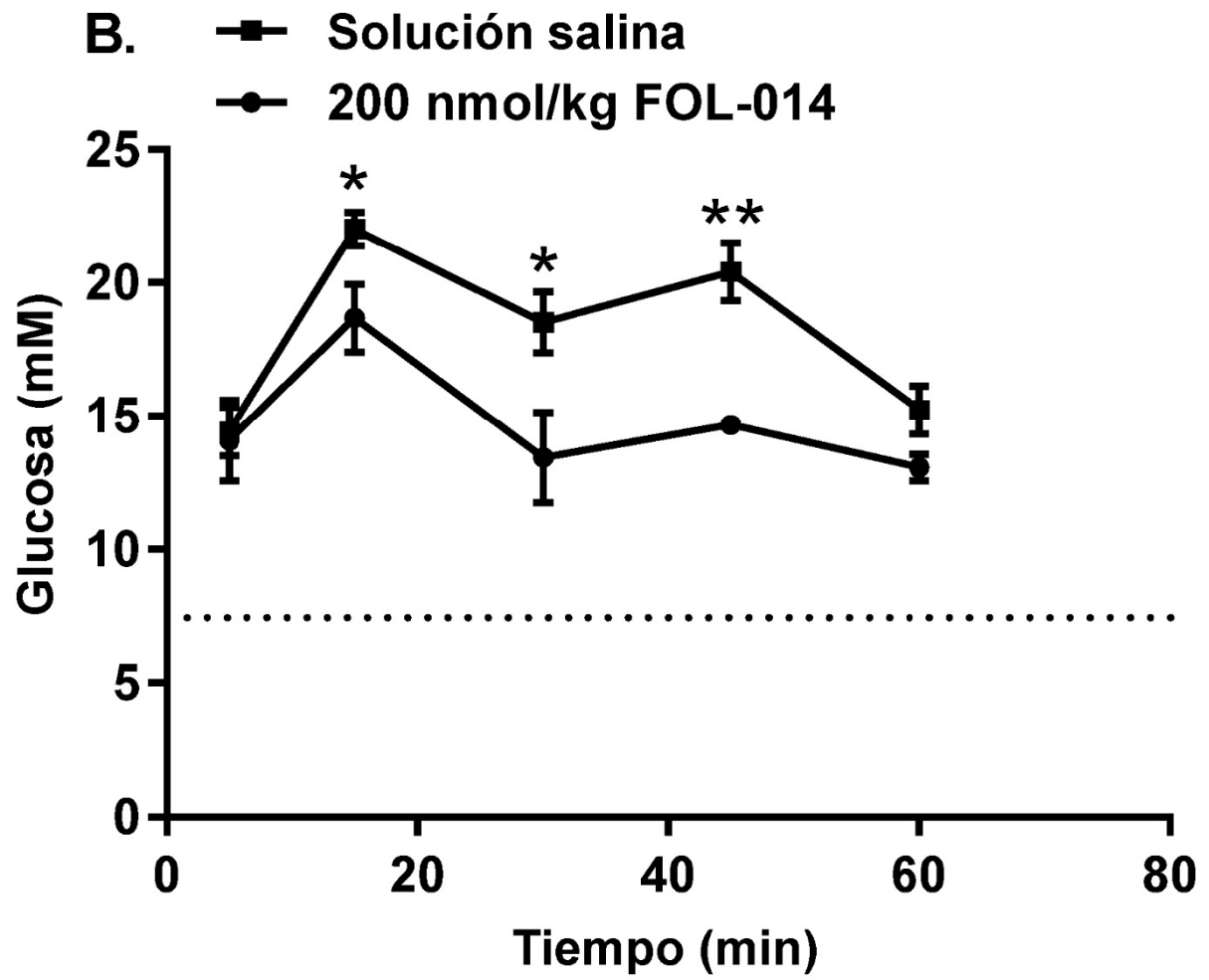


Fig. 10

