

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 872**

51 Int. Cl.:

A61K 38/18 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2013 PCT/US2013/044342**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13184824**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2013 E 13729224 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2854836**

54 Título: **Mimético del péptido NCAM para su uso en el tratamiento de trastorno de depresión mayor**

30 Prioridad:

05.06.2012 US 201261655970 P

14.03.2013 US 201361785374 P

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

26.06.2018

73 Titular/es:

**THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND
STANFORD JUNIOR UNIVERSITY (100.0%)
1705 El Camino Real
Palo Alto CA 94306-1106, US**

72 Inventor/es:

**AKIL, HUDA;
WATSON, STANLEY y
TURNER, CORTNEY**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 673 872 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

Mimético del péptido NCAM para su uso en el tratamiento de trastorno de depresión mayor

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de EE.UU. N.º 61/655.970, presentada el 5 de junio de 2012, y la solicitud provisional de EE.UU. N.º 61/785.374, presentada el 14 de marzo de 2013.

Antecedentes de la invención

- 10 Los trastornos psiquiátricos incluyen cualquier trastorno o enfermedad mental que interfiera con la forma en la que una persona se comporta, interacciona con otras y/u opera en la vida cotidiana. *The Diagnostic and Statistical Manual (DSM) of Mental Disorders*, publicado por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, clasifica los trastornos psiquiátricos. La versión más reciente, la DSM-5 (quinta edición), enumera las siguientes categorías de
- 15 trastornos mentales: trastornos de adaptación; trastornos de ansiedad; delirio, demencia, amnesia, y otros trastornos cognitivos; trastornos normalmente diagnosticados por primera vez en la lactancia, infancia o adolescencia, tales como trastornos del aprendizaje o trastornos de comunicación; trastornos disociativos; trastornos de la alimentación; trastornos facticios; trastornos del control de impulsos; trastornos mentales debido a una afección médica general; trastornos del estado de ánimo; otras afecciones de importancia clínica; trastornos de la personalidad; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos sexuales y de la identidad de género; trastornos del sueño; trastornos
- 20 somatoformes; y trastornos relacionados con sustancias. Véase, por ejemplo, <http://www.dsm5.org>.

- La causa exacta de la mayoría de los trastornos psiquiátricos no es conocida. Los expertos en las enfermedades mentales creen que los trastornos psiquiátricos normalmente resultan de una combinación de disposiciones genéticas o hereditarias y un evento desencadenante. Los eventos desencadenantes pueden incluir factores
- 25 ambientales, estreses de diversos tipos, e incluso problemas físicos de salud. Los trastornos psiquiátricos son muy comunes en los Estados Unidos. En realidad, un quinto de la población estadounidense padece algún tipo de trastorno mental durante cualquier año dado, según la Asociación Estadounidense de Psiquiatría.

- Se usa ampliamente medicación para tratar una variedad de trastornos psiquiátricos. Por ejemplo, se usan
- 30 antidepresivos para el tratamiento de depresión clínica, además de para ansiedad y otros trastornos. Se usan ansiolíticos para trastornos de ansiedad y problemas relacionados tales como el insomnio. Se usan estabilizadores del estado de ánimo principalmente en trastorno bipolar, dirigiéndose principalmente a la manía en vez de a la depresión. Se usan antipsicóticos para trastornos psicóticos tales como esquizofrenia. Se usan comúnmente
- 35 estimulantes, en particular para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Sin embargo, a pesar de la existencia de una diversidad de medicaciones diferentes, existe una necesidad en la materia de fármacos mejorados (por ejemplo, aparición mejorada de la acción, elevada eficacia, menos acontecimientos adversos, mejor cumplimiento terapéutico, etc.) para tratar trastornos psiquiátricos, particularmente trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, depresión), ansiedad y síntomas de los mismos. La presente invención satisface esta necesidad y también proporciona ventajas relacionadas.

40

Breve resumen

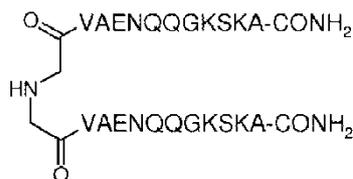
- En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona métodos de tratamiento o alivio de uno o más síntomas de
- 45 depresión y/o ansiedad en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM al sujeto. En algunos otros aspectos, la presente divulgación proporciona métodos de tratamiento de una afección neurológica tal como un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, trastornos del estado de ánimo que incluyen depresión y trastorno bipolar, o ansiedad) en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM al sujeto. La invención se define en las reivindicaciones.

- 50 En el presente documento se desvelan miméticos del péptido NCAM que comprenden compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



- 55 en la que Z es un péptido individualmente seleccionado que comprende la secuencia de aminoácidos QQGKSKA, DVRRGIKKT, o variantes de las mismas; L está seleccionado individualmente del grupo que consiste en sustituyentes lipófilos opcionalmente sustituidos, conectores opcionalmente sustituidos y espaciadores opcionalmente sustituidos; n es un número entero individualmente seleccionado de aproximadamente 1 a 6; m es un número entero individualmente seleccionado de aproximadamente 0 a 6; y q es un número entero individualmente
- 60 seleccionado de aproximadamente 1 a 4.

El mimético del péptido NCAM para su uso en la invención tiene la siguiente estructura:

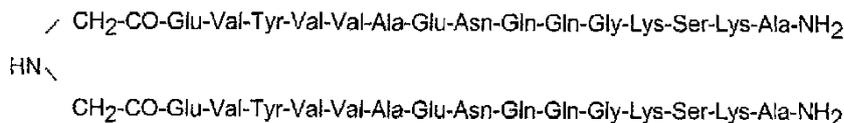


("FGL_s").

En un aspecto de la divulgación, el mimético del péptido NCAM es un monómero y Z consiste en la secuencia de aminoácidos EVYVVAENQQGKSKA ("FGL_m").

5

En otro aspecto de la divulgación, el mimético del péptido NCAM tiene la siguiente estructura:



("FGL_L").

10 En otro aspecto de la divulgación, el mimético del péptido NCAM es un dendrímero que tiene cuatro copias de la secuencia de aminoácidos DVRRGIKKT D acopladas a un esqueleto que contiene tres lisinas ("planexina").

En algunas realizaciones, un mimético del péptido NCAM se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Cualquiera de las formulaciones farmacéuticas de la invención puede administrarse en una dosis única o en dosis divididas (por ejemplo, múltiples subdosis por día). En algunas otras realizaciones, un mimético del péptido NCAM se administra mediante una vía seleccionada del grupo que consiste en por vía oral, por vía nasal, por inhalación, por vía tópica, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía intratecal y por vía intracerebroventricular.

20 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes para un experto en la materia a partir de la siguiente descripción detallada y figuras.

Breve descripción de los dibujos

25 La Figura 1 muestra el efecto de la administración de FGL_m sobre el comportamiento de tipo depresión como se mide por la prueba de nado forzado (FST).

La Figura 2 muestra el efecto de la administración de FGL_L sobre el comportamiento de tipo ansiedad como se mide por el laberinto en cruz elevado (EPM).

30

La Figura 3 muestra el efecto de la administración de FGL_L sobre el comportamiento de tipo depresión como se mide por FST.

La Figura 4 muestra el efecto de la administración de FGL_s sobre el comportamiento de tipo depresión como se mide por FST.

35

La Figura 5 muestra otro ejemplo del efecto de la administración de FGL_s sobre el comportamiento de tipo depresión como se mide por FST.

40 La Figura 6 muestra el efecto de la administración aguda de planexina sobre el comportamiento de tipo ansiedad como se mide por EPM.

La Figura 7 muestra el efecto de la administración crónica de planexina sobre el comportamiento de tipo ansiedad como se mide por EPM.

45

Descripción detallada

I. Introducción

50 La presente invención se basa, en parte, en el sorprendente descubrimiento de que los miméticos del péptido NCAM son útiles para tratar o aliviar uno o más síntomas de depresión y/o ansiedad en un sujeto en necesidad de los mismos, tal como un sujeto que tiene una afección neurológica. En otros aspectos, los miméticos del péptido NCAM descritos en el presente documento también encuentran utilidad en el tratamiento de una afección neurológica tal

como un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, un trastorno del estado de ánimo, por ejemplo, depresión o trastorno bipolar, u otros trastornos psiquiátricos tales como, por ejemplo, ansiedad) en un sujeto en necesidad de los mismos. En aspectos particulares, los miméticos del péptido NCAM tales como, por ejemplo, FGL_m, FGL_L, FGL_s y planexina, tienen ventajosamente la capacidad de modular la depresión (por ejemplo, para producir un efecto antidepresivo) y/o ansiedad (por ejemplo, para producir un efecto ansiolítico) y, por tanto, son útiles para prevenir, tratar y/o aliviar afecciones neurológicas y/o uno o más síntomas de las mismas tales como depresión y/o ansiedad.

II. Definiciones

10 Un "trastorno psiquiátrico" o "trastorno mental" o "enfermedad mental" incluye trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, depresión de todas las formas y/o tipos, trastorno bipolar, etc.), ansiedad, trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos (por ejemplo, esquizofrenia, trastornos de la personalidad), además de otros trastornos mentales tales como trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la infancia, demencia, trastorno autista, trastorno de adaptación, delirio, demencia multiinfarto y trastorno de Tourette como se describen en, por ejemplo, 15 the Diagnostic and Statistical Manual (DSM) of Mental Disorders, quinta edición (DSM-5). Normalmente, tales trastornos tienen un componente genético y/o bioquímico complejo.

Un "trastorno del estado de ánimo", como se usa en el presente documento, incluye perturbación de la sensibilidad, tono o estado emocional experimentado por un individuo durante un amplio periodo de tiempo. Los trastornos del 20 estado de ánimo incluyen, pero no se limitan a, depresión (es decir, trastornos depresivos), trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias, trastornos del estado de ánimo inducidos por el alcohol, trastornos del estado de ánimo inducidos por benzodiazepinas, trastornos del estado de ánimo debidos a afecciones médicas generales, además de muchos otros. Véase, por ejemplo, DSM-5. Hay muchas afecciones médicas generales que pueden desencadenar episodios del estado de ánimo, que incluyen, pero no se limitan a, trastornos 25 neurológicos (por ejemplo, demencias), trastornos metabólicos (por ejemplo, alteraciones de electrolitos), enfermedades gastrointestinales (por ejemplo, cirrosis), enfermedad endocrina (por ejemplo, anomalías tiroideas), enfermedad cardiovascular (por ejemplo, infarto de miocardio), enfermedad pulmonar (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), cáncer, enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide), y similares.

30 El término "depresión" o "trastorno depresivo" incluye un trastorno del estado de ánimo que implica cualquiera de los siguiente síntomas: tristeza persistente, estado de ansiedad, y/o "vacío"; sensaciones de desesperación y/o pesimismo; sensaciones de culpabilidad, inutilidad y/o impotencia; pérdida de interés o placer en hobbies y actividades con las que se disfrutó alguna vez, que incluyen sexo; falta de energía, fatiga y/o estar "ralentizado"; dificultad para concentrarse, recordar y/o tomar decisiones; insomnio, despertarse pronto por la mañana y/o 35 quedarse dormido; pérdida del apetito y/o pérdida de peso, comer en exceso y/o aumento de peso; pensamientos de muerte y/o suicidio; intentos de suicidio; inquietud y/o irritabilidad; síntomas físicos persistentes que no responden al tratamiento, tales como cefaleas, trastornos digestivos y/o dolor crónico; y combinaciones de los mismos. Véase, por ejemplo, DSM-5. Ejemplos no limitantes de trastornos depresivos incluyen trastorno de depresión mayor (TDM), depresión atípica, depresión melancólica, depresión mayor psicótica o depresión psicótica, depresión catatónica, depresión posparto, trastorno afectivo estacional (TAE), depresión crónica (distimia), depresión doble, trastorno 40 depresivo no especificado de otro modo, trastorno depresivo de la personalidad (TDP), depresión breve recurrente (DBR), trastorno depresivo menor (depresión menor), síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, depresión producida por afecciones médicas crónicas (por ejemplo, cáncer, dolor crónico, quimioterapia, estrés crónico), y combinaciones de los mismos. Diversos subtipos de depresión se describen en, por ejemplo, DSM-5. El mimético del péptido NCAM se usa en la invención en métodos de tratamiento o alivio de síntomas del trastorno de 45 depresión mayor (TDM).

