

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 670**

51 Int. Cl.:
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08785844 .5**
96 Fecha de presentación: **08.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2197475**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2010**

54 Título: **Uso del PIG para el tratamiento de trastornos asociados a la transmisión sináptica desfuncional**

30 Prioridad:
07.09.2007 GB 0717388

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.10.2012

73 Titular/es:
**UUTECH LIMITED (100.0%)
SCIENCE INNOVATION CENTRE UNIVERSITY OF
ULSTER CROMORE ROAD
COLERAINE, COUNTY LONDONDERRY, GB**

72 Inventor/es:
**FLATT, PETER, RAYMOND;
HOLSCHER, CHRISTIAN y
GAULT, VICTOR, ALAN**

74 Agente/Representante:
PONTI SALES, Adelaida

ES 2 389 670 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

Uso del PIG para el tratamiento de trastornos asociados a la transmisión sináptica disfuncional

5 **Antecedentes**

10 **[0001]** El polipéptido inhibidor gástrico (PIG) es una hormona incretina de la familia de la secretina. Se denominó así porque originalmente se mostró que inhibía la secreción de ácidos gástricos inducida por histamina en bolsas gástricas de tipo Bickel caninas inervadas. Sin embargo, los estudios posteriores realizados para elucidar sus propiedades fisiológicas más amplias establecieron que las concentraciones fisiológicas del PIG eran capaces de estimular la secreción de insulina en las células beta pancreáticas. Por lo tanto, la hormona también se conoce como "polipéptido insulínico dependiente de glucosa".

15 **[0002]** El PIG humano es un péptido de 42 aminoácidos derivado del procesamiento de un precursor de 153 aminoácidos, cuyo gen está localizado en el cromosoma 17 y abarca 10 kb. Las hormonas incretinas son liberadas en respuesta a la ingestión de nutrientes y actúan potenciando la respuesta de insulina inducida por glucosa. El PIG es liberado por las células K intestinales y su papel principal reside en modular la secreción de insulina dependiente de glucosa. El PIG también puede estimular la transcripción y traducción del gen de la *proinsulina*. Además, el PIG actúa como factor mitogénico sobre las células beta, potenciando el crecimiento, la diferenciación y la proliferación de las células beta pancreáticas. También se ha mostrado que el PIG inhibe la producción de glucosa hepática y estimula el transporte de glucosa, la síntesis de ácidos grasos y la actividad de la lipoproteína lipasa en los adipocitos.

25 **[0003]** El efecto insulínico sobre los islotes pancreáticos y el efecto de reducir la glucosa en los tejidos periféricos convierte al PIG en un candidato atractivo como posible agente terapéutico para el tratamiento de la diabetes, la obesidad y los trastornos metabólicos relacionados.

30 **[0004]** La neuroplasticidad es un proceso que implica la continua formación de nuevas conexiones neuronales, que ocurre durante la (re)organización del cerebro en respuesta a la actividad y experiencia. La plasticidad sináptica dependiente de actividad desempeña un papel crucial en esculpir conexiones sinápticas durante el desarrollo. Sin embargo, aunque se sabe a ciencia cierta que ocurre durante el desarrollo, el proceso también constituye una característica central del cerebro adulto. La naturaleza plástica de las conexiones neuronales permite al cerebro desarrollarse continuamente en respuesta a experiencias y evitar la señalización neuronal deteriorada que se produce como consecuencia de un traumatismo o daño neuronal.

35 **[0005]** Existen dos tipos de modificaciones que se cree ocurren en el cerebro durante este proceso: 1) cambios morfológicos en las propias neuronas, específicamente en el área de las sinapsis; y 2) un aumento del número de sinapsis entre neuronas. La eficacia de la señalización sináptica depende a menudo de una (o ambas) de estas modificaciones. De hecho, está ampliamente aceptado que los procesos tales como la formación de memoria y la capacidad de aprendizaje dependen de alteraciones en la eficacia sináptica que permiten fortalecer las asociaciones entre neuronas. Además, se cree que la plasticidad sináptica de ciertas sinapsis es necesaria y suficiente para el proceso de almacenamiento de información en el cerebro.

45 **[0006]** La potenciación a largo plazo (PLP) se ha propuesto hace mucho tiempo como modelo para el mecanismo por medio del cual se puede lograr el fortalecimiento de las conexiones sinápticas. Se ha demostrado ampliamente que la estimulación de alta frecuencia puede provocar un incremento sostenido en la eficacia de la transmisión sináptica. En base a estos hallazgos, se cree que los cambios sinápticos que sustentan al menos ciertas formas de aprendizaje y memoria son similares a aquellos cambios necesarios para la expresión de la PLP.

50 **[0007]** Además, está ampliamente aceptado que una PLP deteriorada con frecuencia está asociada a una función cognitiva deteriorada. A este respecto, los estudios han descrito durante una serie de años deficiencias cognitivas en ratas viejas. En particular, se ha mostrado que las ratas viejas presentan deficiencias en el procesamiento de la información espacial. Se ha correlacionado una deficiencia en la PLP en la región CA1 del cerebro del roedor con deficiencias de rendimiento en el aprendizaje espacial; los animales deteriorados de forma grave no mantenían la PLP, mientras que se observó una PLP en aquellos animales cuyo aprendizaje espacial estaba relativamente poco deteriorado.

60 **[0008]** Por lo tanto, las deficiencias cognitivas constituyen un distintivo de una serie de trastornos neurológicos. Por ejemplo, los síntomas del deterioro de la memoria relacionado con la edad a menudo son similares a los síntomas asociados a las etapas tempranas de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer. Naturalmente, un objetivo primordial en el campo de la neurociencia consiste en mantener la PLP en circunstancias en las que la PLP está deteriorada, bien por causas asociadas a la edad o a enfermedades o bien por cualquier otro caso que conduzca a un deterioro de la transmisión sináptica.

65 **[0009]** Sin embargo, existen cada vez más evidencias de que las neuronas maduras también pueden poseer mecanismos para evitar el fortalecimiento de sinapsis entrantes. Tal regulación homeostática asegura que una

neurona trabaja dentro de un intervalo de actividad óptimo, un proceso que es esencial para mantener la naturaleza altamente plástica del cerebro. Esto resulta evidente en el hipocampo, en el que las células piramidales de la región CA1 reciben cada una miles de entradas excitatorias con el potencial para una potenciación dependiente de actividad de la transmisión sináptica. En ausencia de un mecanismo para limitar el fortalecimiento sináptico puede quedar comprometido el equilibrio fisiológico, dando como resultado que el proceso de PLP cese y conduciendo, finalmente, a una reducción de la capacidad de todo el circuito neuronal para almacenar información. Por lo tanto, el proceso de despotenciación también actúa como mediador crítico en la regulación de la homeostasis neuronal y asegura el control coordinado de la fuerza de la transmisión sináptica. Actualmente se piensa que la despotenciación desempeña un papel en la eliminación de información redundante de la memoria. Como tal, la despotenciación podría actuar como posible medida terapéutica en trastornos asociados a procesos cognitivos hiperactivos.

[0010] Un objetivo de la presente invención es prevenir de forma profiláctica, mejorar o invertir la función cognitiva disminuida asociada a estos tipos de trastornos aumentando (o manteniendo) la PLP de la transmisión sináptica. Además, el mantenimiento de la PLP puede ser de utilidad en la profilaxis de enfermedades neurológicas retrasando el inicio del deterioro de procesos cognitivos, y podría servir como tratamiento no solo para la función cognitiva disminuida causada por neurodegeneración, sino también para los procesos cognitivos disfuncionales asociados a traumatismos o a la edad. Otro objetivo de la presente invención es mejorar la función cognitiva alterada asociada a trastornos de hiperexcitabilidad, reduciendo el alto nivel de la PLP de la transmisión sináptica.

Resumen de la invención

[0011] De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un péptido que comprende al menos 12 restos de aminoácido del extremo N-terminal del polipéptido inhibidor gástrico, o un análogo del mismo, para el tratamiento y la profilaxis de trastornos neurológicos que son causados por una disfunción de la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica o que están asociados a ella.

[0012] De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un péptido que comprende al menos 12 restos de aminoácido del extremo N-terminal del polipéptido inhibidor gástrico, o un análogo del mismo, para la producción de un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de trastornos neurológicos que son causados por una disfunción de la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica o que están asociados a ella.

[0013] De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de trastornos neurológicos que son causados por una disfunción de la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica o que están asociados a ella; en el que el procedimiento comprende administrar una cantidad farmacéuticamente aceptable de un péptido que comprende al menos 12 restos de aminoácido del extremo N-terminal del polipéptido inhibidor gástrico, o un análogo del mismo, a un sujeto que sufre de un trastorno neurológico que es causado por una disfunción de la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica o que está asociado a ella.

[0014] El término "disfunción" se refiere a cualquier alteración que dé como resultado un funcionamiento anormal de un proceso a causa del cual el proceso ya no sigue un patrón funcional convencional. El funcionamiento anormal del proceso implica: una PLP deteriorada, comprendiendo el tratamiento la potenciación; y una PLP potenciada, comprendiendo el tratamiento el deterioro.

[0015] El PIG humano comprende un polipéptido con la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ. ID. NO: 1. El péptido útil en la presente invención comprende al menos 12 restos de aminoácido del extremo N-terminal del polipéptido inhibidor gástrico. Opcionalmente, el péptido es PIG(1-12, 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 o 42). De forma alternativa, el análogo peptídico es un análogo de PIG (1-12, 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 o 42).

[0016] Opcionalmente, el polipéptido inhibidor gástrico es el PIG humano.

[0017] El péptido es opcionalmente un análogo de PIG(1-12,13, 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 o 42).

[0018] Opcionalmente, el análogo peptídico comprende al menos 12 restos de aminoácido del extremo N-terminal del polipéptido inhibidor gástrico y comprende, además, una o más sustituciones o modificaciones de aminoácidos seleccionadas del grupo formado por: una sustitución o modificación de aminoácidos en la posición 1; una sustitución o modificación de aminoácidos en la posición 2; una sustitución o modificación de aminoácidos en la posición 3; una modificación por unión de un resto polimérico de la fórmula general HO-(CH₂-O-CH₂)_n-H; y una modificación por adición de radicales acilo, con la condición de que el análogo no sea Tyr(1) glucitol PIG(1-42).

[0019] La modificación de aminoácidos en la posición 1 no es una glicación N-terminal del PIG(1-42). Opcionalmente, cuando el análogo peptídico comprende 12 a 41 restos de aminoácido del extremo N-terminal del

polipéptido inhibidor gástrico, el péptido no es Tyr(1) glucitol PIG(1-12,13, 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 o 41). Opcionalmente, cuando el análogo peptídico comprende 12 a 42 restos de aminoácido del extremo N-terminal del polipéptido inhibidor gástrico, la modificación de aminoácidos en la posición 1 no es una glicación N-terminal. Opcionalmente, cuando el análogo peptídico comprende 12 a 41 restos de aminoácido del extremo N-terminal del polipéptido inhibidor gástrico, el análogo peptídico no es Tyr(1) glucitol PIG(1-12,13, 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 o 41). Opcionalmente, cuando el análogo peptídico comprende 12 a 42 restos de aminoácido del extremo N-terminal del polipéptido inhibidor gástrico, la modificación de aminoácidos en la posición 1 no es una glicación N-terminal.

[0020] Preferentemente, el análogo peptídico es resistente a la degradación por la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV).

[0021] Opcionalmente, el análogo peptídico comprende, además, al menos una modificación de aminoácidos, comprendiendo dicha al menos una modificación de aminoácidos la unión de un resto polimérico de la fórmula general HO-(CH₂-O-CH₂)_n-H, en la que n es un número entero entre 1 y aproximadamente 22.