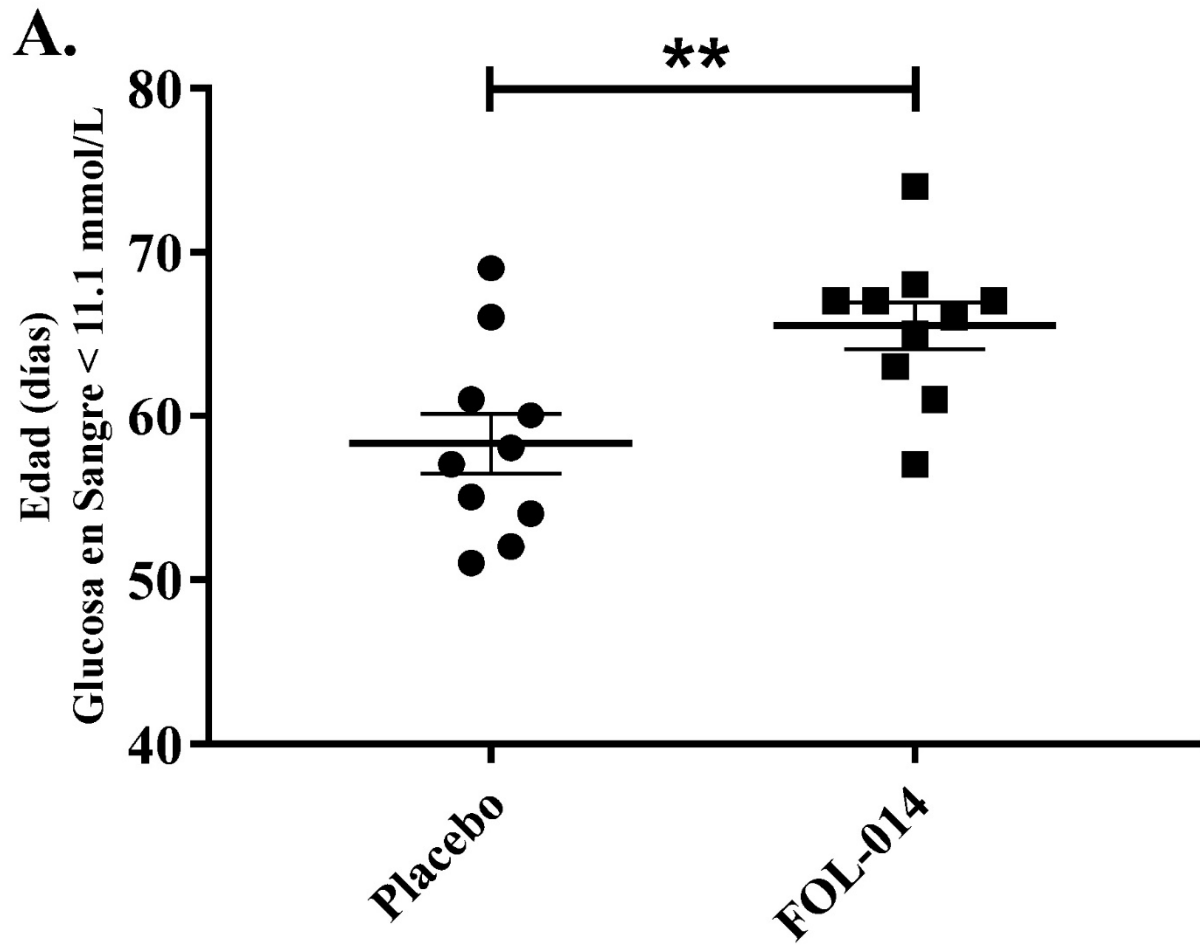
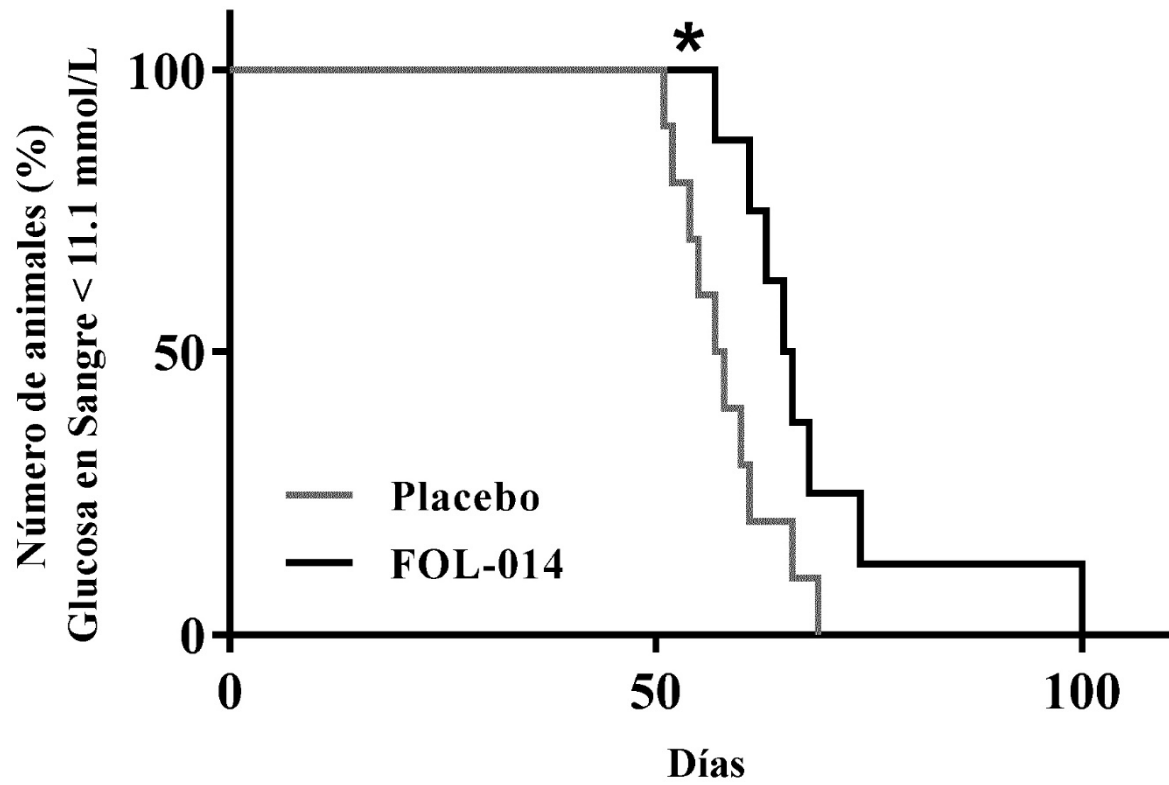