"Trastorno bipolar" incluye un trastorno del estado de ánimo caracterizado por alternar periodos de estados de ánimo extremos. Una persona con trastorno bipolar experimenta ciclos del estado de ánimo que normalmente oscilan de estar excesivamente eufórico o irritable (manía) a triste y desesperado (depresión) y entonces de nuevo otra vez, 50 con periodos del estado de ánimo normal entremedias. El diagnóstico del trastorno bipolar se describe en, por ejemplo, DSM-5. Los trastornos bipolares incluyen trastorno bipolar I (manía con o sin depresión mayor), trastorno bipolar II (hipomanía con depresión mayor) y ciclotimia. Véase, por ejemplo, DSM-5. El trastorno bipolar también se conoce como depresión maniaca.

55 "Ansiedad" incluye una afección caracterizada por sensaciones de preocupación, nerviosismo, inquietud y/o tensión, normalmente sobre un evento inminente o algo con un desenlace incierto. Los síntomas de la ansiedad incluyen, sin limitación, miedo, pánico, palpitaciones cardíacas, disnea, fatiga, náuseas, cefaleas (por ejemplo, cefaleas tensionales), taquicardia, debilidad y/o tensión muscular, dolor torácico, dolores estomacales, palidez, sudoración, temblor, dilatación de las pupilas, ataques de pánico, y combinaciones de los mismos. Véase, por ejemplo, DSM-5. 60 En ciertos casos, los métodos de la presente divulgación tratan o alivian uno o más síntomas de la ansiedad. En otros casos, los métodos de la presente divulgación tratan la ansiedad o un trastorno de ansiedad.

65 "Un trastorno psicótico" incluye una afección que afecta a la mente, produciendo al menos alguna pérdida de contacto con la realidad. Los síntomas de un trastorno psicótico incluyen, por ejemplo, alucinaciones, cambio del comportamiento que no se basa en la realidad, trastornos del pensamiento, y similares. Véase, por ejemplo, DSM-5.

Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno del pensamiento, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico inducido por sustancias y trastorno psicótico compartido son ejemplos no limitantes de los trastornos psicóticos.

5 "Esquizofrenia" incluye un trastorno psicótico que implica una negación de la realidad por un individuo. Los síntomas comprenden durante al menos una parte de un mes dos o más los siguientes síntomas: trastornos del pensamiento (solo se requiere un síntoma si un trastorno del pensamiento es raro, tal como ser abducido en una nave espacial del sol); alucinaciones (solo se requiere un síntoma si las alucinaciones son de al menos dos voces hablando entre sí o de una voz que mantiene un comentario permanente en los pensamientos o acciones del paciente); lenguaje desorganizado (por ejemplo, desvaríos frecuentes o incoherencia); comportamiento extremadamente desorganizado o catatónico; o síntomas negativos, es decir, aplanamiento afectivo, alolia o abulia. La esquizofrenia engloba trastornos tales como, por ejemplo, trastornos esquizoafectivos. El diagnóstico de la esquizofrenia se describe en, por ejemplo, DSM-5. Los tipos de esquizofrenia incluyen, por ejemplo, paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual. Véase, por ejemplo, DSM-5.

15 Un "mimético de péptido" o "péptido mimético" o "peptidomimético" incluye un péptido o un fragmento o variante del mismo que imita biológicamente determinantes activos en proteínas tales como, pero no se limitan a, receptores, hormonas, citocinas, sustratos de enzima, virus y otras biomoléculas, y puede antagonizar, estimular y/o modular de otro modo la actividad fisiológica de los ligandos naturales. Véanse, por ejemplo, Fauchere, Adv. Drug Res. 15:29 (1986); Veber y Freidinger, TINS p. 392 (1985); y Evans et al., J. Med. Chem. 30:1229 (1987). En ciertos casos, pueden usarse los miméticos de péptido que son estructuralmente similares a péptidos terapéuticamente útiles para producir un efecto terapéutico o profiláctico equivalente o potenciado. Los miméticos de péptido pueden estar compuestos de aminoácidos naturales, análogos de aminoácidos no naturales, o combinaciones de los mismos. Los miméticos de péptido también pueden incorporar cualquier cantidad de sustituciones conservativas de aminoácidos naturales en tanto que tales sustituciones tampoco alteren sustancialmente su estructura y/o actividad.

30 Como se usa en el presente documento, un "mimético del péptido NCAM" o "péptido mimético de NCAM" o "peptidomimético de NCAM" incluye un péptido o un fragmento o variante del mismo que imita la unión homófila (por ejemplo, NCAM que se une a sí misma) y/o unión heterófila (por ejemplo, NCAM que se une a FGFR, otras moléculas de adhesión, y diversos componentes de la matriz extracelular) de moléculas de adhesión de células neurales (NCAM). En algunos casos, el mimético del péptido NCAM es un antagonista que interfiere con, inhibe o altera la unión homófila y/o unión heterófila. En ciertos otros casos, el mimético del péptido NCAM es un agonista que se une y activa o estimula NCAM o un componente de unión de NCAM (por ejemplo, contra-receptor) tal como FGFR. Véase, por ejemplo, Berezin et al., J. Mol. Neuroscience., 22:33-39 (2004).

35 Los términos "péptido FGL" y "péptido de bucle de FG" incluyen un péptido o un fragmento o variante del mismo que contiene una porción de la secuencia de aminoácidos en el segundo módulo del tipo de fibronectina III (F3) de NCAM (véase, N.º de acceso de GenPept P13591 para la secuencia de aminoácidos de NCAM humana a modo de ejemplo). En aspectos particulares, la secuencia de aminoácidos del péptido FGL se corresponde con una porción del sitio de unión de NCAM a un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tal como FGFR-1. Ejemplos no limitantes de péptidos FGL incluyen FGL_m, FGL_L, FGL_s, y combinaciones de los mismos.

40 Un "agonista" incluye un agente que se une a un polipéptido y estimula, aumenta, activa, facilita, potencia la activación, sensibiliza o regula por incremento la actividad o expresión del polipéptido.

45 Un "antagonista" incluye un agente que se une a un polipéptido e inhibe, bloquea parcial o totalmente la estimulación, disminuye, previene, retarda la activación, inactiva, desensibiliza, o regula por disminución la actividad del polipéptido.

50 "Inhibidores", "activadores" y "moduladores" de la unión o actividad, como se usan en el presente documento, incluyen moléculas inhibitoras, activadoras o moduladoras, respectivamente, identificadas usando ensayos *in vitro* e *in vivo* para la unión o actividad, por ejemplo, ligandos, agonistas, antagonistas, homólogos y miméticos de los mismos. El término "modulador" incluye inhibidores y activadores. Los inhibidores son agentes que, por ejemplo, se unen a un polipéptido e inhiben, bloquean parcial o totalmente la estimulación o actividad enzimática, disminuyen, previenen, retardan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la actividad del polipéptido, por ejemplo, antagonistas. Los activadores son agentes que, por ejemplo, se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan facilitan, potencian la activación o actividad enzimática, sensibilizan o regulan por incremento la actividad de un polipéptido, por ejemplo, agonistas. Los moduladores incluyen ligandos que existen de forma natural y sintéticos, antagonistas, agonistas, moléculas químicas pequeñas y similares.

60 El término "aislado", cuando se aplica a un ácido nucleico o proteína, indica que el ácido nucleico o proteína está esencialmente libre de otros componentes celulares con los que está asociado en el estado natural. Está preferentemente en un estado homogéneo, aunque puede estar en o bien una solución seca o bien acuosa. La pureza y homogeneidad normalmente se determinan usando técnicas de química analítica tales como electroforesis en gel de poliacrilamida o cromatografía líquida de alta resolución. Una proteína que es la especie predominante presente en una preparación está sustancialmente purificada. En particular, se separa un gen aislado de marcos de

lectura abiertos que flanquean el gen y codifican una proteína distinta del gen de interés. El término "purificado" indica que un ácido nucleico o proteína da lugar a esencialmente una banda en un gel electroforético. Particularmente, significa que el ácido nucleico o proteína es al menos el 85 % pura, al menos el 95 % pura, o al menos el 99 % pura.

5 El término "ácido nucleico" o "polinucleótido" incluye desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos y polímeros de los mismos en ya sea forma mono o bicatenaria. A menos que se limite específicamente, el término engloba ácidos nucleicos que contienen análogos conocidos de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia y son metabolizados de un modo similar a los nucleótidos que existen de forma natural. A menos que se indique lo contrario, una secuencia de ácidos nucleicos particular también engloba implícitamente variantes conservativamente modificadas de la misma (por ejemplo, sustituciones de codones degenerados), alelos, ortólogos, SNP y secuencias complementarias, además de la secuencia explícitamente indicada. Específicamente, pueden lograrse sustituciones de codones degenerados generando secuencias en las que la tercera posición de uno o más codones seleccionados (o todos) está sustituida con restos de bases mixtas y/o de desoxiinosina (Batzer et al., *Nucleic Acid Res.* 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608 (1985); y Cassol et al. (1992); Rossolini et al., *Mol. Cell. Probes* 8:91-98 (1994)). El término ácido nucleico se usa indistintamente con gen, ADNc y ARNm codificado por un gen.

20 Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se usan indistintamente en el presente documento para incluir un polímero de restos de aminoácido. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los que uno o más restos de aminoácido es un mimético químico artificial de un aminoácido que existe de forma natural correspondiente, además de a polímeros de aminoácidos que existen de forma natural y polímeros de aminoácidos que no existen de forma natural. Como se usa en el presente documento, los términos engloban cadenas de aminoácidos de cualquier longitud, que incluyen proteínas de longitud completa (es decir, antígenos), en los que los restos de aminoácidos están unidos por enlaces peptídicos covalentes.

30 El término "aminoácido" incluye aminoácidos que existen de forma natural y sintéticos, además de análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos que funcionan de un modo similar a los aminoácidos que existen de forma natural. Los aminoácidos que existen de forma natural son aquellos codificados por el código genético, además de aquellos aminoácidos que son después modificados, por ejemplo, hidroxiprolina, γ -carboxiglutamato y O-fosfoserina. Análogos de aminoácidos incluyen compuestos que tienen la misma estructura química básica que un aminoácido que existe de forma natural, es decir, un carbono α que está unido a un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo amino, y un grupo R, por ejemplo, homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina, metionina metil sulfonio. Tales análogos tienen grupos R modificados (por ejemplo, norleucina) o esqueletos de péptido modificados, pero retienen la misma estructura química básica que un aminoácido que existe de forma natural. "Miméticos de aminoácido" incluyen compuestos químicos que tienen una estructura que es diferente de la estructura química general de un aminoácido, pero que funciona de un modo similar a un aminoácido que existe de forma natural.

40 Los aminoácidos pueden denominarse en el presente documento por tanto los símbolos de tres letras comúnmente conocidos como por los símbolos de una letra recomendados por la IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission. Los nucleótidos, asimismo, pueden denominarse por sus códigos de una letra comúnmente aceptados.

45 "Variantes conservativamente modificadas" se aplica a tanto secuencias de aminoácidos como de ácidos nucleicos. Con respecto a secuencias de ácidos nucleicos particulares, "variantes conservativamente modificadas" incluyen aquellos ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o esencialmente idénticas, o donde el ácido nucleico no codifica una secuencia de aminoácidos, a secuencias esencialmente idénticas. Debido a la degeneración del código genético, un gran número de ácidos nucleicos funcionalmente idénticos codifican cualquier proteína dada. Por ejemplo, los codones GCA, GCC, GCG y GCU codifican todos el aminoácido alanina. Así, en cualquier posición donde una alanina esté especificada por un codón, el codón puede alterarse a cualquiera de los codones correspondientes descritos sin alterar el polipéptido codificado. Tales variaciones de ácidos nucleicos son "variaciones silenciosas", que son una especie de variaciones conservativamente modificadas. Cada secuencia de ácidos nucleicos en el presente documento que codifica un polipéptido también describe cada posible variación silenciosa del ácido nucleico. Un experto reconocerá que cada codón en un ácido nucleico (excepto AUG, que es generalmente el único codón para metionina, y TGG, que es generalmente el único codón para triptófano) puede modificarse para dar una molécula funcionalmente idéntica. Por consiguiente, cada variación silenciosa de un ácido nucleico que codifica un polipéptido está implícita en cada secuencia descrita.