[0022] Opcionalmente, el resto polimérico presenta un peso molecular medio no superior a 1.000 Da. Preferentemente, el resto polimérico presenta un peso molecular medio inferior a 1.000 Da.

[0023] Preferentemente, n es un número entero entre 1 y aproximadamente 10. Con más preferencia, n es un número entero entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5.

[0024] Opcionalmente, el resto polimérico presenta una estructura ramificada. La estructura ramificada puede comprender la unión de al menos dos restos poliméricos de estructura lineal. De forma alternativa, el punto de ramificación puede estar localizado dentro de la estructura de cada resto polimérico. De forma alternativa, el resto polimérico presenta una estructura lineal.

[0025] Algunos o todos los monómeros del resto polimérico se pueden asociar con moléculas de agua. La unión del resto polimérico se puede lograr mediante un enlace covalente. Opcionalmente, el enlace covalente es un enlace covalente estable. De forma alternativa, el enlace covalente es reversible. El enlace covalente puede ser hidrolizable.

[0026] El o cada resto polimérico se puede unir adyacente al aminoácido N-terminal del análogo peptídico; adyacente al aminoácido C-terminal del análogo peptídico; o a un aminoácido natural seleccionado del grupo que incluye, pero no se limita a, lisina, cisteína, histidina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina y tirosina. De forma alternativa, el análogo peptídico comprende, además, una sustitución de un aminoácido natural por un aminoácido seleccionado del grupo que incluye, pero no se limita a, lisina, cisteína, histidina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina y tirosina; estando el o cada resto polimérico unido al o a cada aminoácido sustituido. Opcionalmente, el o cada resto polimérico está unido adyacente al aminoácido N-terminal. Opcionalmente, el o cada resto polimérico está unido adyacente al aminoácido C-terminal.

[0027] Opcionalmente, el o cada resto polimérico está unido a un resto de lisina. El o cada resto polimérico puede estar unido a los grupos amino alfa o épsilon de la lisina. El resto de lisina se puede elegir del grupo formado por Lys(16), Lys(30), Lys(32), Lys(33) y Lys(37).

[0028] Tal como se usa en toda la memoria, se pretende que el término "mini-PEG" (o "mPEG") sea sinónimo de un polímero de polietilenglicol unido, como se ha descrito previamente en la presente memoria, en el que n es un número entero entre 1 y aproximadamente 22.

[0029] Opcionalmente, el análogo peptídico comprende, además, una modificación por adición de radicales acilo, opcionalmente una adición de ácidos grasos, a un grupo amino épsilon de un resto de aminoácido. Opcionalmente, el análogo peptídico comprende además una modificación por adición de radicales acilo, opcionalmente una adición de ácidos grasos, a un grupo amino épsilon de al menos un resto de lisina. Opcionalmente también, el resto de lisina se puede elegir del grupo formado por Lys(16), Lys(30), Lys(32), Lys(33) y Lys(37). De forma alternativa, el análogo peptídico comprende además una sustitución de un aminoácido natural por un aminoácido seleccionado del grupo que incluye, pero no se limita a, lisina, cisteína, histidina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina y tirosina; estando la o cada modificación por adición de radicales acilo unida a el o cada aminoácido sustituido.

[0030] Opcionalmente, la modificación comprende la adición de un ácido graso seleccionado del grupo que comprende, pero no se limita a, un grupo octanoílo C-8, un grupo decanoílo C-10, un grupo lauroílo C-12, un grupo miristoílo C-14, un grupo palmitoílo C-16, un grupo estearoílo C-18 o un grupo acilo C-20.

[0031] Opcionalmente, el ácido graso es un ácido graso saturado. También opcionalmente, el ácido graso es ácido mirístico. Preferentemente, el análogo peptídico es [Lys(37)ácido mirístico]PIG.

[0032] Opcionalmente, el análogo peptídico potencia la PLP de la transmisión sináptica y se describe en lo

sucesivo como agonista análogo peptídico. Opcionalmente, el agonista peptídico comprende el PIG(1-12,13, 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 o 42). Opcionalmente, el agonista análogo peptídico comprende:

- 5 (a) una glicación N-terminal y una sustitución de aminoácido en la posición 2;
 (b) una modificación de aminoácido en la posición 1 y una sustitución de aminoácido en la posición 2;
 (c) una modificación de aminoácido en la posición 1 o una sustitución de aminoácido en la posición 2, con la condición de que el análogo no sea Tyr(1) glucitol PIG(1-42), seleccionándose la sustitución o modificación de aminoácido del grupo formado por:

- 10 (i) glicación en la posición 1;
 (ii) alquilación en la posición 1;
 (iii) acetilación en la posición 1;
 (iv) acilación en la posición 1;
 15 (v) la adición de un grupo isopropilo en la posición 1;
 (vi) la adición de un ácido piroglutámico en la posición 1;
 (vii) sustitución en la posición 2 por un L-aminoácido;
 (viii) sustitución en la posición 2 por ácido aminoisobutírico o sarcosina;
 (ix) sustitución en la posición 2 por un D-aminoácido, tal como D-Ala(2)PIG;
 20 (x) conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace ψ [CH₂NH];
 (xi) conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace isostérico estable; y
 (xii) sustitución en la posición 2 por beta-alanina, un omega-aminoácido, ácido 3-aminopropiónico, ácido 4-aminobutírico, ornitina, citrulina, homoarginina, t-butilalanina, t-butilglicina, N-metilsoleucina, fenilglicina y ciclohexilalanina, norleucina, ácido cisteico y sulfóxido de metionina;

- 25 (d) una modificación de aminoácido que comprende la unión de un resto polimérico de la fórmula general HO-(CH₂-O-CH₂)_n-H; y
 (e) una modificación por adición de radicales acilo, opcionalmente una adición de ácidos grasos, a un grupo amino épsilon de un resto de aminoácido.

- 30 **[0033]** Opcionalmente, cuando existe una sustitución de aminoácidos en la posición 2 y una modificación de aminoácidos en la posición 1, cada sustitución y/o modificación de aminoácidos se selecciona del grupo formado por:

- 35 (i.) glicación en la posición 1;
 (ii.) alquilación en la posición 1;
 (iii.) acetilación en la posición 1;
 (iv.) acilación en la posición 1;
 (v.) la adición de un grupo isopropilo en la posición 1;
 (vi.) la adición de un ácido piroglutámico en la posición 1;
 40 (vii.) sustitución en la posición 2 por un D-aminoácido;
 (viii.) sustitución en la posición 2 por un L-aminoácido
 (ix.) sustitución en la posición 2 por ácido aminoisobutírico o sarcosina;
 (x.) conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace ψ [CH₂NH];
 (xi.) conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace isostérico estable; y
 45 (xii.) sustitución en la posición 2 por beta-alanina, un omega-aminoácido, ácido 3-aminopropiónico, ácido 4-aminobutírico, ornitina, citrulina, homoarginina, t-butilalanina, t-butilglicina, N-metilsoleucina, fenilglicina, ciclohexilalanina, norleucina, ácido cisteico y sulfóxido de metionina.

- 50 **[0034]** Opcionalmente, el análogo peptídico puede comprender, además, bien una modificación de aminoácidos que comprende la unión de un resto polimérico de la fórmula general HO-(CH₂-O-CH₂)_n-H; o bien una modificación por adición de radicales acilo, opcionalmente una adición de ácidos grasos, a un grupo amino épsilon de un resto de aminoácido; o bien una modificación de aminoácidos que comprende la unión de un resto polimérico de la fórmula general HO-(CH₂-O-CH₂)_n-H y una modificación por adición de radicales acilo, opcionalmente una adición de ácidos grasos, a un grupo amino épsilon de un resto de aminoácido.

- 55 **[0035]** Preferentemente, el agonista análogo peptídico comprende una modificación de aminoácidos en la posición 1, siendo la modificación de aminoácidos una acilación tal como una acetilación, pero sin estar limitada a ésta. Con más preferencia, el análogo peptídico está acilado (opcionalmente acetilado) adyacente al extremo N-terminal. Con especial preferencia, el análogo peptídico está acilado (opcionalmente acetilado) en la amina alfa N-terminal.
 60 Opcionalmente, el agonista análogo peptídico comprende una modificación de aminoácidos en la posición 1, siendo la modificación de aminoácidos una glicación.

- [0036]** Opcionalmente, el agonista análogo peptídico comprende un aminoácido N-alquilado en la posición 1. También opcionalmente, el análogo peptídico comprende la adición de un grupo isopropilo N-terminal en la posición 1. También opcionalmente, el análogo peptídico comprende la adición de un ácido piroglutámico N-terminal en la posición 1. También opcionalmente, el análogo peptídico comprende, además, una modificación por adición de

ácidos grasos a un grupo amino épsilon de al menos un resto de lisina y una sustitución o modificación de aminoácidos en una o ambas posiciones 1 y 2.

5 **[0037]** Opcionalmente, el agonista análogo peptídico comprende una o más de las sustituciones de aminoácidos siguientes: sustitución en la posición 2 por prolina, lisina, serina, glicina, un D-aminoácido, ácido 4-aminobutírico (Abu), ácido aminoisobutírico (Aib) o sarcosina.

10 **[0038]** Opcionalmente, el agonista peptídico es el PIG o un fragmento del mismo y potencia la PLP de la transmisión sináptica.

15 **[0039]** Opcionalmente, el agonista peptídico y/o el agonista análogo peptídico se selecciona entre PIG, PIG[N-acetilado], PIG[mPEGado], D-Ala(2)PIG y [Lys(37)ácido mirístico]PIG. De forma alternativa, el análogo peptídico atenúa la PLP de la transmisión sináptica y se describe en lo sucesivo como antagonista análogo peptídico. Opcionalmente, el antagonista análogo peptídico comprende:

20 (a) una sustitución de aminoácidos en una de las posiciones 1 y 3;
 (b) una sustitución de aminoácidos en cada una de las posiciones 1 y 3; y
 (c) una sustitución de aminoácidos en una de las posiciones 1 y 3, seleccionándose la sustitución de aminoácido del grupo formado por:

25 (i) sustitución en la posición 1 por un L-aminoácido;
 (ii) sustitución en la posición 1 por un D-aminoácido;
 (iii) sustitución en la posición 3 por un L-aminoácido;
 (iv) sustitución en la posición 3 por ácido aminoisobutírico o sarcosina;
 (v) sustitución en la posición 3 por un D-aminoácido;
 (vi) conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace ψ [CH₂NH];
 (vii) conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace isostérico estable; y
 (viii) sustitución en la posición 1 o 3 por beta-alanina, un omega-aminoácido, ácido 3-aminopropiónico, ácido 4-aminobutírico, ornitina, citrulina, homoarginina, t-butilalanina, t-butilglicina, N-metilisoleucina, fenilglicina y ciclohexilalanina, norleucina, ácido cisteico y sulfóxido de metionina.

30 **[0040]** Opcionalmente, cuando la sustitución de aminoácidos se encuentra en ambas posiciones 1 y 3, cada sustitución de aminoácido se selecciona del grupo formado por:

35 (a) sustitución en la posición 1 por un D-aminoácido;
 (b) sustitución en la posición 1 por un L-aminoácido;
 (c) sustitución en la posición 3 por un D-aminoácido;
 (d) sustitución en la posición 3 por un L-aminoácido;
 (e) sustitución en la posición 1 y/o 3 por ácido aminoisobutírico o sarcosina;
 (f) conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace ψ [CH₂NH];
 (g) conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace isostérico estable; y
 (h) sustitución en la posición 1 y/o 3 por beta-alanina, un omega-aminoácido, ácido 3-aminopropiónico, ácido 4-aminobutírico, ornitina, citrulina, homoarginina, t-butilalanina, t-butilglicina, N-metilisoleucina, fenilglicina y ciclohexilalanina, norleucina, ácido cisteico y sulfóxido de metionina.