Fig. 10, cont.

B.

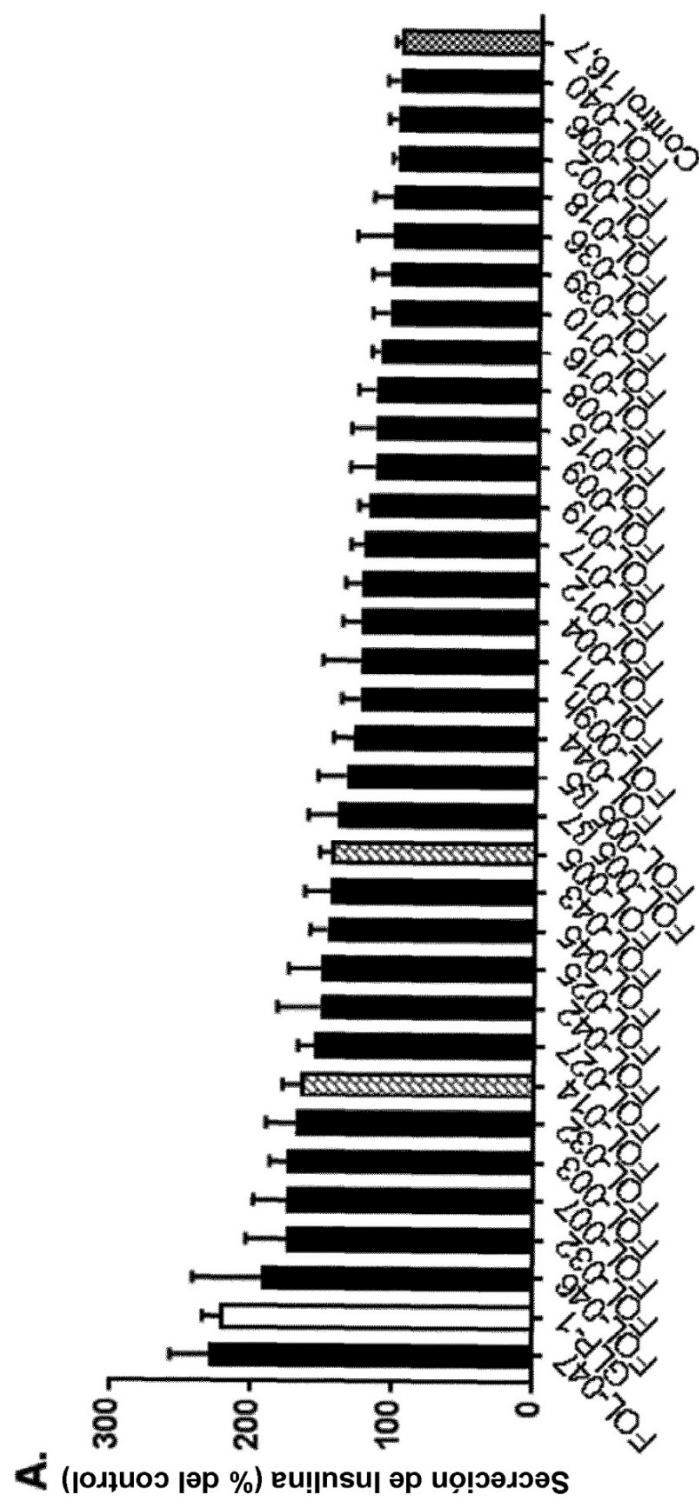


Fig. 11