60 En cuanto a las secuencias de aminoácidos, un experto reconocerá que sustituciones, deleciones y/o adiciones individuales a una secuencia de ácidos nucleicos, péptidos, polipéptidos, o de proteínas que altera, añade o delecciona un único aminoácido o un pequeño porcentaje de aminoácidos en la secuencia codificada es una "variante conservativamente modificada" donde la alteración produce la sustitución de un aminoácido con un aminoácido químicamente similar. Tablas de sustituciones conservativas que proporcionan aminoácidos funcionalmente similares son muy conocidas en la técnica. Tales variantes conservativamente modificadas son además de y no excluyen variantes polimórficas, homólogos entre especies y/o alelos.

65 Los ocho siguientes grupos contienen cada uno aminoácidos que son sustituciones conservativas de los otros:

- 1) Alanina (A), Glicina (G);
- 2) Ácido aspártico (D), Ácido glutámico (E);
- 3) Asparagina (N), Glutamina (Q);
- 4) Arginina (R), Lisina (K);
- 5) Isoleucina (I), Leucina (L), Metionina (M), Valina (V);
- 6) Fenilalanina (F), Tirosina (Y), Triptófano (W);
- 7) Serina (S), Treonina (T); y
- 8) Cisteína (C), Metionina (M)

10 (véase, por ejemplo, Creighton, Proteins (1984)).

15 El término "recombinante", cuando se usa con referencia, por ejemplo, a una célula, o ácido nucleico, proteína, o vector, indica que la célula, ácido nucleico, proteína o vector se ha modificado por la introducción de un ácido nucleico heterólogo o proteína o la alteración de un ácido nucleico o proteína nativo, o que la célula deriva de una célula así modificada. Por ejemplo, las células recombinantes expresan genes que no se encuentran dentro de la forma nativa (no recombinante) de la célula o expresan genes nativos que son de otro modo anormalmente expresados, expresados por defecto, o no se expresan en absoluto.

20 El término "heterólogo", cuando se usa con referencia a porciones de un ácido nucleico, indica que el ácido nucleico comprende dos o más subsecuencias que no se encuentran en la misma relación entre sí en la naturaleza. Por ejemplo, el ácido nucleico normalmente se produce recombinantemente, teniendo dos o más secuencias de genes no relacionados dispuestas para producir un nuevo ácido nucleico funcional, por ejemplo, un promotor de una fuente y una región codificante de otra fuente. Similarmente, una proteína heteróloga indica que la proteína comprende dos o más subsecuencias que no se encuentran en la misma relación entre sí en la naturaleza (por ejemplo, una proteína de fusión).

30 Un "vector de expresión" incluye una construcción de ácidos nucleicos, generada recombinante o sintéticamente, con una serie de elementos de ácido nucleico especificados que permiten la transcripción de un ácido nucleico particular en una célula hospedadora. El vector de expresión puede ser parte de un plásmido, virus o fragmento de ácido nucleico. Normalmente, el vector de expresión incluye un ácido nucleico que va a transcribirse operativamente unido a un promotor.

35 Uno que está "predispuesto para un trastorno psiquiátrico o mental", como se usa en el presente documento, significa una persona que tiene una inclinación o una probabilidad más alta de desarrollar un trastorno psiquiátrico o mental cuando se compara con una persona promedio en la población general.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad o magnitud eficaz, a dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico o profiláctico deseado.

40 III. Descripción detallada

45 En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona métodos de tratamiento o alivio de uno o más síntomas de depresión y/o ansiedad en un sujeto (en necesidad de los mismos) que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM al sujeto.

50 Ejemplos no limitantes de síntomas de la depresión que pueden tratarse según la presente invención incluyen tristeza persistente, estado de ansiedad, y/o "vacío"; sensaciones de desesperación y/o pesimismo; sensaciones de culpabilidad, inutilidad y/o impotencia; pérdida de interés o placer en hobbies y actividades con las que se disfrutó alguna vez, que incluyen sexo; falta de energía, fatiga y/o estar "ralentizado"; dificultad para concentrarse, recordar y/o tomar decisiones; insomnio, despertarse pronto por la mañana y/o quedarse dormido; pérdida del apetito y/o pérdida de peso, comer en exceso y/o aumento de peso; pensamientos de muerte y/o suicidio; intentos de suicidio; inquietud y/o irritabilidad; síntomas físicos persistentes que no responden al tratamiento, tales como cefaleas, trastornos digestivos y/o dolor crónico; y combinaciones de los mismos. En realizaciones particulares, la presencia, gravedad, frecuencia y/o duración de estos síntomas varían individualmente. En algunas realizaciones, un sujeto puede tener al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco de estos síntomas.

60 Ejemplos no limitantes de síntomas de la ansiedad que pueden tratarse según la presente divulgación incluyen miedo, pánico, palpitaciones cardíacas, disnea, fatiga, náuseas, cefaleas (por ejemplo, cefaleas tensionales), taquicardia, debilidad y/o tensión muscular, dolor torácico, dolores estomacales, palidez, sudoración, temblor, dilatación de las pupilas, ataques de pánico, y combinaciones de los mismos. En aspectos particulares de la divulgación, la presencia, gravedad, frecuencia y/o duración de estos síntomas varían individualmente. En algunos aspectos, un sujeto puede tener al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco de estos síntomas.

65 En ciertos aspectos, los síntomas de la depresión y/o ansiedad están asociados a una afección neurológica tal como un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, un trastorno del estado de ánimo tal como depresión, o ansiedad). En algunos

aspectos, un sujeto puede tener al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos quince, al menos veinte, o más síntomas de depresión, ansiedad, o combinaciones de los mismos.

5 En aspectos particulares, los síntomas de la depresión y/o ansiedad se observan en o se asocian a una afección neurológica tal como, por ejemplo, un trastorno psiquiátrico, un trastorno del aprendizaje, trastorno autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, síndrome de Tourette, fobia, trastorno por estrés postraumático, demencia, demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, espasticidad, mioclono, espasmo muscular, trastorno por abuso de sustancias, incontinencia urinaria, dolor tal como dolor crónico, y combinaciones de los mismos.

10 En ciertos aspectos, los síntomas de la depresión y/o ansiedad se observan en o se asocian a un trastorno psiquiátrico que incluye, pero no se limita a, un trastorno del estado de ánimo (por ejemplo, depresión, trastorno bipolar), ansiedad, un trastorno de ansiedad, un trastorno psicótico, otras afecciones relacionadas, y combinaciones de los mismos.

15 Ejemplos no limitantes de trastornos del estado de ánimo en los que pueden tratarse uno o más síntomas de depresión y/o ansiedad según los métodos descritos en el presente documento incluyen depresión (es decir, trastornos depresivos), trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias, trastornos del estado de ánimo inducidos por el alcohol, trastornos del estado de ánimo inducidos por benzodiazepinas, trastornos del estado de ánimo debidos a afecciones médicas generales, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de diversas formas de depresión incluyen, sin limitación, trastorno de depresión mayor (TDM), depresión atípica, depresión melancólica, depresión psicótica, depresión catatónica, depresión posparto, trastorno afectivo estacional (TAE), depresión crónica (distimia), depresión doble, trastorno depresivo no especificado de otro modo, trastorno depresivo de la personalidad (TDP), depresión breve recurrente (DBR), trastorno depresivo menor (depresión menor), síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, depresión producida por afecciones médicas crónicas (por ejemplo, cáncer, dolor crónico, quimioterapia, estrés crónico, y similares), y combinaciones de los mismos.

20 25 30 Ejemplos no limitantes de trastornos de ansiedad en los que pueden tratarse uno o más síntomas de depresión y/o ansiedad según los métodos descritos en el presente documento incluyen trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de angustia, agorafobia, trastorno por estrés postraumático (TEPT), trastorno de ansiedad social, y combinaciones de los mismos.

35 40 45 Ejemplos no limitantes de trastornos psicóticos en los que pueden tratarse uno o más síntomas de depresión y/o ansiedad según los métodos descritos en el presente documento incluyen esquizofrenia y todas las formas de la misma (por ejemplo, catatónica, subcrónica, crónica, con exacerbación aguda, en remisión, no especificada, desorganizada, paranoide, residual y/o indiferenciada), trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastornos de la personalidad (por ejemplo, paranoide, esquizoide, esquizotípico, antisocial, fronterizo, etc.), psicosis (por ejemplo, psicosis paranoide, psicosis catatónica, psicosis delirante, etc.), un trastorno psicótico inducido por sustancias, y combinaciones de los mismos.

45 En ciertos casos, el sujeto ha sido diagnosticado con uno o más síntomas de depresión y/o ansiedad. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

50 También se describen métodos de tratamiento de una afección neurológica tal como un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, un trastorno del estado de ánimo tal como depresión, o ansiedad) en un sujeto (en necesidad de los mismos) que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM al sujeto.

55 Ejemplos no limitantes de afecciones neurológicas que pueden tratarse según los métodos desvelados incluyen un trastorno psiquiátrico, un trastorno del aprendizaje, trastorno autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, síndrome de Tourette, fobia, trastorno por estrés postraumático, demencia, demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, espasticidad, mioclono, espasmo muscular, trastorno por abuso de sustancias, incontinencia urinaria, dolor tal como dolor crónico, y combinaciones de los mismos.

60 En aspectos particulares de la divulgación, el trastorno psiquiátrico comprende un trastorno del estado de ánimo (por ejemplo, depresión, trastorno bipolar), ansiedad, un trastorno de ansiedad, un trastorno psicótico, otras afecciones relacionadas, y combinaciones de los mismos.

65 Ejemplos no limitantes de trastornos del estado de ánimo que pueden tratarse según la presente divulgación incluyen depresión (es decir, trastornos depresivos), trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias, trastornos del estado de ánimo inducidos por el alcohol, trastornos del estado de ánimo inducidos por benzodiazepinas, trastornos del estado de ánimo debidos a afecciones médicas generales, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de diversas formas de depresión incluyen, sin limitación, trastorno de depresión mayor (TDM),

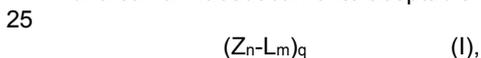
depresión atípica, depresión melancólica, depresión psicótica, depresión catatónica, depresión posparto, trastorno afectivo estacional (TAE), depresión crónica (distimia), depresión doble, trastorno depresivo no especificado de otro modo, trastorno depresivo de la personalidad (TDP), depresión breve recurrente (DBR), trastorno depresivo menor (depresión menor), síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, depresión producida por afecciones médicas crónicas (por ejemplo, cáncer, dolor crónico, quimioterapia, estrés crónico, y similares), y combinaciones de los mismos.

Ejemplos no limitantes de trastornos de ansiedad que pueden tratarse según la presente divulgación incluyen trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de angustia, agorafobia, trastorno por estrés postraumático (TEPT), trastorno de ansiedad social, y combinaciones de los mismos.

Ejemplos no limitantes de trastornos psicóticos que pueden tratarse según la presente divulgación incluyen esquizofrenia y todas las formas de la misma (por ejemplo, catatónica, subcrónica, crónica, con exacerbación aguda, en remisión, no especificada, desorganizada, paranoide, residual y/o indiferenciada), trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastornos de la personalidad (por ejemplo, paranoide, esquizoide, esquizotípico, antisocial, fronterizo, etc.), psicosis (por ejemplo, psicosis paranoide, psicosis catatónica, psicosis delirante, etc.), un trastorno psicótico inducido por sustancias, y combinaciones de los mismos.