45 **[0041]** Opcionalmente, el antagonista análogo peptídico comprende uno o más de las sustituciones de aminoácidos siguientes: sustitución en la posición 1 y/o 3 por prolina, lisina, serina, un D-aminoácido o sarcosina.

[0042] Opcionalmente, el antagonista análogo peptídico se selecciona entre Pro(3)PIG y Ala(1)PIG.

50 **[0043]** Opcionalmente, el agonista peptídico o el agonista análogo peptídico o el antagonista análogo peptídico consta de 15 a 30 aminoácidos del extremo N-terminal del PIG(1-42). De forma alternativa, el agonista peptídico o el agonista o antagonista análogo peptídico consta de al menos 30 aminoácidos del extremo N-terminal del PIG(1-42).

55 **[0044]** De forma alternativa o adicional, el agonista análogo peptídico o el antagonista análogo peptídico comprende además una modificación por adición de ácidos grasos a un grupo amino épsilon de al menos un resto de lisina. También opcionalmente, el resto de lisina se puede elegir del grupo formado por Lys(16), Lys(30), Lys(32), Lys(33) y Lys(37).

60 **[0045]** Opcionalmente, la modificación comprende la adición de un ácido graso seleccionado del grupo que comprende, pero no se limita a, un grupo octanoílo C-8, un grupo decanoílo C-10, un grupo lauroílo C-12, un grupo miristoílo C-14, un grupo palmitoílo C-16, un grupo estearoílo C-18 o un grupo acilo C-20. Opcionalmente, el ácido graso es un ácido graso saturado. También opcionalmente, el ácido graso es ácido mirístico.

65 **[0046]** Los trastornos neurológicos comprenden un grupo de trastornos que afectan a una red neuronal. La red neuronal comprende el sistema nervioso central (SNC); la médula espinal; y el sistema nervioso periférico (SNP).

[0047] Preferentemente, el grupo de trastornos se caracteriza por una comunicación electroquímica disfuncional entre las neuronas. La comunicación electroquímica puede comprender la comunicación química a través de una sinapsis; o la comunicación eléctrica a través de una unión en hendidura.

5 [0048] Un trastorno neurológico comprende un trastorno seleccionado del grupo de trastornos que afectan a la función cognitiva; y a procesos cognitivos disfuncionales.

10 [0049] Los trastornos que afectan negativamente a la función cognitiva incluyen, pero no se limitan a: demencia, ictus, esquizofrenia, trastorno bipolar y enfermedades neurodegenerativas. Los trastornos que afectan positivamente a la función cognitiva incluyen, pero no se limitan a: trastorno por estrés postraumático, epilepsia, el síndrome de Tourette y alucinaciones.

15 [0050] Las enfermedades neurodegenerativas se seleccionan entre, pero no se limitan a: la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ), la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson.

[0051] Los procesos cognitivos disfuncionales incluyen, pero no se limitan a: atención, cálculo, memoria, juicio, iluminación repentina, aprendizaje y razonamiento.

[0052] Para los fines de la presente memoria descriptiva se entiende que esta invención no está limitada a los métodos, regímenes terapéuticos o procedimientos concretos específicos, los cuales pueden variar. Además, la terminología usada en la presente memoria se aplica con el fin de describir realizaciones concretas y no pretende ser limitante.

20 [0053] Tal como se usa en toda la memoria, se pretende que la expresión "péptido inhibidor gástrico" (o "PIG") sea sinónimo de PIG de longitud completa y PIG(1-42). Preferentemente, la expresión se refiere al PIG humano.

[0054] El término "polipéptido" se usa en la presente memoria como sinónimo del término péptido.

25 [0055] Por el término "sujeto" se entiende un individuo. Preferentemente, el sujeto es un mamífero. Con más preferencia, el sujeto es un ser humano.

Breve descripción de los dibujos

30 [0056] A continuación se describirán realizaciones de la invención por medio de ejemplos y con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1 ilustra las secuencias polipeptídicas del PIG(1-42) humano (SEQ ID NO: 1) y de los análogos peptídicos del PIG (SEQ ID NOs: 2-4);

35 la figura 2 ilustra el efecto de la beta-amiloide(25-35) en la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica;

la figura 3 ilustra el efecto del PIG humano en la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica;

la figura 4 ilustra el efecto de N-AcPIG en la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica;

la figura 5 ilustra el efecto de la administración del N-AcPIG y, después, de la beta-amiloide(25-35) en la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica;

40 la figura 6 ilustra el efecto de Pro(3)PIG en la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica;

la figura 7 ilustra el efecto de Ala(1)PIG en la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica;

la figura 8 ilustra el efecto de [mPEG]PIG en la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica;

la figura 9 ilustra el efecto de Lys³⁷[ácido mirístico]PIG en la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica; y

la figura 10 ilustra el efecto de D-Ala(2)PIG en la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica.

45

Materiales y métodos

Cirugía y protocolos de inducción de la PLP

50 [0057] Se anestesiaron con uretano (carbamato de etilo, 1,8 g/kg, i.p.) ratas Wistar macho que pesaban entre 220 y 280 g durante el tiempo que duraban todos los experimentos. Los animales se habían obtenido de Harlan, Reino Unido (RU).

55 [0058] Se implantó (1,5 mm anterior respecto al bregma, 0,5 mm lateral respecto a la línea media y 3,55 mm ventral) una cánula (calibre 22, diámetro exterior 0,7 mm, longitud 11 mm, Bilaney, Kent, RU) en el hemisferio izquierdo para inyecciones intracerebroventriculares (icv). Se implantaron electrodos (tungsteno con recubrimiento de Teflon, Bilaney, Kent, RU) unilateralmente a 3,4 mm posterior y 2,5 mm lateral respecto a la línea media, y el electrodo estimulador, a 4,2 mm posterior respecto al bregma y 3,8 mm lateral respecto a la línea media. Los electrodos se bajaron lentamente a través de la corteza y las capas superiores del hipocampo a la región CA1 hasta
60 la aparición de un PEPS (potencial excitatorio postsináptico) deflector negativo que presentaba una latencia de

aproximadamente 10 ms. Se registraron PEPS del estrato radiado en la región CA1 del hemisferio hipocámpico derecho en respuesta a la estimulación de la vía colateral/ comisural de Schaffer.

5 **[0059]** Los PEPS de campo se registraron en una unidad de estimulación y registro computerizada (PowerLab, ADI Instruments, RU) en la que el umbral de disparo era ajustable. La unidad disparada activaba una unidad de aislamiento de estímulos de corriente constante (Neurolog, RU). El sistema de adquisición de datos se disparó simultáneamente para registrar todos los acontecimientos. El registro de PEPS se realizó a una velocidad de muestreo de 20 kHz.

10 **[0060]** El protocolo 'intenso' de estimulación de alta frecuencia (EAF) para inducir la PLP consistía en 3 series de 200 estímulos, un intervalo entre estímulos de 5 ms (200 Hz) y un intervalo entre series de 2 s. Se ha mostrado que esta EAF convencional induce una PLP máxima en estas condiciones de registro (Hölscher y col., 1997). El protocolo 'suave' de EAF para la inducción de la PLP consistía en 10 series de 10 estímulos y un intervalo entre estímulos de 5 ms (200 Hz). La EAF intensa se usó para ensayar los efectos de péptidos que deterioran la PLP (beta-amiloide) y la EAF suave se usó para ensayar péptidos que favorecen la PLP. En esta forma de PLP, el grupo control no se potencia al máximo y la PLP puede disminuir lentamente a lo largo del tiempo.

15 **[0061]** La intensidad de la estimulación ascendió al 70% del PEPS máximo. La PLP se midió en porcentaje de la pendiente del PEPS inicial registrada a lo largo de un periodo de 30 min antes de la inyección del fármaco y 60 min antes de la aplicación del EAF. La línea inicial se registró durante 30 min y se calculó la media. Este valor se tomó como el 100% de la pendiente del PEPS, y todos los valores registrados se normalizaron con respecto a este valor inicial.

20 **[0062]** Todos los experimentos fueron autorizados conforme a las regulaciones del Ministerio del Interior del Reino Unido y se siguió la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" (NIH, publicación nº 86-23, revisada en 1985).

Péptidos

25 **[0063]** La beta amiloide(25-35) y otros péptidos usados en este estudio se sintetizaron en un sintetizador de péptidos automatizado de Applied Biosystems (modelo 432A) usando los protocolos convencionales Fmoc en fase sólida. Los péptidos se consideraron puros mediante HPLC de fase inversa en un sistema cromatográfico Waters Millennium 2010, y los péptidos se caracterizaron seguidamente usando espectrometría de masas con analizador de tiempo de vuelo y desorción/ ionización mediante láser asistida por matriz (MALDI-TOF) como se ha descrito previamente (Gengler y col., 2006; Holscher y col., 2007). Los péptidos se almacenaron en forma seca y se disolvieron en agua doblemente destilada antes de realizar los experimentos. Se inyectaron icv 5 µl de la solución de péptidos.

Estadísticas

30 **[0064]** Cada grupo estaba formado por 6 animales. Los datos se analizaron usando un ANOVA de dos vías con medidas repetidas o un ANOVA de dos vías y tres niveles con medidas repetidas, con tests posteriores para discriminar entre grupos (PRISM, GraphPad software Inc., EE.UU.).

Ejemplos

35 **[0065]** Los ejemplos siguientes se describen en la presente memoria con el fin de proporcionar a los expertos normales en la técnica una revelación y descripción completas de la invención, y se pretende que sean meramente ejemplos de la invención sin limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1. Secuencia peptídica

40 **[0066]** En la figura 1 se muestran las secuencias de aminoácidos del PIG(1-42) humano y de análogos del mismo. Debajo están numerados los aminoácidos.

45 La SEQ ID NO:1 ilustra la secuencia de aminoácidos del PIG humano;
La SEQ ID NO:2 ilustra la secuencia de aminoácidos del análogo Pro(3)PIG;
La SEQ ID NO:3 ilustra la secuencia de aminoácidos del análogo Ala(1)GLP-1; y
La SEQ ID NO:4 ilustra la secuencia de aminoácidos del análogo D-Ala(2)GLP-1.

Ejemplo 2. Efectos *in vivo* del tratamiento con beta-amiloide

50 **[0067]** Se inyectaron a ratas Wistar macho por vía intracerebroventricular (icv) vehículo (Control), 10 nmoles (○) o 100 nmoles (◆) de beta-amiloide (βA)(25-35). La PLP se indujo 15 min después de la inyección usando la EAF (protocolo intenso), se evaluó el cambio en el PEPS y se elaboró un gráfico para representar el cambio en la PLP (figura 2). La inyección (icv) de 10 nmoles de βA(25-35) deterioró la potenciación a largo plazo (PLP) en comparación con el control (ANOVA de dos vías; $p < 0,01$). Tras la inyección de 100 nmoles de βA(25-35) también

se deterioró el desarrollo de la PLP ($p < 0,005$). Se muestran PEPS medios, registrados 5 min antes de la EAF y 1 h después de la EAF. Estos PEPS son ejemplos para demostrar la calidad del registro. Como se muestra, los PEPS cambiaron claramente después de la estimulación y son de alta calidad con muy poco ruido. Las barras de calibración corresponden a 10 ms horizontal y 1 mV vertical. En todos los grupos, $n = 6$.

[0068] Estos resultados demuestran los efectos perjudiciales de la $\beta A(25-35)$ sobre la PLP.