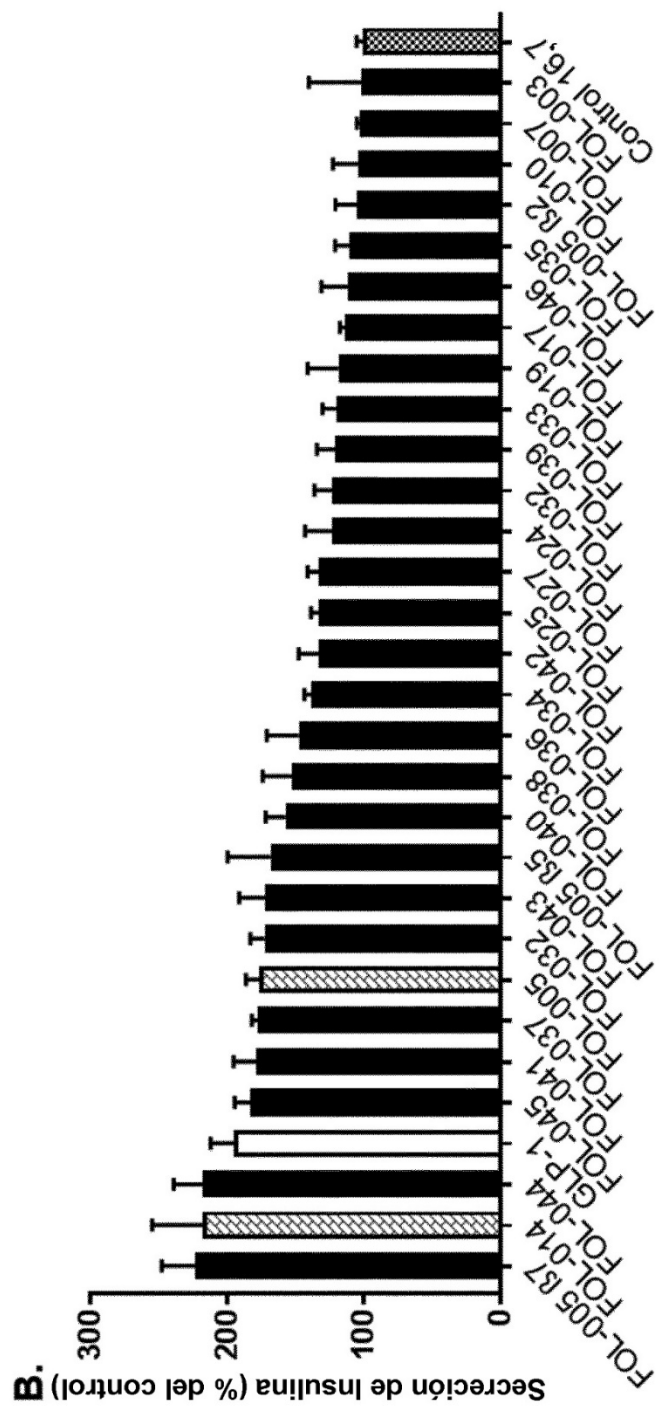


Fig. 11, cont.

Fig. 12