En ciertos casos, el sujeto ha sido diagnosticado con una afección neurológica tal como un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, un trastorno del estado de ánimo tal como depresión, o ansiedad). En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

En el presente documento se describen miméticos del péptido NCAM que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



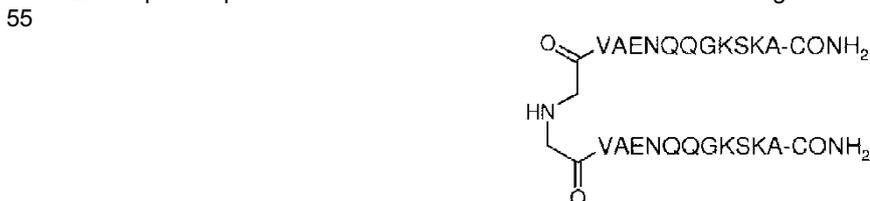
en la que Z es un péptido individualmente seleccionado que comprende la secuencia de aminoácidos QQGKSKA, DVRRGIKKTD, o variantes de las mismas; L está seleccionado individualmente del grupo que consiste en sustituyentes lipófilos opcionalmente sustituidos, conectores opcionalmente sustituidos y espaciadores opcionalmente sustituidos; n es un número entero individualmente seleccionado de aproximadamente 1 a 6; m es un número entero individualmente seleccionado de aproximadamente 0 a 6; y q es un número entero individualmente seleccionado de aproximadamente 1 a 4.

En algunos casos, Z comprende independientemente al menos aproximadamente 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 restos de aminoácidos. En ciertos casos, el compuesto es un monómero. En ciertos otros casos, el compuesto es un multímero. Ejemplos de compuestos multiméricos incluyen, pero no se limitan a, un dímero, un tetrámero y un dendrímero. En los compuestos multiméricos, Z puede ser el mismo péptido o Z puede comprender diferentes péptidos.

En ciertos aspectos de la divulgación, Z está seleccionado independientemente del grupo que consiste en VAENQQGKSKA, EYVVAENQQGKSKA, y variantes de los mismos.

En algunos aspectos de la divulgación, el compuesto es un monómero o un dímero y Z comprende o consiste independientemente en la secuencia de aminoácidos QQGKSKA y opcionalmente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 aminoácidos flanqueantes y contiguos de la secuencia de aminoácidos VYVVAEN en el extremo N de la misma (por ejemplo, NQQGKSKA, ENQQGKSKA, AENQQGKSKA, VAENQQGKSKA, VVAENQQGKSKA, YVVAENQQGKSKA, VYVVAENQQGKSKA), y opcionalmente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más aminoácidos flanqueantes y contiguos en el extremo C de la misma de un polipéptido NCAM, o variantes de la misma (por ejemplo, secuencias de aminoácidos que tienen al menos aproximadamente el 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o mayor identidad con la misma). En algunos casos, el compuesto es un dímero y cada Z consiste en la secuencia de aminoácidos VAENQQGKSKA.

El compuesto para su uso en el método de la invención tiene la siguiente estructura:



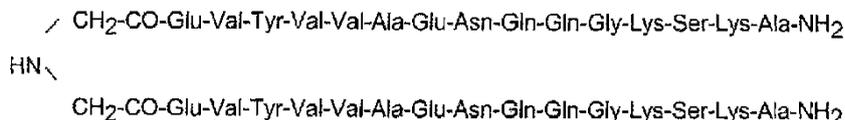
(“FGL_s”).

En ciertos aspectos, el compuesto es un monómero y Z comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos

EYVVVAENQQGKSKA. En otros aspectos, el compuesto es un dímero y cada uno Z comprende o consiste independientemente en EYVVVAENQQGKSKA.

- 5 En un aspecto, el compuesto es un monómero y Z consiste en la secuencia de aminoácidos EYVVVAENQQGKSKA ("FGL_m"). En otro aspecto, el compuesto es un dímero y cada uno Z consiste en la secuencia de aminoácidos EYVVVAENQQGKSKA.

En un aspecto particular, el compuesto tiene la siguiente estructura:



- 10 ("FGL_L").

En otro aspecto particular, el compuesto es un dendrímero que tiene cuatro copias de la secuencia de aminoácidos DVRRGIKKT D acoplada a un esqueleto que contiene tres lisinas ("planexina").

- 15 En algunas realizaciones, un mimético del péptido NCAM se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, un mimético del péptido NCAM se administra mediante una vía seleccionada de por vía oral, por vía nasal, por inhalación, por vía tópica, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía intratecal y por vía intracerebroventricular.

- 20 En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM comprende una dosis de aproximadamente 0,5, 1, 2, 5, 10, 20, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 750, 800 o 900 mg, o aproximadamente 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 o 10 gramos (g) del péptido, por ejemplo, por día. En ciertas otras realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM comprende una dosis de entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 1.000 mg/kg, aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 1.000 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1.000 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 300 mg/kg, aproximadamente 400 mg/kg, aproximadamente 500 mg/kg, aproximadamente 600 mg/kg, aproximadamente 700 mg/kg, aproximadamente 800 mg/kg, aproximadamente 900 mg/kg, o aproximadamente 1.000 mg/kg del péptido, por ejemplo, por día. La dosis deseada puede ser convenientemente administrada en una dosis única, o como dosis múltiples administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día.

- 35 En realizaciones particulares, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM se administra de forma aguda, por ejemplo, como una dosis única o como dosis múltiples durante un corto periodo de tiempo (por ejemplo, durante un periodo inferior a aproximadamente 24 horas), a un sujeto. En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas se administran de forma aguda por vía intravenosa, por vía intranasal, por vía oral, por inhalación, o por vía subcutánea como una dosis única o como dosis múltiples durante un corto periodo de tiempo. Ejemplos no limitantes de dosis para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido se han descrito anteriormente.

- 45 En realizaciones particulares, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM se administra crónicamente, por ejemplo, como dosis repetidas que abarcan horas (por ejemplo, cada 24, 48 o 72 horas), días, semanas, meses, o años, a un sujeto. Como ejemplos no limitantes, las composiciones farmacéuticas que comprenden los péptidos descritos en el presente documento pueden administrarse al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más veces al día durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días a la semana durante un periodo de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más semanas o meses. En ciertos casos, puede introducirse un periodo de descanso que oscila de algunos días (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más días) a algunas semanas (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más semanas) para mejorar la tolerabilidad y/o eficacia del tratamiento. En una realización a modo de ejemplo, las composiciones farmacéuticas se administran una vez al día, tres veces a la semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes) durante 2 semanas. En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas se administran crónicamente por vía intravenosa, por vía intranasal, por vía oral, por inhalación, o por vía subcutánea como dosis repetidas. Ejemplos no limitantes de dosis para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido se han descrito anteriormente.

- 60 En ciertos aspectos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM comprende una cantidad que es suficiente para reducir el comportamiento de tipo ansiedad (efecto ansiolítico) en un sujeto para tratar una afección neurológica tal como un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, un trastorno del estado de ánimo tal como depresión, o ansiedad) y/o para tratar uno o más síntomas de la depresión y/o ansiedad. En ciertos otros

aspectos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM comprende una cantidad que es suficiente para reducir la depresión (efecto antidepresivo) en un sujeto para tratar una afección neurológica tal como un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, un trastorno del estado de ánimo tal como depresión, o ansiedad) y/o para tratar uno o más síntomas de la depresión y/o ansiedad. En ciertos aspectos, la gravedad de la ansiedad o depresión se reduce (por ejemplo, una reducción en el número y/o la gravedad de uno o más síntomas) en el sujeto después de la administración del mimético del péptido NCAM con respecto a (o en comparación con) la gravedad de la ansiedad o depresión en el sujeto antes de la administración del mimético del péptido NCAM.

En ciertos aspectos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM comprende una cantidad que es suficiente para aumentar el comportamiento de tipo ansiedad (efecto ansiogénico) en un sujeto (por ejemplo, para tratar un trastorno de la personalidad tal como un trastorno de la personalidad antisocial o para reducir el comportamiento de tomar riesgos). En otros aspectos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM comprende una cantidad que es suficiente para aumentar el comportamiento de tipo depresión en el sujeto (por ejemplo, para tratar un trastorno de la personalidad tal como un trastorno de la personalidad antisocial o para reducir el comportamiento de tomar riesgos). En aspectos particulares, la gravedad de la ansiedad o depresión aumenta (por ejemplo, una elevación en el número y/o la gravedad de uno o más síntomas) en el sujeto después de la administración del mimético del péptido NCAM con respecto a (o en comparación con) la gravedad de la ansiedad o depresión en el sujeto antes de la administración del mimético del péptido NCAM.

En algunos casos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM comprende una cantidad que es suficiente para aliviar o aliviar sustancialmente un sujeto de al menos un síntoma de depresión o ansiedad durante aproximadamente 2 semanas o menos, aproximadamente 1 semana o menos, aproximadamente 1 día o menos, aproximadamente 1 hora o menos, aproximadamente 30 minutos o menos, o aproximadamente 15 minutos o menos después de la administración. En otros casos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM comprende una cantidad que es suficiente para aliviar o aliviar sustancialmente un sujeto de al menos un síntoma de depresión o ansiedad durante aproximadamente 15 minutos o más, aproximadamente 30 minutos o más, aproximadamente 1 hora o más, aproximadamente 1 día o más, aproximadamente 1 semana o más, o aproximadamente 2 semanas o más después de la administración.

En algunos casos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM comprende una cantidad que es suficiente para aliviar o aliviar sustancialmente un sujeto de al menos un síntoma de depresión o ansiedad sustancialmente pronto después de la (primera) administración del mimético del péptido NCAM, por ejemplo, en comparación con el mismo sujeto administrado con un compuesto antidepresivo o ansiolítico diferente. En ciertas realizaciones, el sujeto se alivia sustancialmente de uno o más síntomas de depresión o ansiedad en el plazo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 21 días, aproximadamente 1 día a aproximadamente 14 días, aproximadamente 1 día a aproximadamente 7 días, aproximadamente 12 horas a aproximadamente 1 día, o aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas después de la administración de un mimético del péptido NCAM.

En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM comprende una cantidad que es suficiente para producir un efecto antidepresivo sin esencialmente ningún efecto secundario disociativo. En otras realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM comprende una cantidad que es suficiente para producir un efecto antidepresivo esencialmente sin sedación. En otras realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un mimético del péptido NCAM comprende una cantidad que no tiene potencial de abuso (por ejemplo, puede no ser generador de dependencia).

En ciertos casos, un mimético del péptido NCAM usado en la presente invención proporciona penetración de la barrera hematoencefálica (BBB) mejorada y es capaz de cruzar fácilmente la BBB. En otros casos, un mimético del péptido NCAM usado en la presente invención proporciona potencia *in vivo* mejorada y/o concentración del nivel cerebral, por ejemplo, con respecto a los niveles en plasma. En ciertos otros casos, un mimético del péptido NCAM usado en la presente invención tiene un amplio índice terapéutico, proporciona un alto índice terapéutico, o combinaciones de los mismos.

IV. Péptidos

En algunos aspectos, los péptidos de la divulgación (por ejemplo, miméticos del péptido NCAM) comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que Z es un péptido individualmente seleccionado que comprende la secuencia de aminoácidos QQGKSKA, DVRRGIKKT, o variantes de las mismas (por ejemplo, secuencias de aminoácidos que tienen al menos aproximadamente el 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o el 95 % de identidad); L está seleccionado individualmente del grupo que consiste en sustituyentes lipófilos opcionalmente sustituidos, conectores opcionalmente sustituidos y espaciadores opcionalmente sustituidos; n es un número entero individualmente seleccionado de aproximadamente 1 a 6 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6); m es un número entero individualmente

seleccionado de aproximadamente 0 a 6 (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6); y q es un número entero individualmente seleccionado de aproximadamente 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4).

5 Cada péptido (Z) en el compuesto de fórmula I puede comprender independientemente aproximadamente 7-160, 7-150, 7-140, 7-130, 7-120, 7-110, 7-100, 7-90, 7-80, 7-70, 7-60, 7-50, 7-40, 7-30, 7-20, 7-15 o 7-10 restos de aminoácidos. En algunos aspectos, cada péptido (Z) comprende independientemente aproximadamente 10-100, 10-90, 10-80, 10-70, 10-60, 10-50, 10-40, 10-30, 10-25, 10-20 o 10-15 restos de aminoácidos. En otros aspectos, cada péptido (Z) comprende independientemente al menos aproximadamente 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 restos de aminoácidos. En ciertos aspectos, Z comprende la secuencia de aminoácidos
10 QQGKSKA, DVRRGIKKT D, o variantes de las mismas, además de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o más aminoácidos flanqueantes y contiguos de un polipéptido NCAM (véase, N.º de acceso de GenPept P13591 para una secuencia de aminoácidos de NCAM humana a modo de ejemplo).