Ejemplo 3. Efectos *in vivo* del tratamiento con PIG

[0069] Se inyectaron a ratas Wistar macho por vía icv vehículo (Control) o 15 nmoles de PIG(1-42) humano (\blacklozenge). La PLP se indujo 30 min después de la inyección usando la EAF (protocolo suave), se evaluó el cambio en el PEPS y se elaboró un gráfico para representar el cambio en la PLP (figura 3). La inyección (icv) de 15 nmoles de PIG aumentó la potenciación a largo plazo (PLP) en comparación con el control (ANOVA de dos vías; $p < 0,01$). La interacción entre factores no fue significativa. En todos los grupos, $n = 6$. Se muestran PEPS medios, registrados 5 min pre-tétanos y 1 h post-tétanos. Las barras de calibración corresponden a 10 ms horizontal y 1 mV vertical.

[0070] Estos resultados muestran por primera vez que el PIG(1-42) humano presenta efectos moduladores directos y agudos sobre la transmisión sináptica y puede potenciar la inducción de la PLP.

Ejemplo 4. Efecto *in vivo* del tratamiento con N-AcPIG

[0071] En este caso se ensayó el efecto de N-AcPIG (PIG(1-42) humano acetilado en el extremo N-terminal) por sí mismo sobre la plasticidad sináptica. Puesto que el N-AcPIG es un agonista, hubo que usar una estimulación suave para inducir una potenciación a largo plazo (PLP) submáxima. Si el compuesto presenta algún efecto favorecedor, se observará un aumento en la PLP en comparación con el control. Se inyectaron a ratas Wistar macho por vía icv vehículo (Control) o 15 nmoles de N-AcPIG (\blacklozenge). La PLP se indujo 30 min después de la inyección usando la EAF (protocolo suave), se evaluó el cambio en el PEPS y se elaboró un gráfico para representar el cambio en la PLP (figura 4). La inyección (icv) de 15 nmoles de N-AcPIG aumentó la potenciación a largo plazo (PLP) en comparación con el control (ANOVA de dos vías; $p < 0,001$). Se muestran PEPS medios, registrados 5 min antes de la EAF y 1 h después de la EAF. Estos PEPS son ejemplos para demostrar la calidad del registro. Como se muestra, los PEPS cambiaron claramente después de la estimulación y son de alta calidad con muy poco ruido. Las barras de calibración corresponden a 10 ms horizontal y 1 mV vertical. En todos los grupos, $n = 6$.

[0072] Estos resultados muestran por primera vez que el N-AcPIG presenta efectos moduladores directos y agudos sobre la transmisión sináptica y puede potenciar la inducción de la PLP.

Ejemplo 5. Efecto *in vivo* del tratamiento con N-AcPIG y beta-amiloide(25-35)

[0073] Se inyectaron a ratas Wistar macho por vía icv vehículo (Control), 100 nmoles de $\beta A(25-35)$ (\blacklozenge) o una combinación de 15 nmoles de N-AcPIG y 100 nmoles de $\beta A(25-35)$ (O). La $\beta A(25-35)$ se inyectó 30 min después del N-AcPIG, y la PLP se indujo 15 min después de la inyección de $\beta A(25-35)$ usando la EAF (protocolo suave), se evaluó el cambio en el PEPS y se elaboró un gráfico para representar el cambio en la PLP (figura 5). Puesto que este experimento se diseñó para comprobar si el N-AcPIG puede evitar el deterioro de la PLP inducido por βA , se usó un protocolo de EAF intenso para obtener la PLP máxima. Por lo tanto, en este protocolo no se ensayó el N-AcPIG por sí solo, puesto que la PLP ya estaba inducida al nivel máximo y no pudo ser potenciada adicionalmente por el N-AcPIG (véase el ejemplo 4 para el efecto del N-AcPIG solo). La inyección (icv) de 15 nmoles de N-AcPIG atenuó el deterioro de la PLP inducido por $\beta A(25-35)$. En un ANOVA de tres niveles se encontró una diferencia global entre grupos ($p < 0,001$). Un ANOVA de dos vías y dos niveles mostró una diferencia entre el grupo de $\beta A(25-35)$ y el control ($p < 0,001$). Un ANOVA de dos niveles mostró una diferencia entre el grupo combinado de N-AcPIG y $\beta A(25-35)$ y el grupo de beta-amiloide ($p < 0,001$). Se muestran PEPS medios, registrados 5 min antes de la EAF y 1 h después de la EAF. Las barras de calibración corresponden a 10 ms horizontal y 1 mV vertical. En todos los grupos, $n = 6$.

[0074] Estos resultados muestran que el N-AcPIG puede evitar el deterioro de la PLP inducido por βA .

Ejemplo 6. Efecto *in vivo* del tratamiento con Pro(3)PIG

[0075] Se inyectaron a ratas Wistar macho por vía icv vehículo (Control) o 15 nmoles de Pro(3)PIG (\blacklozenge). El Pro(3)PIG es el PIG(1-42) humano en el que se ha sustituido Glu en la posición 3 por L-Pro. La PLP se indujo 30 min después de la inyección usando la EAF (protocolo intenso), se evaluó el cambio en el PEPS y se elaboró un gráfico para representar el cambio en la PLP (figura 6). La inyección (icv) de 15 nmoles de Pro(3)PIG atenuó la potenciación a largo plazo (PLP) en comparación con el control (ANOVA de dos vías; $p < 0,001$). Un ANOVA de dos vías y tres niveles con medidas repetidas mostró una diferencia entre el grupo Pro(3)PIG y el control ($GL_{1,10}$; $F = 21$; $p < 0,001$) y a lo largo del tiempo ($GL_{1,119}$; $F = 1,96$; $p < 0,005$). La interacción entre factores no fue significativa (véase la fig. 2). En todos los grupos, $n = 6$. Se muestran los PEPS medios, registrados 5 min antes de la EAF y 1 h

después de la EAF. Las barras de calibración corresponden a 10 ms horizontal y 1 mV vertical. En todos los grupos, n = 6.

[0076] Estos resultados muestran que el Pro(3)PIG presenta efectos moduladores directos y agudos sobre la transmisión sináptica y puede atenuar la inducción de la PLP.

Ejemplo 7. Efectos *in vivo* del tratamiento con Ala(1)PIG

[0077] Se inyectaron a ratas Wistar macho por vía icv vehículo (Control) o 15 nmoles de Ala(1)PIG (♦). El Ala(1)PIG es el PIG(1-42) humano en el que se ha sustituido Tyr en la posición 1 por L-Ala. La PLP se indujo 30 min después de la inyección usando la EAF (protocolo intenso), se evaluó el cambio en el PEPS y se elaboró un gráfico para representar el cambio en la PLP. La inyección (icv) de 15 nmoles de Ala(1)PIG atenuó la potenciación a largo plazo (PLP) en comparación con el control. Un ANOVA de dos vías con medidas repetidas mostró una diferencia entre el grupo Ala(1)PIG y el control ($p < 0,001$). En todos los grupos, n = 6.

[0078] Estos resultados muestran que el Ala(1)PIG presenta efectos moduladores directos y agudos sobre la transmisión sináptica y puede atenuar la inducción de la PLP.

Ejemplo 8. Efectos *in vivo* del tratamiento con PIG[mPEG]

[0079] Se inyectaron a ratas Wistar macho por vía icv vehículo (Control) o 15 nmoles de PIG[mPEG], un análogo creado por mini-PEGación C-terminal de PIG (♦), en el que PIG[mPEG] es el PIG(1-42) humano con un resto polimérico unido de la fórmula general $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{H}$, en la que n es aproximadamente 3. La PLP se indujo 30 min después de la inyección usando la EAF (protocolo suave), se evaluó el cambio en el PEPS y se elaboró un gráfico para representar el cambio en la PLP. La inyección (icv) de 15 nmoles de PIG[mPEG] aumentó la potenciación a largo plazo (PLP) en comparación con el control. Un ANOVA de dos vías con medidas repetidas mostró una diferencia entre el grupo de PIG[mPEG] y el control ($p < 0,001$). En todos los grupos, n = 6.

[0080] Estos resultados muestran que el PIG[mPEG] presenta efectos moduladores directos y agudos sobre la transmisión sináptica y puede potenciar la inducción de la PLP.

Ejemplo 9. Efectos *in vivo* del tratamiento con el agonista estable de PIG, PIG[Lys(37)ácido mirístico]

[0081] Se inyectaron a ratas Wistar macho por vía icv vehículo (Control) o 15 nmoles de PIG[Lys(37)ácido mirístico], un análogo creado por modificación por adición de ácido mirístico a un grupo amino épsilon de la Lys(37) (♦). La PLP se indujo 30 min después de la inyección usando la EAF (protocolo suave), se evaluó el cambio en el PEPS y se elaboró un gráfico para representar el cambio en la PLP. La inyección (icv) de 15 nmoles de PIG[Lys(37)ácido mirístico] aumentó la potenciación a largo plazo (PLP) en comparación con el control. Un ANOVA de dos vías con medidas repetidas mostró una diferencia entre el grupo de PIG[Lys(37)ácido mirístico] y el control ($p < 0,001$). En todos los grupos, n = 6.

[0082] Estos resultados muestran que el PIG[Lys(37)ácido mirístico] presenta efectos moduladores directos y agudos sobre la transmisión sináptica y puede potenciar la inducción de la PLP.

Ejemplo 10. Efectos *in vivo* del tratamiento con el agonista D-Ala(2)PIG

[0083] Se inyectaron a ratas Wistar macho por vía icv vehículo (Control) o 15 nmoles de D-Ala(2)PIG (♦). El D-Ala(2)PIG es el PIG(1-42) humano en el que se ha sustituido L-Ala en la posición 2 por D-Ala. La PLP se indujo 30 min después de la inyección usando la EAF (protocolo suave), se evaluó el cambio en el PEPS y se elaboró un gráfico para representar el cambio en la PLP. La inyección (icv) de 15 nmoles de D-Ala(2)PIG aumentó la potenciación a largo plazo (PLP) en comparación con el control. Un ANOVA de dos vías con medidas repetidas mostró una diferencia entre el grupo de D-Ala(2)PIG y el control ($p < 0,001$). En todos los grupos, n = 6. Se muestran PEPS medios, registrados 5 min pre-tétanos y 1 h post-tétanos. Las barras de calibración corresponden a 10 ms horizontal y 1 mV vertical.

[0084] Estos resultados muestran que el D-Ala(2)PIG presenta efectos moduladores directos y agudos sobre la transmisión sináptica y puede potenciar la inducción de la PLP.