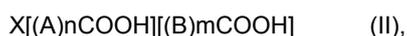
15 En aspectos particulares, cada péptido (Z) comprende independientemente la secuencia de aminoácidos VAENQQGKSKA, EYVVAENQQGKSKA, o variantes de las mismas (por ejemplo, secuencias de aminoácidos que tienen al menos aproximadamente el 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o el 95 % de identidad). En ciertos aspectos, cada péptido (Z) comprende independientemente la secuencia de aminoácidos VAENQQGKSKA, EYVVAENQQGKSKA, o variantes de las mismas, además de al menos aproximadamente 1, 2,
20 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más aminoácidos flanqueantes y contiguos de un polipéptido NCAM (véase, N.º de acceso de GenPept P13591 para una secuencia de aminoácidos de NCAM humana a modo de ejemplo). En algunos casos, todos de los péptidos (Z) comprenden la secuencia de aminoácidos idéntica.

25 Cada péptido (Z) puede conectarse a otra secuencia de péptidos por un enlace químico en una proteína de fusión o las secuencias de aminoácidos pueden conectarse entre sí mediante un grupo conector. En algunos aspectos, una secuencia de péptidos puede formularse como un oligómero (multímero) de monómeros, en los que cada monómero comprende una secuencia de péptidos como se ha definido anteriormente. En aspectos particulares, péptidos multiméricos, tales como dendrímeros, pueden formar determinantes conformacionales o agrupaciones debido a la presencia de múltiples monómeros de péptido flexibles. En un aspecto, el compuesto es un dímero. En otro aspecto,
30 el compuesto es un trímero o un tetrámero. En un aspecto, el compuesto es un dendrímero, tal como cuatro péptidos unidos a un esqueleto de lisina, o acoplado a un vehículo de polímero, por ejemplo un vehículo de proteína, tal como BSA. Polimerización tal como secuencias repetitivas o unión a diversos vehículos son muy conocidos en la técnica, por ejemplo, esqueletos de lisina, tales como dendrímeros de lisina que llevan 4 péptidos, 8 péptidos, 16 péptidos, o
35 32 péptidos. Otros vehículos pueden ser dendrímeros lipófilos, o vehículos de tipo micela formados por derivados lipófilos, o conjugados de polímero de cadenas de carbono en brote estelar (de tipo estrella).

En ciertos casos, un compuesto multimérico puede ser un polímero que comprende dos o más secuencias de péptidos idénticas o diferentes. Por ejemplo, el compuesto para su uso en el método de la invención comprende dos
40 secuencias de aminoácidos idénticas. También se desvelan compuestos que comprenden cuatro copias idénticas de una secuencia de aminoácidos. En otros aspectos, el compuesto puede comprender dos o más secuencias de aminoácidos diferentes.

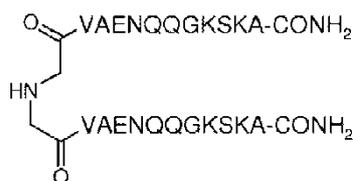
Ejemplos no limitantes de secuencias de péptidos adicionales (Z) adecuadas para su uso en la presente divulgación incluyen aquellas secuencias de aminoácidos descritas en las publicaciones de patente PCT N.º WO 2009/068042,
45 WO 2008/022645, WO 2007/045243, WO 2005/014623, WO 2005/030804, WO 2005/123759, WO 2004/056865, WO 03/016351, WO 03/020749 y WO 02/47719.

En ciertos aspectos, las secuencias de péptidos en los compuestos multiméricos de la divulgación están conectadas
50 entre sí mediante un conector de fórmula II:



en la que n y m independientemente son un número entero de aproximadamente 1 a 20; X está seleccionado del
55 grupo que consiste en HN, H₂N(CR₂)pCR, RHN(CR₂)pCR, HO(CR₂)pCR, HS(CR₂)pCR, halógeno-(CR₂)pCR, HOOC(CR₂)pCR, ROOC(CR₂)pCR, HCO(CR₂)pCR, RCO(CR₂)pCR, [HOOC(A)_n][HOOC(B)_m]CR(CR₂)pCR, H₂N(CR₂)p, RHN(CR₂)p, HO(CR₂)p, HS(CR₂)p, halógeno-(CR₂)p, HOOC(CR₂)p, ROOC(CR₂)p, HCO(CR₂)p, RCO(CR₂)p y [HOOC(A)_n][HOOC(B)_m](CR₂)p; p es 0 o número entero de aproximadamente 1 a 20; y A y B independientemente son un alquilo C₁₋₁₀ sustituido o sin sustituir, un alqueno C₂₋₁₀ sustituido o sin sustituir, un resto
60 cíclico sustituido o sin sustituir, un resto heterocíclico sustituido o sin sustituir, un resto aromático sustituido o sin sustituir, o A y B juntos forman un resto cíclico sustituido o sin sustituir, resto heterocíclico sustituido o sin sustituir, o resto aromático sustituido o sin sustituir.

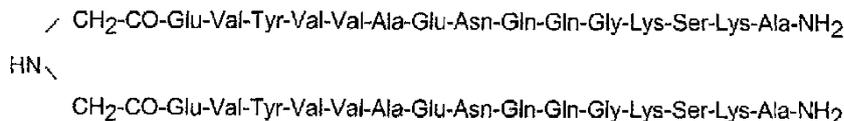
El péptido para su uso en la invención (por ejemplo, mimético del péptido NCAM) es un compuesto dimérico que
65 tiene la siguiente estructura:



("FGL_s").

En otro aspecto particular, el péptido de la divulgación (por ejemplo, mimético del péptido NCAM) es un compuesto monomérico que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos EVYVVAENQQGKSKA ("FGL_m").

5 En otro aspecto particular, el péptido de la divulgación (por ejemplo, mimético del péptido NCAM) es un compuesto dimérico que tiene la siguiente estructura:



("FGL_L").

10 En otro aspecto particular, el péptido de la divulgación (por ejemplo, mimético del péptido NCAM) es un compuesto de dendrímero tetramérico que tiene cuatro copias de la secuencia de aminoácidos DVRRGIKKTD acoplada a un esqueleto que contiene tres lisinas ("planexina"). Véanse, por ejemplo, Kraev et al., 2011, PLoS ONE, 6(8):e23433; y Køhler et al., 2010, J Neurosci Res., Aug 1;88(10):2165-76.

15 V. Preparación de péptidos para su uso en la invención

En algunas realizaciones, los péptidos para su uso en la invención (por ejemplo, miméticos del péptido NCAM) se producen por el uso de tecnologías de ADN recombinante.

20 En ciertos casos, la presente invención se basa en técnicas rutinarias en el campo de la genética recombinante. Textos básicos que desvelan los métodos generales de uso en la presente invención incluyen Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3^a ed. 2001); Kriegler, Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual (1990); y Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al., eds., 1994).

25 La secuencia de ADN que codifica un péptido o la proteína de longitud completa correspondiente de la que se origina el péptido puede prepararse sintéticamente por métodos convencionales establecidos, por ejemplo, el método de fosfoamidina descrito por Beaucage y Caruthers, 1981, Tetrahedron Lett. 22:1859-1869, o el método descrito por Matthes et al., 1984, EMBO J. 3:801-805. Según el método de fosfoamidina, se sintetizan oligonucleótidos, por ejemplo, en un sintetizador de ADN automático, se purifican, se hibridan, se ligan y se clonan en vectores adecuados.

30 La secuencia de ADN que codifica un péptido también puede prepararse por fragmentación de las secuencias de ADN que codifican la proteína de longitud completa correspondiente del origen de péptido, usando DNasa I según un protocolo estándar (por ejemplo, Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3^a ed. 2001)). El ADN que codifica las proteínas de longitud completa puede alternativamente fragmentarse usando endonucleasas de restricción específicas. Los fragmentos de ADN pueden entonces purificarse adicionalmente usando procedimientos estándar descritos en, por ejemplo, Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3^a ed. 2001).

35 La secuencia de ADN que codifica una proteína de longitud completa también puede ser de origen genómico o de ADNc, por ejemplo, obtenida preparando una biblioteca genómica o de ADNc y buscando secuencias de ADN que codifican toda o parte de la proteína de longitud completa por hibridación usando sondas de oligonucleótidos sintéticas según técnicas convencionales (por ejemplo, Sambrook et al., arriba). La secuencia de ADN también puede prepararse por la reacción en cadena de la polimerasa usando cebadores específicos, por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. N.º 4.683.202 y Saiki et al., 1988, Science 239:487-491.

40 En ciertas realizaciones, la secuencia de ADN se inserta entonces en un vector de expresión recombinante, que puede ser cualquier vector, que puede convenientemente someterse a procedimientos de ADN recombinante. La elección del vector puede depender de la célula hospedadora en la que va a introducirse. Así, el vector puede ser un vector autónomamente replicante, por ejemplo, un vector que existe como una entidad extracromosómica, cuya replicación es independiente de la replicación cromosómica, por ejemplo, un plásmido. Alternativamente, el vector puede ser uno que, cuando se introduce en una célula hospedadora, se integra en el genoma de la célula hospedadora y se replica junto con el (los) cromosoma(s) en los que se ha integrado.

En el vector, la secuencia de ADN que codifica un péptido o una proteína de longitud completa debe estar conectada operativamente a una secuencia de promotor adecuada. El promotor puede ser cualquier secuencia de ADN que muestre actividad transcripcional en la célula hospedadora de elección y puede derivar de genes que codifican proteínas ya sea homólogas u heterólogas a la célula hospedadora. Ejemplos no limitantes de promotores adecuados para dirigir la transcripción de la secuencia de ADN codificante en células de mamífero incluyen el promotor de SV 40 (Subramani et al., 1981, Mol. Cell Biol. 1:854-864), el promotor de MT-1 (gen de metalotioneína) (Palmiter et al., 1983, Science 222: 809-814) y el promotor tardío principal del adenovirus 2. Un promotor adecuado para su uso en células de insecto es el promotor de la poliedrina (Vasuvedan et al., 1992, FEBS Lett. 311:7-11). Promotores adecuados para su uso en células hospedadoras de levadura incluyen promotores de genes glicolíticos de levadura (Hitzeman et al., 1980, J. Biol. Chem. 255:12073-12080; Alber y Kawasaki, 1982, J. Mol. Appl. Gen. 1: 419-434) y genes de alcohol deshidrogenasa (Young et al., 1982, en Genetic Engineering of Microorganisms for Chemicals, Hollaender et al, eds., Plenum Press, New York), y los promotores de TPI1 (patente de EE.UU. N.º 4.599.311) o ADH2-4c (Russell et al., 1983, Nature 304:652-654). Promotores adecuados para su uso en células hospedadoras de hongo filamentoso incluyen, pero no se limitan a, el promotor de ADH3 (McKnight et al., 1985, EMBO J. 4:2093-2099) y el promotor de tpiA.

La secuencia de ADN codificante también puede estar conectada operativamente a un terminador adecuado, tal como el terminador de la hormona de crecimiento humana (Palmiter et al., arriba) o (para hospedadores fúngicos) los promotores de TPI1 (Alber y Kawasaki, arriba) o ADH3 (McKnight et al., arriba). El vector puede comprender además elementos tales como señales de poliadenilación (por ejemplo, de SV 40 o la región Elb del adenovirus 5), secuencias potenciadoras transcripcionales (por ejemplo, el potenciador de SV 40) y secuencias potenciadoras traduccionales (por ejemplo, aquellas que codifican ARN de adenovirus VA).

El vector de expresión recombinante puede comprender además una secuencia de ADN que permite que el vector se replique en la célula hospedadora en cuestión. Un ejemplo de una secuencia tal (cuando la célula hospedadora es una célula de mamífero) incluye el origen de replicación de SV 40. El vector también puede comprender un marcador de selección, por ejemplo, un gen cuyo producto complementa un defecto en la célula hospedadora, tal como el gen que codifica dihidrofolato reductasa (DHFR) o uno que confiere resistencia a un fármaco, por ejemplo, neomicina, hidromicina o metotrexato.