[0085] En conjunto, los resultados del presente estudio también muestran que los efectos favorecedores del PIG y de sus análogos agonistas sobre la plasticidad sináptica pueden evitar los efectos perjudiciales que ejercen los fragmentos de la $\beta\text{A}(25-35)$ sobre la PLP. Parece que la activación de los receptores de PIG dispara mecanismos que promueven sinapsis para aumentar la PLP y evitan o contrarrestan los efectos que ejerce la beta-amiloide sobre la plasticidad sináptica. Podrían ser responsables de ello varios mecanismos. Sin vincularse a ninguna teoría, los autores postulan que el PIG y sus análogos agonistas actúan alterando la actividad del canal de calcio dependiente de voltaje (CCDV) y de otros canales iónicos. Los autores sugieren asimismo que la modulación de los niveles de

5 AMPc en las neuronas por PIG desempeña un papel en el aumento de la liberación de neurotransmisores, lo que da como resultado una potenciación de la PLP. El PIG y sus análogos agonistas podrían elevar los niveles de AMPc en las neuronas de la misma manera que aumentan los niveles de AMPc en las células beta pancreáticas (Green y col., 2004). Se ha mostrado que los niveles de AMPc controlan la liberación de vesículas de neurotransmisores en las neuronas. El aumento de AMPc inducido por PIG tal vez pueda potenciar de esta manera la liberación de las vesículas y hacer que la actividad sináptica sea menos dependiente de la actividad de los CCDV, la cual se ve afectada por la beta amiloide (Freir y Herron, 2003). La actividad de los CCDV se requeriría normalmente para aumentar los niveles de AMPc a través de nucleótido ciclasas sensibles a Ca^{2+} , y este paso se podría suprimir mediante la acción de PIG/análogos agonistas. Puesto que la activación crónicamente aumentada de los canales de Ca^{2+} conduce a procesos neurotóxicos, tales como una mayor producción de radicales libres (Hölscher, 2005, 1998), la observación de que la activación de los receptores de PIG evita los efectos de la beta-amiloide promete que se puedan reducir los efectos degenerativos tempranos de la beta-amiloide y que se puedan prevenir los procesos posteriores que conducen a la neurodegeneración. Además, los efectos similares a los de los factores de crecimiento que ejerce el PIG en las neuronas aumentando la proliferación de las células troncales y la regeneración neuronal podrían ayudar a prevenir o reducir el daño a largo plazo inducido por la actividad de la beta-amiloide y la gliosis inducida por placas (Perry y Greig, 2005; Perry y col., 2003).

20 **[0086]** En conclusión, estas propiedades del PIG y de sus análogos peptídicos agonistas sugieren que el tratamiento de los sujetos con agonistas estables del PIG puede ser un tratamiento profiláctico eficaz de trastornos neurológicos que son causados por una PLP deteriorada o que están asociados a ella. Además, el uso de péptidos antagonistas estables del PIG puede constituir un agente terapéutico atractivo para el tratamiento de los trastornos neurológicos de tipo hiperexcitabilidad, en los que es necesario limitar o reducir la PLP.

REIVINDICACIONES

1. Un péptido que comprende al menos 12 restos de aminoácido del extremo N-terminal del polipéptido inhibidor gástrico o un análogo del mismo para el uso en el tratamiento y la profilaxis de trastornos neurológicos que son causados por una disfunción de la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica o que están asociados a ella.
2. Uso de un péptido que comprende al menos 12 restos de aminoácido del extremo N-terminal del polipéptido inhibidor gástrico o un análogo del mismo para la producción de un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de trastornos neurológicos que son causados por una disfunción de la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica o que están asociados a ella.
3. Un péptido para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el péptido comprende al menos 12 restos de aminoácido del extremo N-terminal de un polipéptido con la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 1 o un análogo del mismo.
4. Un análogo peptídico para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en el que el análogo peptídico comprende una o más sustituciones o modificaciones de aminoácidos seleccionadas del grupo formado por: una sustitución o modificación de aminoácidos en la posición 1; una sustitución o modificación de aminoácidos en la posición 2; una sustitución o modificación de aminoácidos en la posición 3; una modificación por unión de un resto polimérico de la fórmula general $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{H}$; y una modificación por adición de radicales acilo, con la condición de que el análogo no sea Tyr(1) glucitol PIG(1-42).
5. Un análogo peptídico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, en el que el análogo peptídico comprende al menos una modificación de aminoácidos que comprende la unión de un resto polimérico de la fórmula general $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{H}$, en la que n es un número entero entre 1 y aproximadamente 22; en el que, opcionalmente, el o cada resto polimérico está unido a los grupos amino alfa o épsilon de un resto de lisina elegido del grupo formado por Lys(16), Lys(30), Lys(32), Lys(33) y Lys(37).
6. Un análogo peptídico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5, en el que el análogo peptídico comprende una modificación por adición de ácidos grasos a un grupo amino épsilon de al menos un resto de lisina elegido del grupo formado por Lys(16), Lys(30), Lys(32), Lys(33) y Lys(37); en el que, opcionalmente, el ácido graso se selecciona del grupo que comprende, pero no se limita a, un grupo octanoilo C-8, un grupo decanoilo C-10, un grupo lauroilo C-12, un grupo miristoilo C-14, un grupo palmitoilo C-16, un grupo estearoilo C-18 o un grupo acilo C-20.
7. Un análogo peptídico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, en el que el análogo peptídico aumenta la PLP de la transmisión sináptica, comprendiendo el análogo peptídico:
- (a) una glicación N-terminal y una sustitución de aminoácidos en la posición 2;
- (b) una modificación de aminoácidos en la posición 1 y una sustitución de aminoácidos en la posición 2;
- (c) una modificación de aminoácidos en la posición 1 o una sustitución de aminoácidos en la posición 2, con la condición de que el análogo no sea Tyr(1) glucitol PIG(1-42), seleccionándose la sustitución o modificación de aminoácidos del grupo formado por:
- i. glicación en la posición 1;
- ii. alquilación en la posición 1;
- iii. acetilación en la posición 1;
- iv. acilación en la posición 1;
- v. la adición de un grupo isopropilo en la posición 1;
- vi. la adición de un ácido piroglutámico en la posición 1;
- vii. sustitución en la posición 2 por un L-aminoácido, seleccionado opcionalmente entre prolina, lisina, serina y glicina;
- viii. sustitución en la posición 2 por ácido aminoisobutírico o sarcosina;
- ix. sustitución en la posición 2 por un D-aminoácido, tal como D-Ala(2)PIG;
- x. conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace $\psi[\text{CH}_2\text{NH}]$;
- xi. conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace isostérico estable; y
- xii. sustitución en la posición 2 por beta-alanina, un omega-aminoácido, ácido 3-aminopropiónico, ácido 4-aminobutírico, ornitina, citrulina, homoarginina, t-butilalanina, t-butilglicina, N-metilsoleucina, fenilglicina y ciclohexilalanina, norleucina, ácido cisteico y sulfóxido de metionina;
- (d) una modificación de aminoácido que comprende la unión de un resto polimérico de la fórmula general $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{H}$; y
- (e) una modificación por adición de radicales acilo, opcionalmente una adición de ácidos grasos, a un grupo amino épsilon de un resto de aminoácido.
8. Un análogo peptídico para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que existe una sustitución de aminoácidos en la posición 2 y una modificación de aminoácidos en la posición 1, y cada sustitución y/o

modificación de aminoácidos se selecciona del grupo formado por:

- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
- i. glicación en la posición 1;
 - ii. alquilación en la posición 1;
 - iii. acetilación en la posición 1;
 - iv. acilación en la posición 1;
 - v. la adición de un grupo isopropilo en la posición 1;
 - vi. la adición de un ácido piroglutámico en la posición 1;
 - vii. sustitución en la posición 2 por un D-aminoácido;
 - viii. sustitución en la posición 2 por un L-aminoácido, seleccionado opcionalmente entre prolina, lisina, serina y glicina;
 - ix. sustitución en la posición 2 por ácido aminoisobutírico o sarcosina;
 - x. conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace ψ [CH₂NH];
 - xi. conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace isostérico estable; y
 - xii. sustitución en la posición 2 por beta-alanina, un omega-aminoácido, ácido 3-aminopropiónico, ácido 4-aminobutírico, ornitina, citrulina, homoarginina, t-butilalanina, t-butilglicina, N-metilisoleucina, fenilglicina, ciclohexilalanina, norleucina, ácido cisteico y sulfóxido de metionina.
9. Un análogo peptídico para el uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que la modificación de aminoácidos en la posición 1 es una acetilación en la amina alfa N-terminal.
10. Un análogo peptídico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el análogo peptídico comprende al menos una sustitución o modificación de aminoácidos seleccionada entre: una modificación de aminoácidos en la posición 1; una sustitución de aminoácidos en la posición 2; y en el que el análogo peptídico comprende además la unión de un resto polimérico de la fórmula general HO-(CH₂-O-CH₂)_n-H, en la que n es un número entero entre 1 y aproximadamente 22; y/o una modificación por adición de radicales acilo, opcionalmente una adición de ácidos grasos, a un grupo amino épsilon de un resto de aminoácido.
11. Un análogo peptídico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 6, en el que el análogo peptídico atenúa la PLP de la transmisión sináptica, comprendiendo el análogo peptídico:
- (a) una sustitución de aminoácidos en cada una de las posiciones 1 y 3; y
 - (b) una sustitución de aminoácidos en una de las posiciones 1 y 3, seleccionándose la sustitución de aminoácidos del grupo formado por:
 - (i) sustitución en la posición 1 por un L-aminoácido, seleccionado opcionalmente entre prolina, lisina y serina;
 - (ii) sustitución en la posición 1 por un D-aminoácido;
 - (iii) sustitución en la posición 3 por un L-aminoácido, seleccionado opcionalmente entre prolina, lisina y serina;
 - (iv) sustitución en la posición 3 por ácido aminoisobutírico o sarcosina;
 - (v) sustitución en la posición 3 por un D-aminoácido;
 - (vi) conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace ψ [CH₂NH];
 - (vii) conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace isostérico estable; y
 - (viii) sustitución en la posición 1 o 3 por beta-alanina, un omega-aminoácido, ácido 3-aminopropiónico, ácido 4-aminobutírico, ornitina, citrulina, homoarginina, t-butilalanina, t-butilglicina, N-metilisoleucina, fenilglicina y ciclohexilalanina, norleucina, ácido cisteico y sulfóxido de metionina.
12. Un análogo peptídico para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que existe una sustitución de aminoácidos en ambas posiciones 1 y 3, y cada sustitución de aminoácidos se selecciona del grupo formado por:
- (a) sustitución en la posición 1 por un D-aminoácido;
 - (b) sustitución en la posición 1 por un L-aminoácido, seleccionado opcionalmente entre prolina, lisina y serina;
 - (c) sustitución en la posición 3 por un D-aminoácido;
 - (d) sustitución en la posición 3 por un L-aminoácido, seleccionado opcionalmente entre prolina, lisina y serina;
 - (e) sustitución en la posición 1 y/o 3 por ácido aminoisobutírico o sarcosina;
 - (f) conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace ψ [CH₂NH];
 - (g) conversión del enlace Ala(2)-Glu(3) en un enlace isostérico estable; y
 - (h) sustitución en la posición 1 y/o 3 por beta-alanina, un omega-aminoácido, ácido 3-aminopropiónico, ácido 4-aminobutírico, ornitina, citrulina, homoarginina, t-butilalanina, t-butilglicina, N-metilisoleucina, fenilglicina y ciclohexilalanina, norleucina, ácido cisteico y sulfóxido de metionina.
13. Un análogo peptídico para el uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en el que el análogo peptídico comprende una sustitución de aminoácidos en una o ambas posiciones 1 y 3, y en el que el análogo peptídico comprende además una o ambas de la unión de un resto polimérico de la fórmula general HO-(CH₂-O-

$\text{CH}_2)_n\text{-H}$, en la que n es un número entero entre 1 y aproximadamente 22; y una modificación por adición de radicales acilo, opcionalmente una adición de ácidos grasos, a un grupo amino épsilon de un resto de aminoácido.

- 5 14. Un péptido o análogo peptídico para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 13, en el que el trastorno neurológico comprende un trastorno seleccionado del grupo de trastornos que afectan a la función cognitiva, seleccionado opcionalmente entre demencia, ictus, esquizofrenia, trastorno bipolar, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ), la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson; trastorno por estrés postraumático, epilepsia, el síndrome de Tourette y alucinaciones; y procesos cognitivos disfuncionales, seleccionados opcionalmente entre atención, 10 cálculo, memoria, juicio, iluminación repentina, aprendizaje y razonamiento.

SEQ ID NO: 1

Y A E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K G K K N D W K H N I T Q
1 11 21 31 41

SEQ ID NO: 2

Y A P G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K G K K N D W K H N I T Q
1 11 21 31 41

SEQ ID NO: 3

A A E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K G K K N D W K H N I T Q
1 11 21 31 41

SEQ ID NO: 4

Y A E G T F I S D Y S I A M D K I H Q Q D F V N W L L A Q K G K K N D W K H N I T Q
1 11 21 31 41

Figura 1

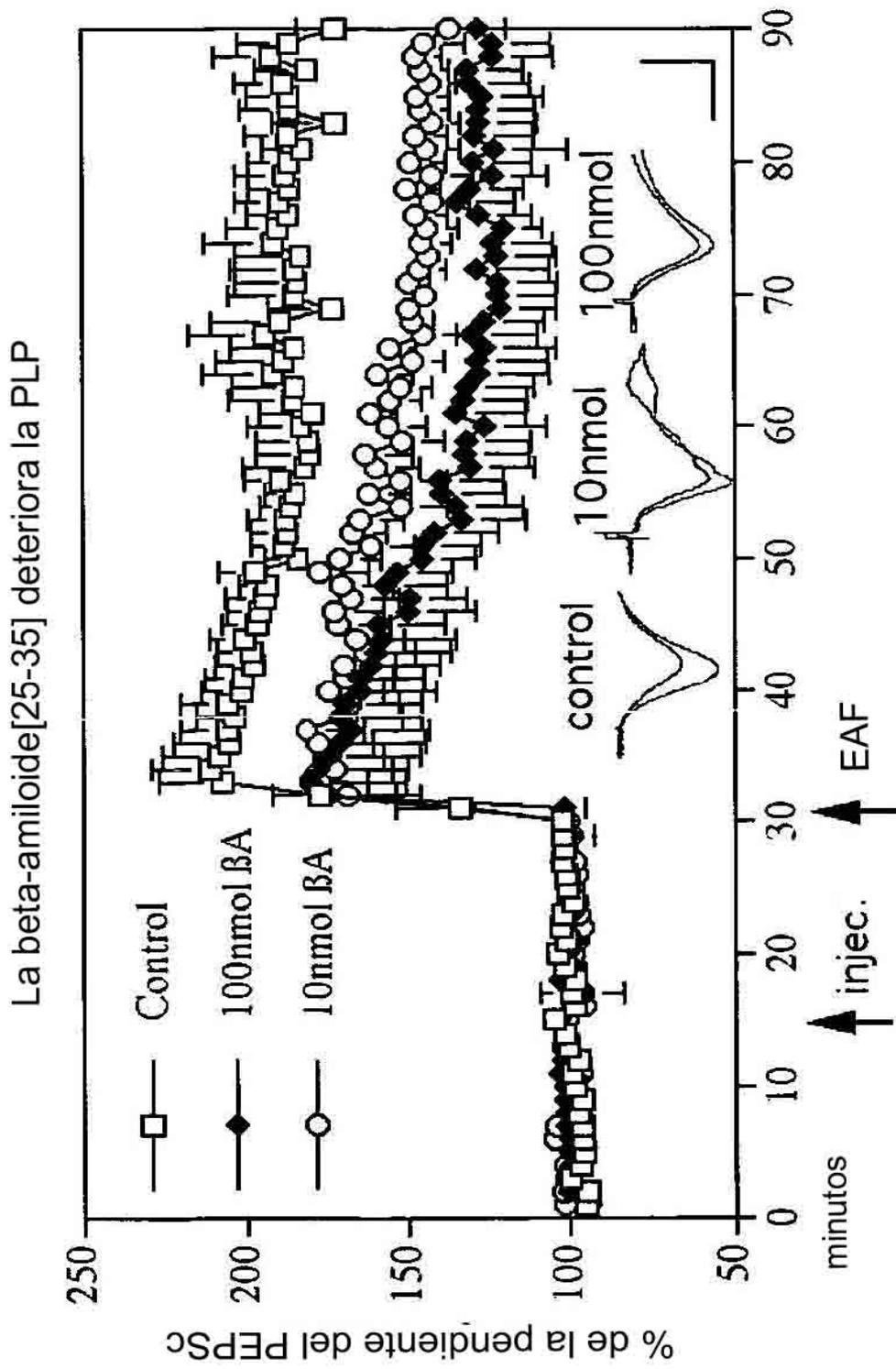


Figura 2

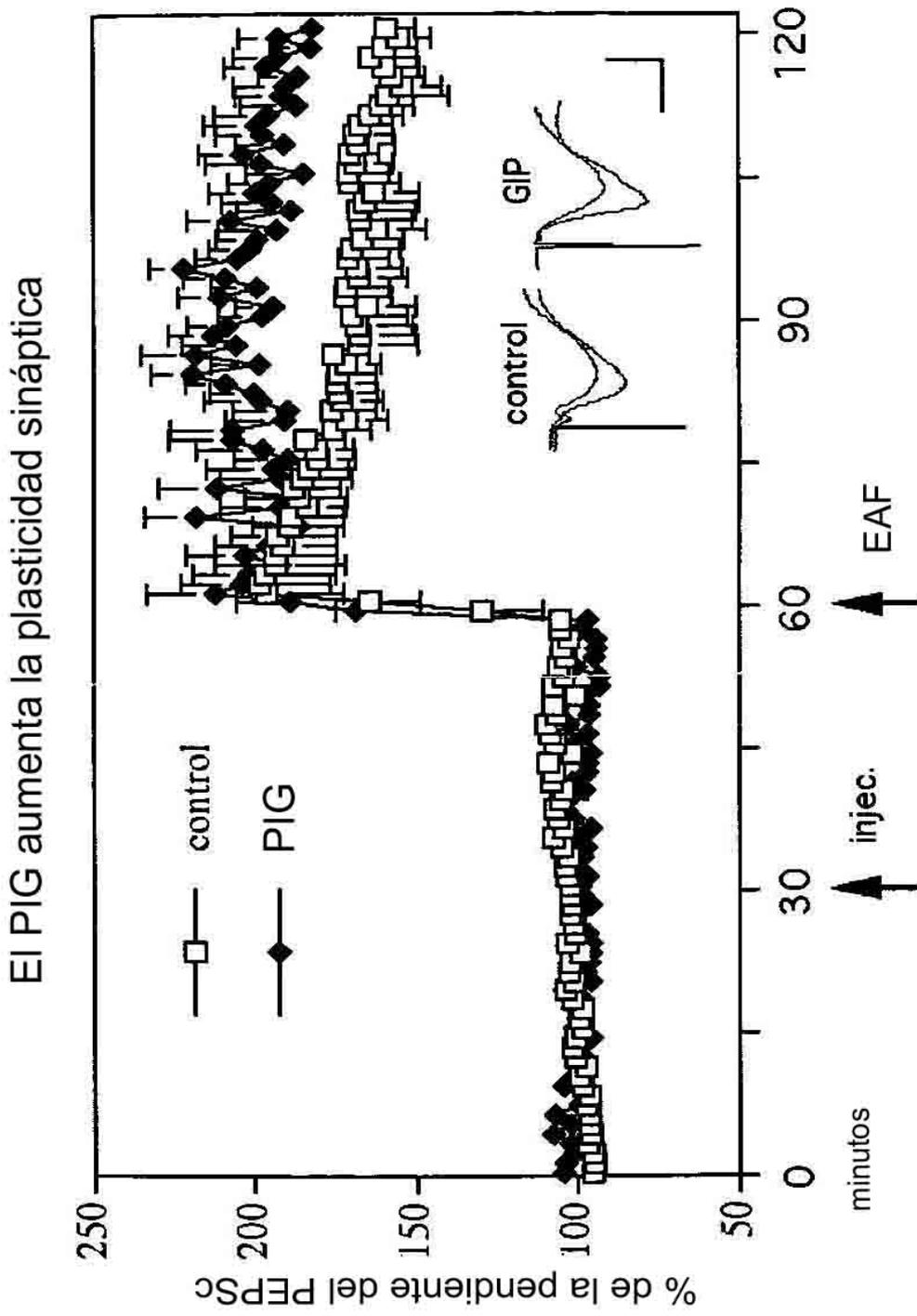


Figura 3

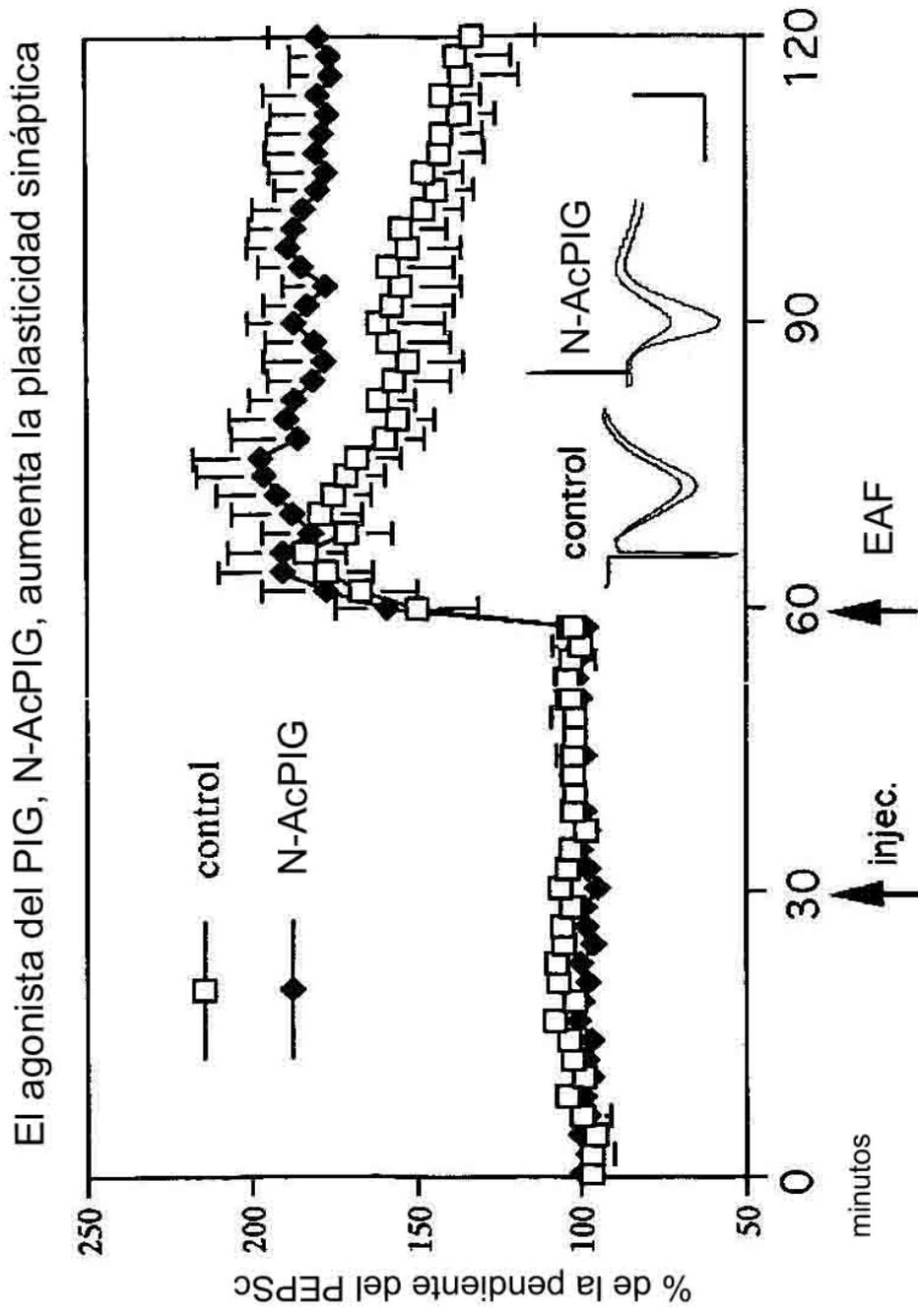


Figura 4

El N-AcPIG invierte el efecto de la amiloide[25-35]