Los procedimientos usados para unir las secuencias de ADN que codifican los péptidos o proteínas de longitud completa, el promotor y el terminador, respectivamente, y para insertarlas en vectores adecuados que contienen la información necesaria para la replicación, son muy conocidos para expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Sambrook et al., arriba).

Para obtener péptidos recombinantes, las secuencias de ADN codificantes pueden fusionarse con una segunda secuencia codificante de péptidos y una secuencia codificante de sitios de escisión de proteasas, proporcionando una construcción de ADN que codifica la proteína de fusión, en los que la secuencia codificante de sitios de escisión de proteasas se dispone entre el fragmento HBP y el segundo péptido que codifica ADN, se inserta en un vector de expresión recombinante y se expresa en células hospedadoras recombinantes. En una realización, el segundo péptido comprende glutatión-S-reductasa, timosina de ternero, tiorredoxina bacteriana o variantes naturales o sintéticas de ubiquitina humana, o péptidos de los mismos. En otra realización, una secuencia de péptidos que comprende un sitio de escisión de proteasa puede ser el sitio de escisión del factor Xa, con la secuencia de aminoácidos IEGR, enterocinasa, con la secuencia de aminoácidos DDDDK, trombina, con la secuencia de aminoácidos LVPR/GS, o *Achromobacter lyticus*, con la secuencia de aminoácidos XKX.

La célula hospedadora en la que el vector de expresión se introduce puede ser cualquier célula que sea capaz de expresión de los péptidos o proteínas de longitud completa, y es preferentemente una célula eucariota, tal como células de invertebrados (insectos) o células de vertebrados, por ejemplo, ovocitos de *Xenopus laevis* o células de mamífero, en particular células de insecto y de mamífero. Ejemplos de líneas celulares de mamífero adecuadas incluyen, sin limitación, las líneas celulares HEK293 (ATCC CRL-1573), COS (ATCC CRL-1650), BHK (ATCC CRL-1632, ATCC CCL-10) y/o CHO (ATCC CCL-61). Métodos de transfección de células de mamífero y de expresión de secuencias de ADN introducidas en las células se describen en, por ejemplo, Kaufman y Sharp, J. Mol. Biol. 159, 1982, pp. 601-621; Southern y Berg, 1982, J. Mol. Appl. Genet. 1:327-341; Loyter et al., 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79: 422-426; Wigler et al., 1978, Cell 14:725; Corsaro y Pearson, 1981, en Somatic Cell Genetics 7, p. 603; Graham y van der Eb, 1973, Virol. 52:456; y Neumann et al., 1982, EMBO J. 1:841-845.

En realizaciones alternativas, pueden usarse células fúngicas (incluyendo células de levadura) como células hospedadoras. Ejemplos no limitantes de células de levadura adecuadas incluyen células de *Saccharomyces* spp. o *Schizosaccharomyces* spp., en particular cepas de *Saccharomyces cerevisiae*. Ejemplos de otras células fúngicas son células de hongos filamentosos, por ejemplo, *Aspergillus* spp. o *Neurospora* spp., en particular cepas de *Aspergillus oryzae* o *Aspergillus niger*. El uso de *Aspergillus* spp. para la expresión de proteínas se describe en, por ejemplo, el documento EP 238 023.

El medio usado para cultivar las células puede ser cualquier medio convencional adecuado para cultivar las células de mamífero, tal como un medio que contiene suero o sin suero que contiene suplementos apropiados, o un medio

adecuado para cultivar células de insecto, levadura o fúngicas. Están disponibles medios adecuados de proveedores comerciales o pueden prepararse según fórmulas publicadas (por ejemplo, en catálogos de la Colección Americana de Cultivos Tipo).

5 Los péptidos o proteínas de longitud completa recombinantemente producidos por las células pueden entonces recuperarse del medio de cultivo mediante procedimientos convencionales que incluyen separar las células hospedadoras del medio por centrifugación o filtración, precipitar los componentes proteináceos del sobrenadante o filtrado por medio de una sal, por ejemplo, sulfato de amonio, y/o purificación por cualquiera de una variedad de procedimientos cromatográficos, por ejemplo, HPLC, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de afinidad, o similares.

10 En otros aspectos, los péptidos (por ejemplo, miméticos del péptido NCAM) se producen por uso de producción sintética.

15 Los métodos para la producción sintética de péptidos son muy conocidos en la técnica. Descripciones detalladas, además de consejo práctico, para producir los péptidos sintéticos pueden encontrarse en, por ejemplo, *Synthetic Peptides: A User's Guide (Advances in Molecular Biology)*, Grant G. A. ed., Oxford University Press, 2002, y en *Pharmaceutical Formulation: Development of Peptides and Proteins*, Frokjaer and Hovgaard eds., Taylor and Francis, 1999.

20 En algunas realizaciones, pueden sintetizarse péptidos usando química de Fmoc y con cisteínas protegidas con Acm. Después de la purificación por HPLC de fase inversa, los péptidos pueden ser adicionalmente procesados para obtener, por ejemplo, isoformas cíclicas o modificadas en el extremo C o N. Los métodos para la ciclación y modificación terminal son muy conocidos en la técnica y se describen en detalle en los manuales anteriormente citados.

25 En otras realizaciones, pueden producirse péptidos sintéticamente, en particular, por el método de síntesis de péptidos asistida por secuencia (SAPS).

30 En ciertas realizaciones, los péptidos pueden sintetizarse ya sea discontinuamente en un recipiente de polietileno equipado con un filtro de polipropileno para la filtración, o en la versión de flujo continuo del método en fase sólida de poliamida (Dryland, A. y Sheppard, R. C., (1986) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 125-137) en un sintetizador de péptidos completamente automatizado usando 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) o terc-butiloxicarbonilo (Boc) como grupo protector de N-α-amino y grupos de protección comunes adecuados para funcionalidades de cadena lateral.

35

VI. Purificación de péptidos para su uso en la invención

40 Los péptidos para su uso en la invención pueden purificarse para pureza sustancial por técnicas convencionales, que incluyen precipitación selectiva con sustancias tales como sulfato de amonio; cromatografía en columna, métodos de inmunopurificación, y otros (véase, por ejemplo, Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice* (1982); patente de EE.UU. N.º 4.673.641; Ausubel et al., arriba; y Sambrook et al., arriba).

45 Pueden emplearse varios procedimientos cuando se purifican péptidos recombinantes. Por ejemplo, proteínas que tienen propiedades de adhesión molecular establecidas pueden ser fusionados de forma reversible a péptidos recombinantes. Con el ligando apropiado, los péptidos pueden ser selectivamente adsorbidos a una columna de purificación y entonces liberados de la columna en una forma relativamente pura. La proteína fusionada se elimina entonces por actividad enzimática. Finalmente, el péptido puede purificarse usando columnas de inunoafinidad.

50 La purificación de proteínas a partir de bacterias recombinantes, además de técnicas de separación proteínas estándar para purificar proteínas (por ejemplo, fraccionamiento por solubilidad, filtración diferencial por tamaño, cromatografía en columna, etc.), son muy conocidos en la técnica y se describen en, por ejemplo, la publicación de patente de EE.UU. N.º 2009/0019557.

55 VII. Administración y composiciones farmacéuticas

60 En ciertos aspectos, los péptidos para su uso en la invención (miméticos del péptido NCAM) se administran directamente a un sujeto mamífero (por ejemplo, ser humano). La administración es por cualquiera de las vías usadas normalmente para introducir un compuesto en contacto con un tejido que va a tratarse y es muy conocida para aquellos expertos en la técnica. Aunque puede usarse más de un vía para administrar una composición particular, una vía particular puede frecuentemente proporcionar una reacción más inmediata y más eficaz que otra vía.

65 En algunos aspectos, los péptidos de la presente divulgación (por ejemplo, miméticos del péptido NCAM) pueden combinarse con otros fármacos útiles para tratar afecciones neurológicas o síntomas de las mismas. En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un mimético del péptido NCAM combinado con al

menos un compuesto adicional útil para afecciones neurológicas o síntomas de las mismas, tales como aquellas descritos en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N.º 6.297.262; 6.284.760; 6.284.771; 6.232.326; 6.187.752; 6.117.890; 6.239.162 o 6.166.008.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertos aspectos, vehículos farmacéuticamente aceptables se determinan en parte por la composición particular que se administra, además de por el método particular usado para administrar la composición. Por consiguiente, hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas de la presente invención (véase, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18ª ED., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)).

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención se administran de un modo compatible con la formulación de dosificación, y en tal cantidad que será terapéuticamente eficaz. La cantidad que va a administrarse depende de una variedad de factores que incluyen, por ejemplo, la edad, peso corporal, actividad física y dieta del sujeto, el trastorno mental que va a tratarse, y la etapa o gravedad del trastorno mental. En ciertas realizaciones, el tamaño de la dosis también puede ser determinado por la existencia, naturaleza y grado de cualquier efecto secundario adverso que acompaña a la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. En general, el equivalente de dosis de un compuesto usado en la invención es de aproximadamente 1 ng/kg a aproximadamente 10 mg/kg para un sujeto típico.

15 En ciertas realizaciones, la dosis puede tomar la forma de polvo sólido, semi-sólido, liofilizado, o formas de dosificación líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, píldoras, pastillas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, supositorios, enemas de retención, cremas, pomadas, lociones, geles, aerosoles, espumas, o similares, preferentemente en formas de dosificación unitaria adecuadas para la simple administración de dosificaciones precisas.

20 En la práctica de la presente invención, las composiciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía nasal, por inhalación, por vía tópica, por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal, por vía intratecal y/o por vía intracerebroventricular.

25 Como se usa en el presente documento, el término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un péptido calculada para producir el inicio deseado, tolerabilidad y/o efectos terapéuticos, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, una ampolla). Además, pueden prepararse formas de dosificación más concentradas, a partir de las que pueden entonces producirse formas de dosificación unitaria más diluidas. Las formas de dosificación más concentradas contendrán así sustancialmente más de, por ejemplo, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más veces la cantidad del péptido.

30 Métodos de preparación de tales formas de dosificación son conocidos para aquellos expertos en la técnica (véase, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18ª ED., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)). Las formas de dosificación normalmente incluyen un vehículo farmacéutico o excipiente convencional y adicionalmente pueden incluir otros agentes medicinales, vehículos, adyuvantes, diluyentes, potenciadores de la permeación de tejidos, solubilizantes, y similares. Excipientes apropiados pueden ser adaptados a la forma de dosificación particular y vía de administración por métodos muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, arriba).

35 Ejemplos de excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y ácidos poliacrílicos tales como Carbopol, por ejemplo, Carbopol 941, Carbopol 980, Carbopol 981, etc. Las formas de dosificación pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes; agentes de suspensión; agentes conservantes tales como metil-, etil- y propil-hidroxi-benzoatos (es decir, los parabenes); agentes de ajuste del pH tales como ácidos y bases inorgánicos y orgánicos; edulcorantes; y aromatizantes. Las formas de dosificación también pueden comprender perlas de polímeros biodegradables, dextrano y complejos de inclusión de ciclodextrina.

40 Para administración por vía oral, la dosis terapéuticamente eficaz puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, emulsiones, suspensiones, disoluciones, jarabes, esprays, pastillas para chupar, polvos, y formulaciones de liberación sostenida. Excipientes adecuados para administración por vía oral incluyen calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares.

45 En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz adopta la forma de una píldora, comprimido o cápsula, y así, la forma de dosificación puede contener, junto con un péptido descrito en el presente documento, cualquiera de los siguientes: un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio, y similares; un disgregante tal como almidón o derivados del mismo; un lubricante tal como estearato de magnesio y similares; y un aglutinante tal como un almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa y derivados de la misma. Un péptido también puede

formularse en un supositorio dispuesto, por ejemplo, en un vehículo de polietilenglicol (PEG).

Pueden prepararse formas de dosificación líquidas disolviendo o dispersando un péptido y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables en un vehículo tal como, por ejemplo, solución salina acuosa (por ejemplo, 0,9 % p/v de cloruro sódico), dextrosa acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar una solución o suspensión, por ejemplo, para administración oral, tópica o intravenosa. Un péptido también puede formularse en un enema de retención.