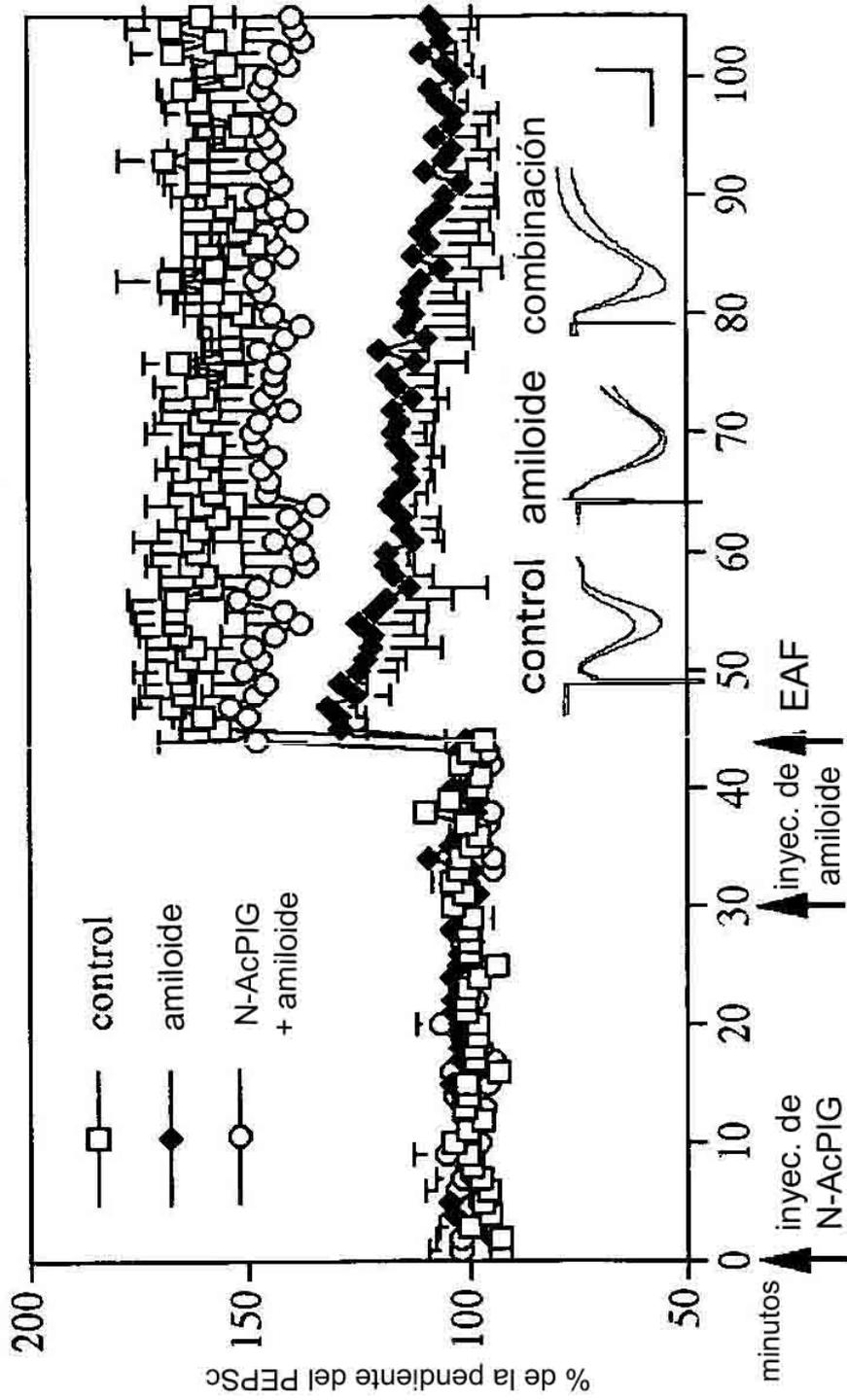


Figura 5

El antagonista prolina(3)-PIG reduce la plasticidad sináptica

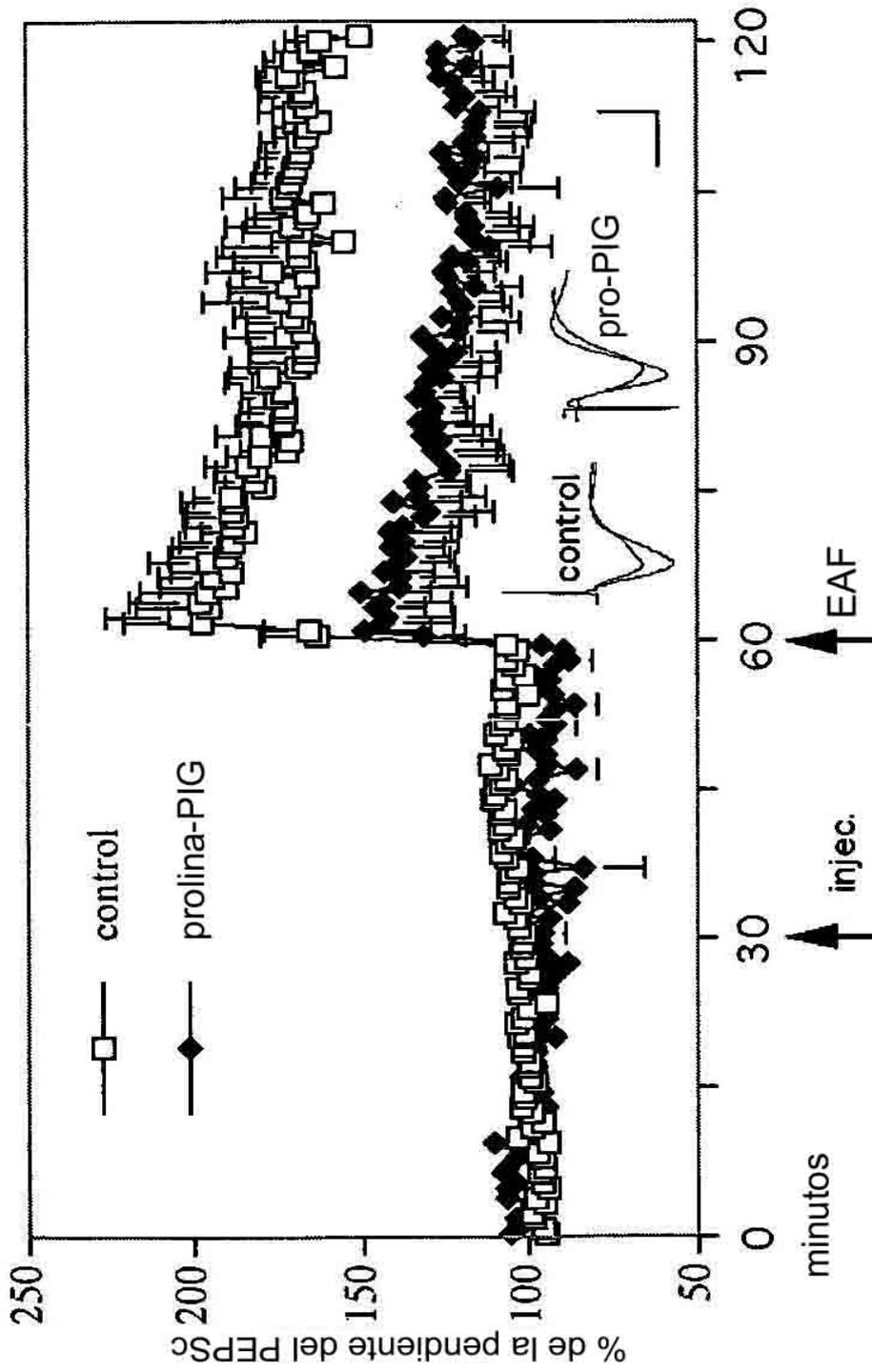


Figura 6

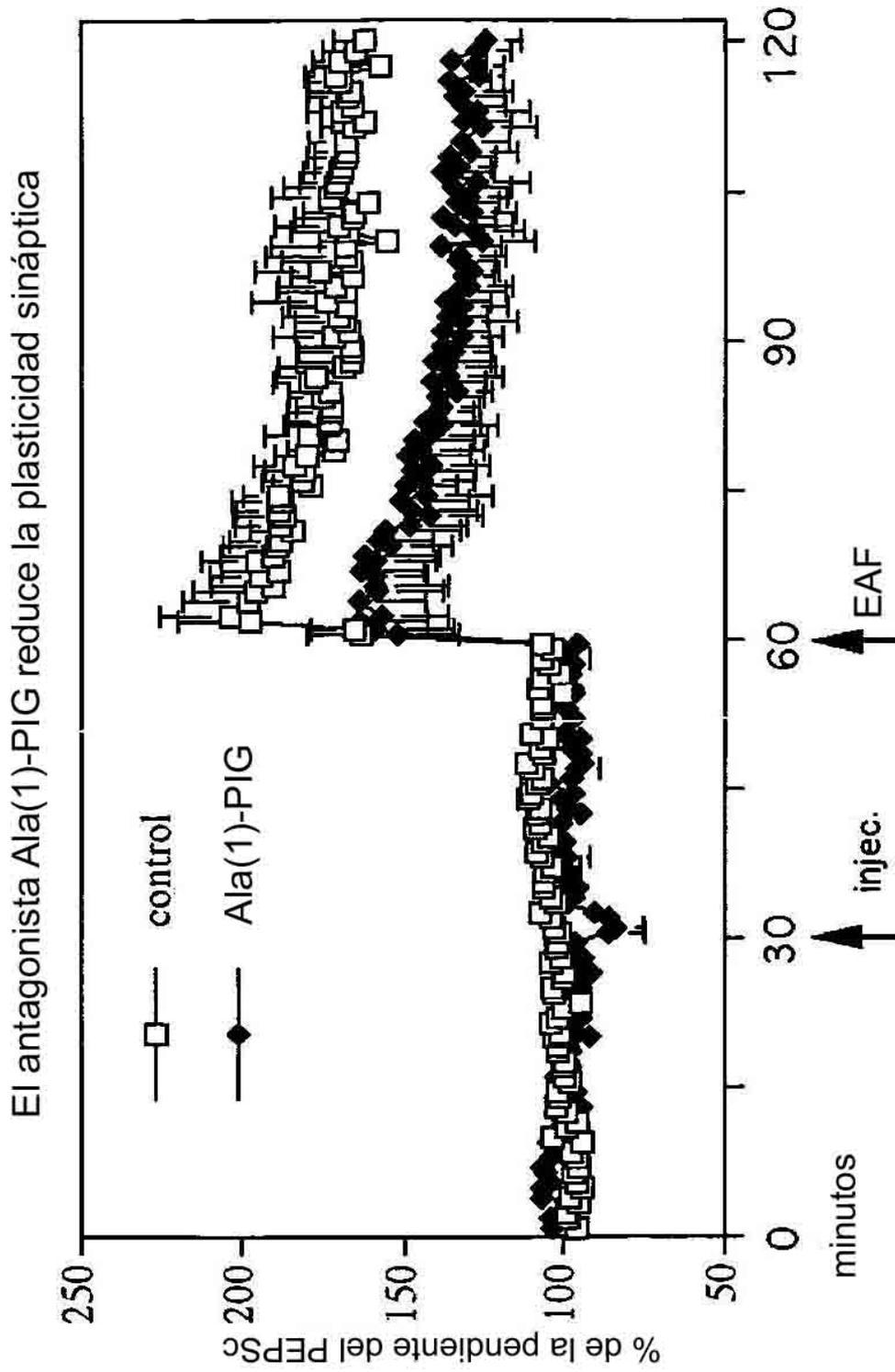


Figura 7

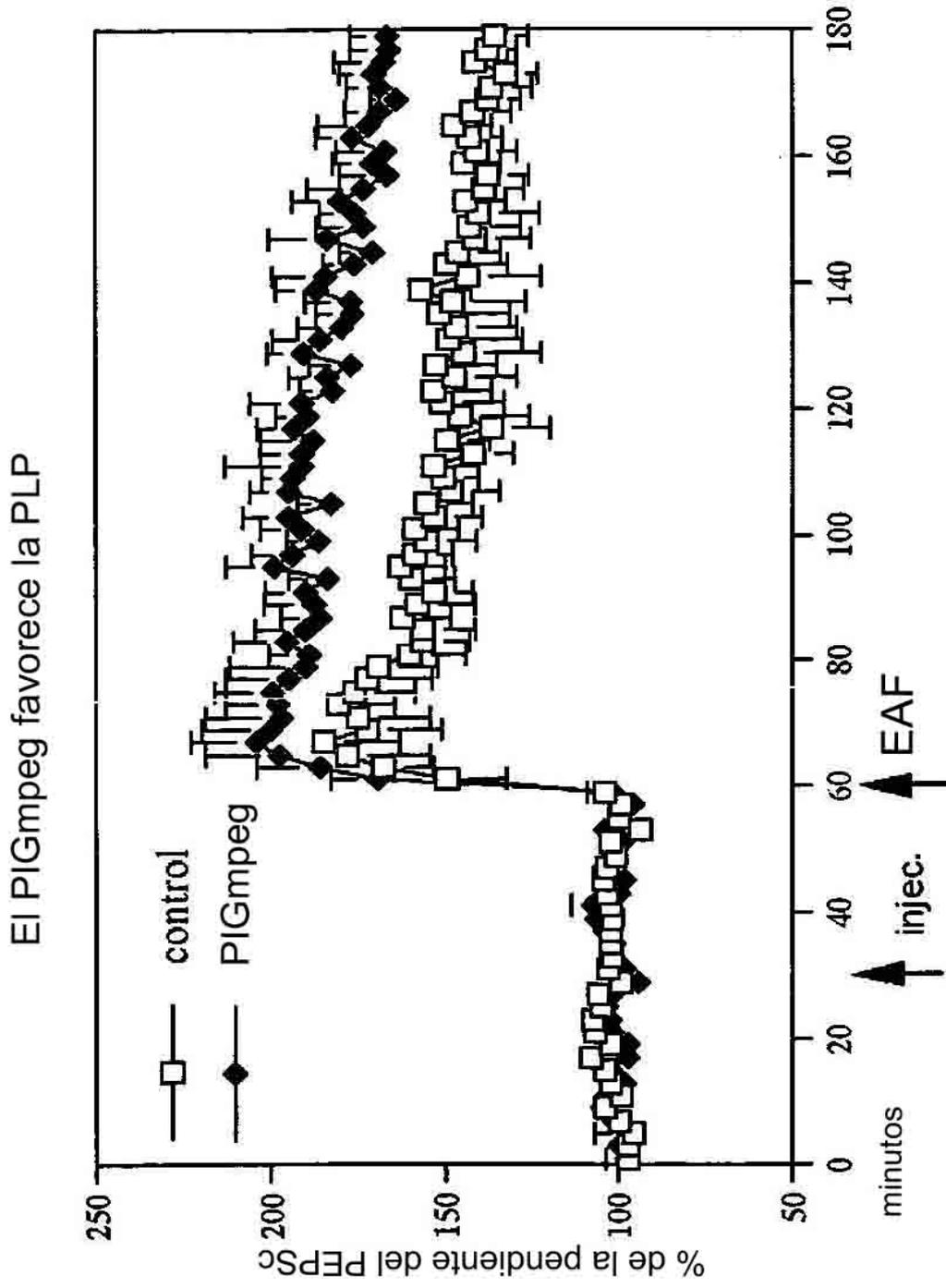


Figura 8

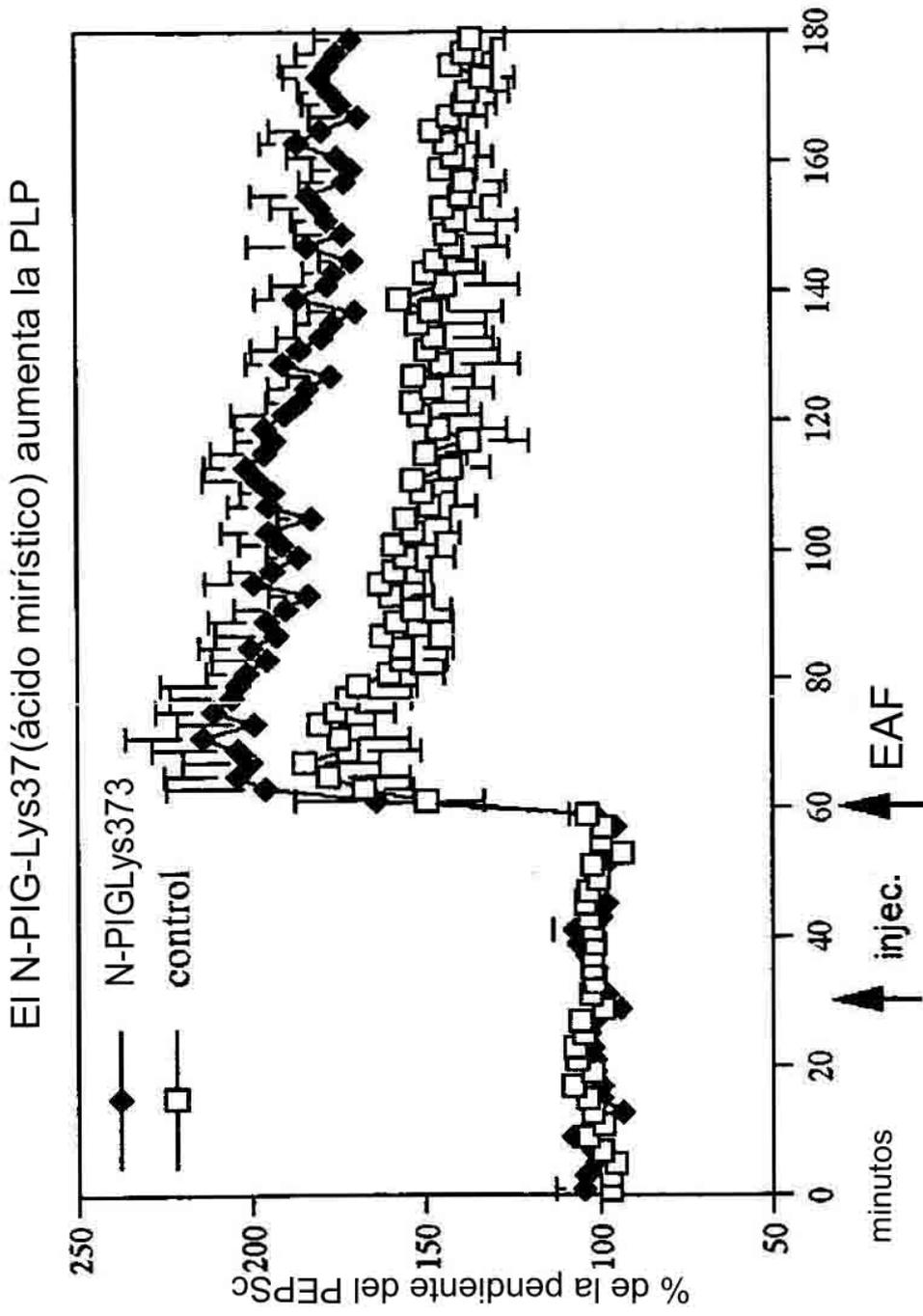


Figura 9

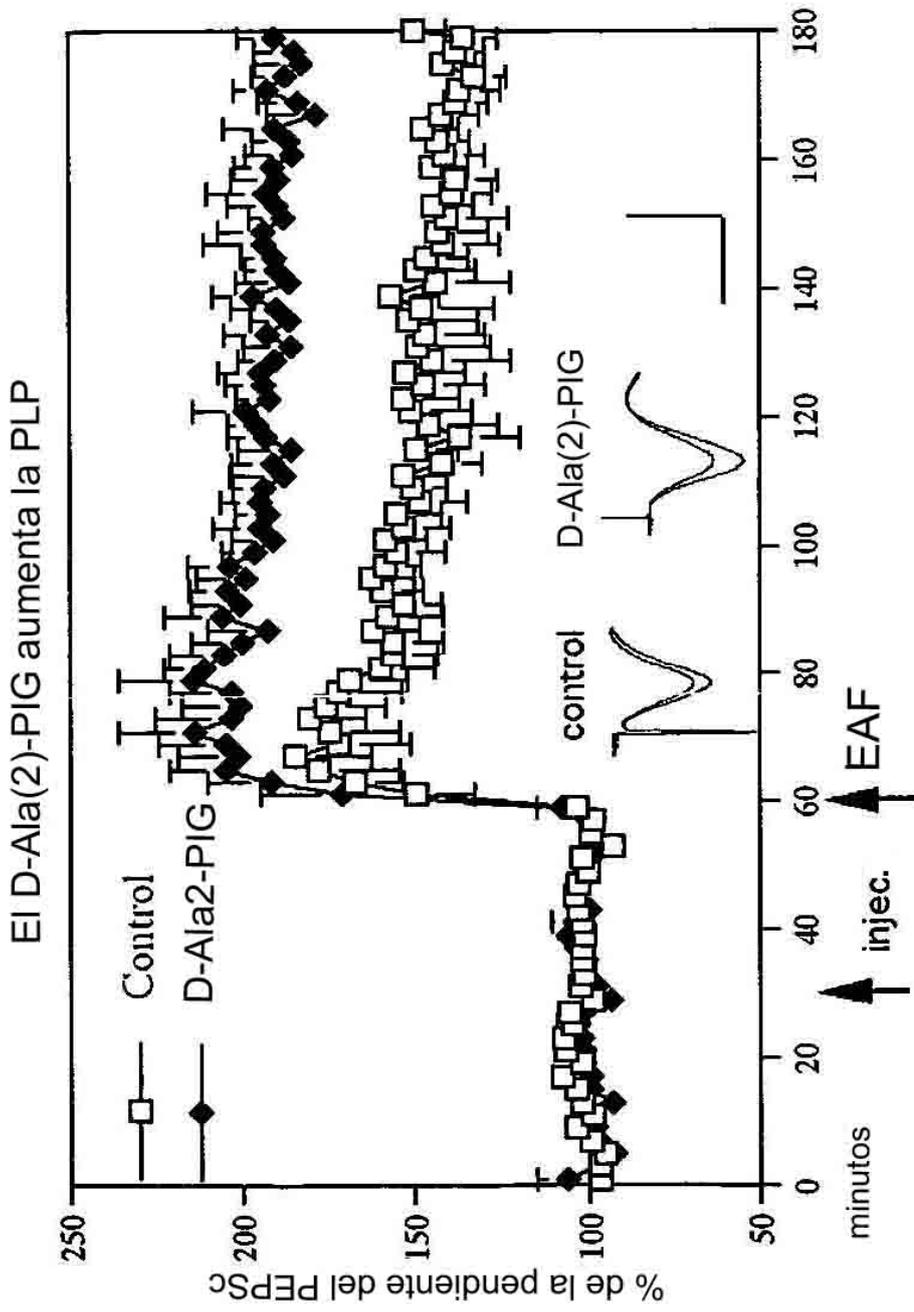


Figura 10