Para administración tópica, la dosis terapéuticamente eficaz puede estar en forma de emulsiones, lociones, geles, espumas, cremas, gelatinas, soluciones, suspensiones, pomadas y parches transdérmicos. Para administración por inhalación, un péptido puede administrarse como un polvo seco o en forma líquida mediante un nebulizador. Las formulaciones en aerosol pueden disponerse en propulsores aceptables presurizados tales como diclorodifluorometano. Para administración parenteral, la dosis terapéuticamente eficaz puede estar en forma de soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. Preferentemente, las soluciones inyectables se formulan a un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5.

La dosis terapéuticamente eficaz también puede proporcionarse en una forma liofilizada. Tales formas de dosificación pueden incluir un tampón, por ejemplo, bicarbonato, para reconstitución antes de la administración, o el tampón puede incluirse en la forma liofilizada de dosificación para reconstitución con, por ejemplo, agua. La forma de dosificación liofilizada puede comprender además un vasoconstrictor adecuado, por ejemplo, epinefrina. La forma de dosificación liofilizada puede proporcionarse en una jeringa, opcionalmente envasada en combinación con el tampón para reconstitución, de forma que la forma de dosificación reconstituida puede ser inmediatamente administrada a un sujeto.

VIII. Ejemplo

Se entiende que el ejemplo y las realizaciones en el presente documento se describen para fines ilustrativos solo.

Ejemplo 1. Estudios farmacológicos con miméticos del péptido NCAM.

Este ejemplo demuestra los efectos de la administración de miméticos del péptido NCAM tales como FGL_m, FGL_L, FGL_s y planexina sobre la ansiedad y depresión en un sistema de modelo animal.

FGL_m

Se administró el mimético del péptido NCAM FGL_m (5 µg) o vehículo por vía intracerebroventricular (i.c.v.) a ratas adultas. La Figura 1 muestra que la administración de FGL_m disminuyó la depresión, por ejemplo, produjo un efecto de tipo antidepressivo, como se mide por la prueba de nado forzado (FST). En particular, los animales que recibieron FGL_m mostraron significativamente más nado y menos inmovilidad en comparación con los controles de vehículo.

FGL_L

Se administró el mimético del péptido NCAM FGL_L (1 mg/kg, 5 mg/kg o 10 mg/kg) o control por vía subcutánea (s.c.) a ratas adultas. Para el laberinto en cruz elevado (EPM), que mide el comportamiento de tipo ansiedad, los animales se inyectaron 30 minutos antes de la prueba. Para FST, que mide el comportamiento de tipo depresión, los animales se inyectaron 1 hora y 5 horas después del día 1 y 30 minutos antes del día 2. La Figura 2 muestra una curva de dosis-respuesta para FGL_L en la que dosis más altas del mimético de péptido aumentaron significativamente el tiempo que los animales pasaron en las partes "Cerradas" de EPM. Como tal, la administración de FGL_L aumentó la ansiedad, por ejemplo, produjo un efecto ansiogénico, como se mide por EPM en un sistema de modelo animal.

También se administró FGL_L (10 mg/kg, s.c.) o control a ratas adultas mediante inyección cada 24 horas durante 16 días. Los animales se probaron para locomoción en el día 13, se probaron para el comportamiento de tipo ansiedad con EPM en el día 14, se probaron para el comportamiento de tipo depresión con FST en los días 15 y 16, y se sacrificaron en el día 17. La Figura 3 ilustra que la administración de FGL_L disminuyó la depresión, por ejemplo, produjo un efecto de tipo antidepressivo, como se mide por FST. En particular, los animales que recibieron FGL_L mostraron significativamente más escalada y menos inmovilidad cuando se compararon con los controles.

FGL_s

Se administró el mimético del péptido NCAM FGL_s o vehículo ("VEH") por vía subcutánea (s.c.) a ratas adultas y se midió el efecto sobre el comportamiento de tipo depresión por la prueba de nado forzado (FST). Los animales recibieron 5 inyecciones de 10 mg/kg de FGL_s o vehículo separadas 1 hora, empezando 1 hora después del nado del día 1. Los animales se administraron entonces con una inyección de 10 mg/kg de FGL_s o vehículo 30 minutos antes de la prueba del día 2. La Figura 4 muestra que la administración de FGL_s disminuyó la depresión, por ejemplo, produjo un efecto de tipo antidepressivo, como se mide por FST. En particular, los animales que recibieron FGL_s mostraron significativamente más nado ($p < 0,05$) y menos inmovilidad ($p < 0,005$) en comparación con los

controles de vehículo. Estos resultados ilustran que la administración de FGLs tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre el comportamiento de tipo depresión.

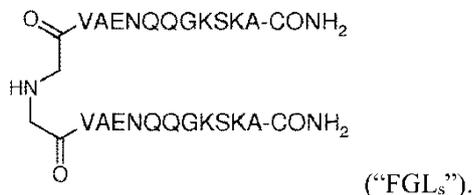
- 5 También se administró FGLs o vehículo por vía subcutánea por una minibomba osmótica a ratas adultas y se midió el efecto sobre la depresión por la prueba de nado forzado (FST). Los animales recibieron un total de 12 mg/día de FGLs. Los animales se probaron para comportamiento de tipo depresión en FST en el día 16. Como se muestra en la Figura 5, la administración de FGLs disminuyó la depresión, por ejemplo, produjo un efecto de tipo antidepresivo, como se mide por FST. En particular, los animales que recibieron FGLs mostraron significativamente menos inmovilidad ($p < 0,05$) en comparación con los controles de vehículo. Estos resultados muestran que la administración de FGLs tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la depresión.
- 10

Planexina

- 15 Se administró de forma aguda el mimético del péptido NCAM planexina (10 mg/kg) o control de vehículo por vía intraperitoneal (i.p.) a ratas adultas. La Figura 6 muestra que la administración aguda de planexina aumentó significativamente el tiempo que los animales pasaron en las partes "Cerradas" de EPM. Como tal, la administración aguda de planexina aumentó la ansiedad, por ejemplo, produjo un efecto ansiogénico, como se mide por EPM en un sistema de modelo animal.
- 20 También se administró crónicamente planexina (10 mg/kg, i.p.) o control a ratas adultas mediante inyección cada 48 horas en días impares. Los animales se probaron para locomoción en el día 13, se probaron para el comportamiento de tipo ansiedad con EPM en el día 14, se probaron para el comportamiento de tipo depresión con FST en los días 15 y 16, y se sacrificaron en el día 17. La Figura 7 ilustra que la administración crónica de planexina disminuyó significativamente el tiempo que los animales pasaron en las partes "Cerradas" de EPM y aumentó significativamente el tiempo que los animales pasaron en el "Centro" de EPM. Como tal, la administración crónica de planexina disminuyó la ansiedad, por ejemplo, produjo un efecto ansiolítico, como se mide por EPM en un sistema de modelo animal.
- 25

REIVINDICACIONES

1. Un mimético del péptido NCAM para su uso en un método de tratamiento y/o alivio de uno o más síntomas del trastorno de depresión mayor (TDM) en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del mimético del péptido NCAM al sujeto, en el que el mimético del péptido NCAM es un compuesto que tiene la siguiente estructura:



- 10 2. El mimético del péptido NCAM para su uso según la reivindicación 1, en el que el mimético del péptido NCAM se administra con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. El mimético del péptido NCAM para su uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el mimético del péptido NCAM se administra mediante una vía seleccionada de por vía oral, por vía nasal, por vía tópica, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía intratecal, por vía intracerebroventricular y por inhalación.
- 15 4. El mimético del péptido NCAM para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del mimético del péptido NCAM comprende una dosis de entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 1.000 mg/kg por día.
- 20 5. El mimético del péptido NCAM para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el mimético del péptido NCAM alivia sustancialmente uno o más de los síntomas de TDM en el sujeto durante aproximadamente 1 semana o más después de la administración.
- 25 6. El mimético del péptido NCAM para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el mimético del péptido NCAM alivia sustancialmente uno o más de los síntomas de TDM en el sujeto en el plazo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 14 días después de la administración.
- 30 7. El mimético del péptido NCAM para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del mimético del péptido NCAM es una cantidad que es suficiente para reducir la ansiedad (efecto ansiolítico) en el sujeto.
8. El mimético del péptido NCAM para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del mimético del péptido NCAM es una cantidad que es suficiente para reducir la depresión (efecto antidepresivo) en el sujeto.
- 35 9. El mimético del péptido NCAM para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del mimético del péptido NCAM se administra de forma aguda.
- 40 10. El mimético del péptido NCAM para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del mimético del péptido NCAM se administra crónicamente.

FGLm: Efecto antidepressivo

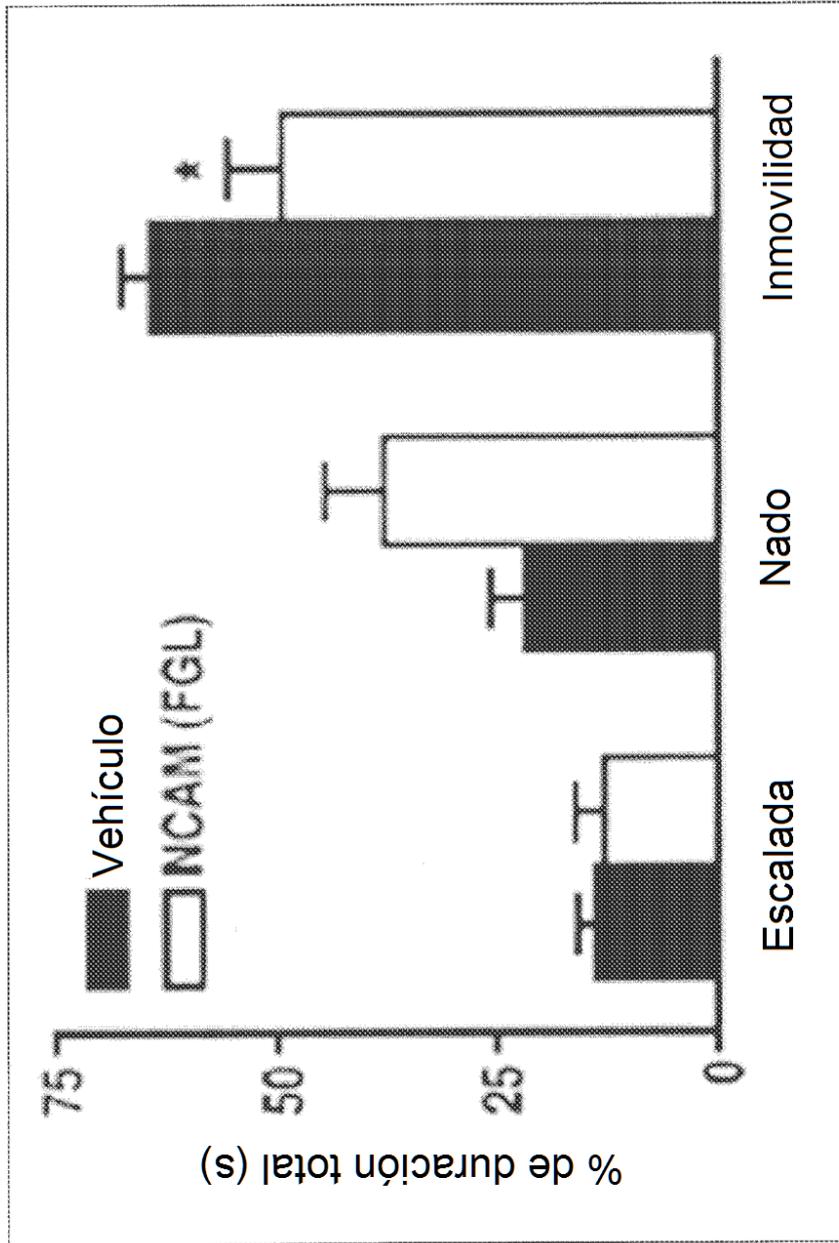


FIG. 1

FGL: Efecto ansiogénico

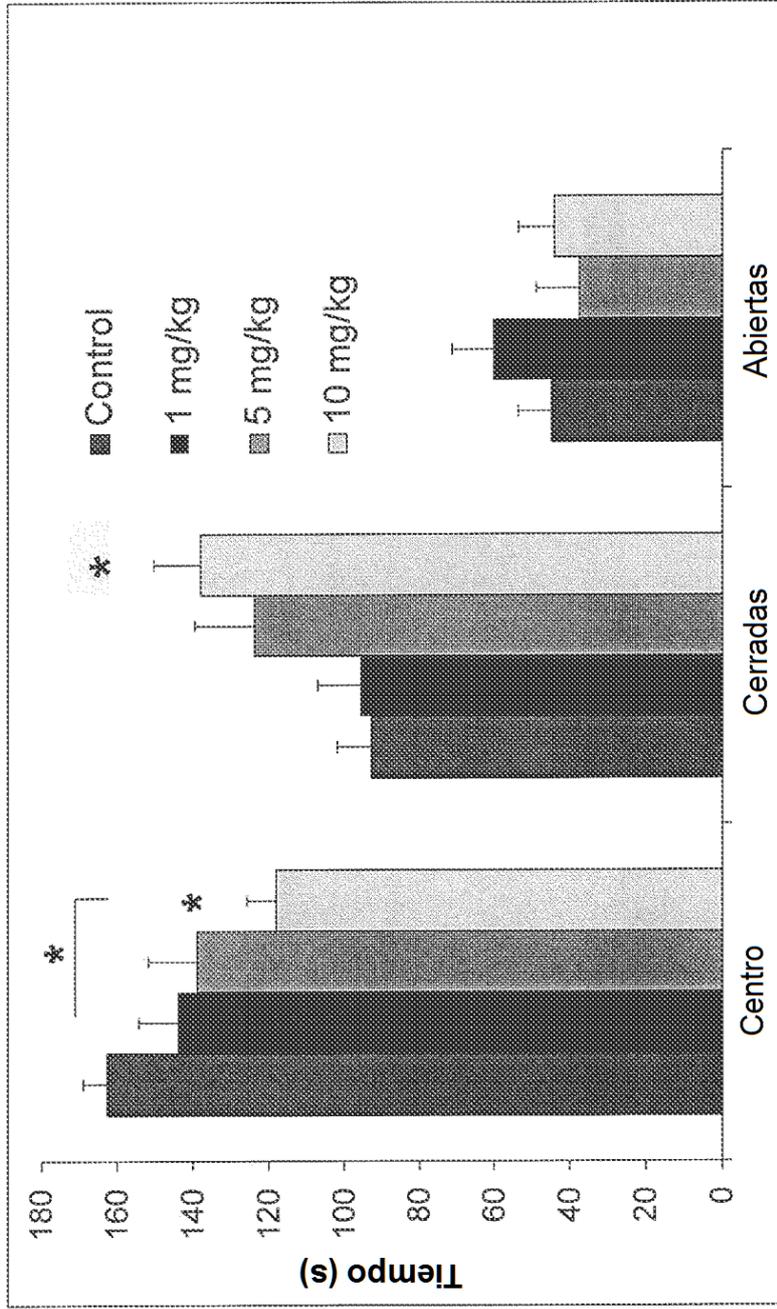


FIG. 2

FGL: Efecto antidepressivo

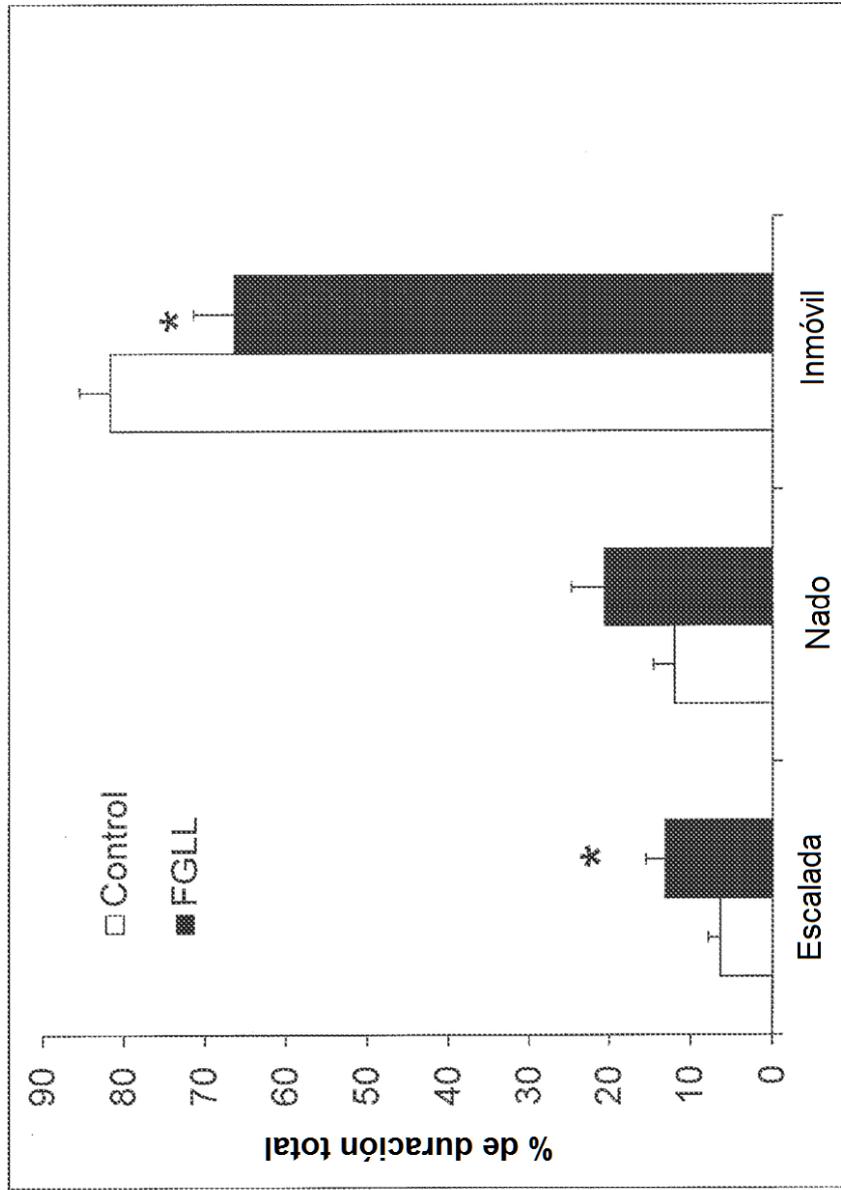


FIG. 3

FGLs: Efecto antidepresivo

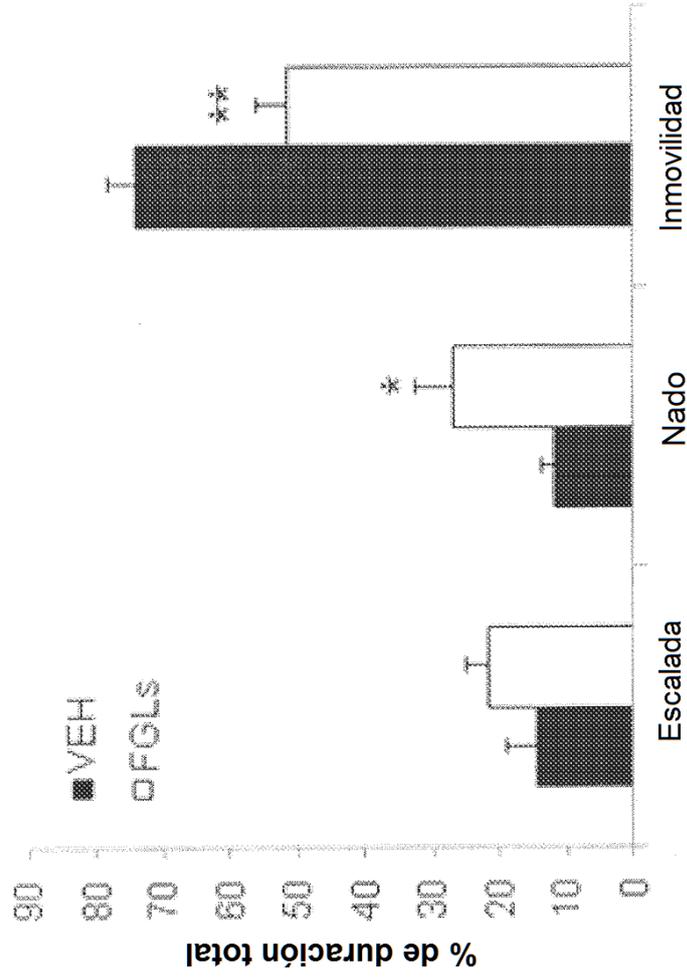


FIG. 4

FGLs: Efecto antidepresivo

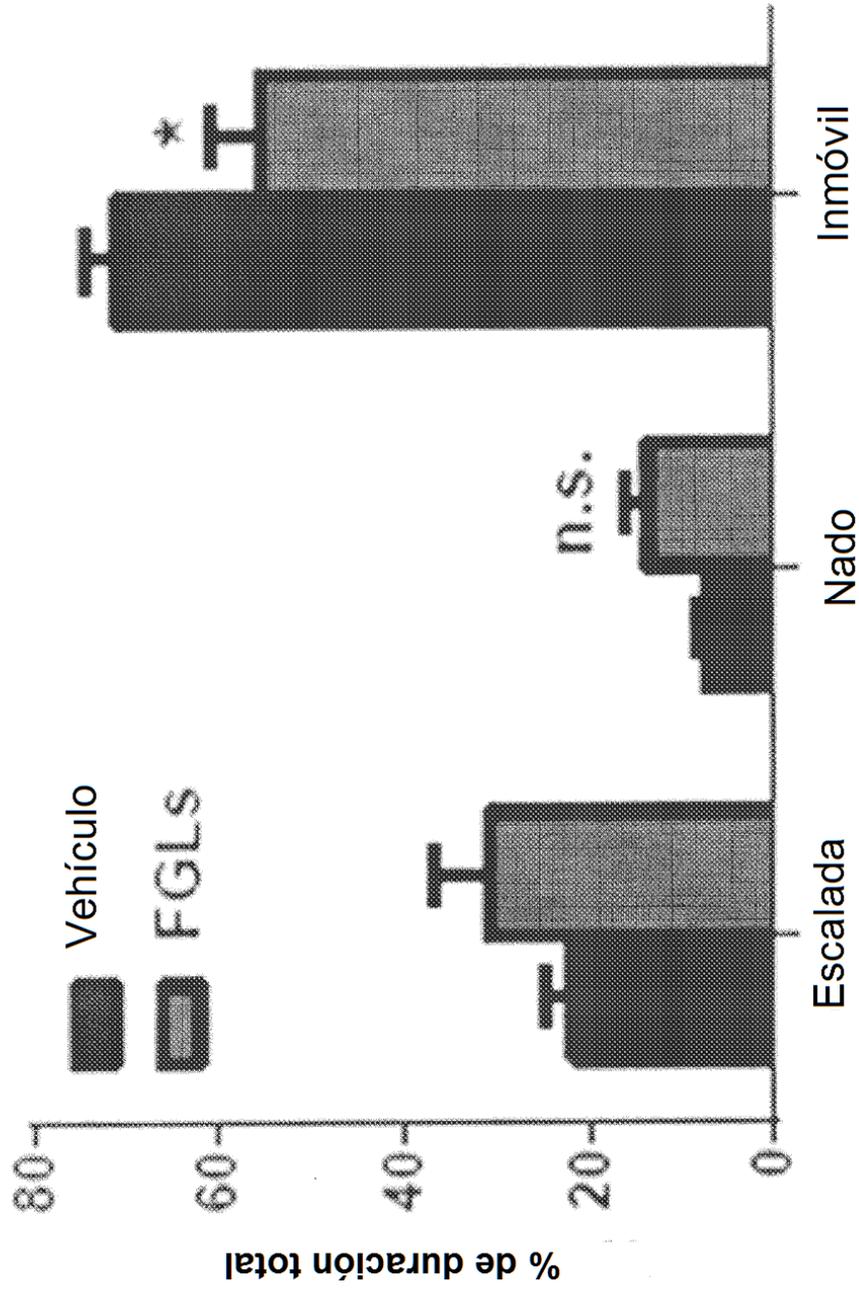


FIG. 5

Planexina aguda: Efecto ansiogénico

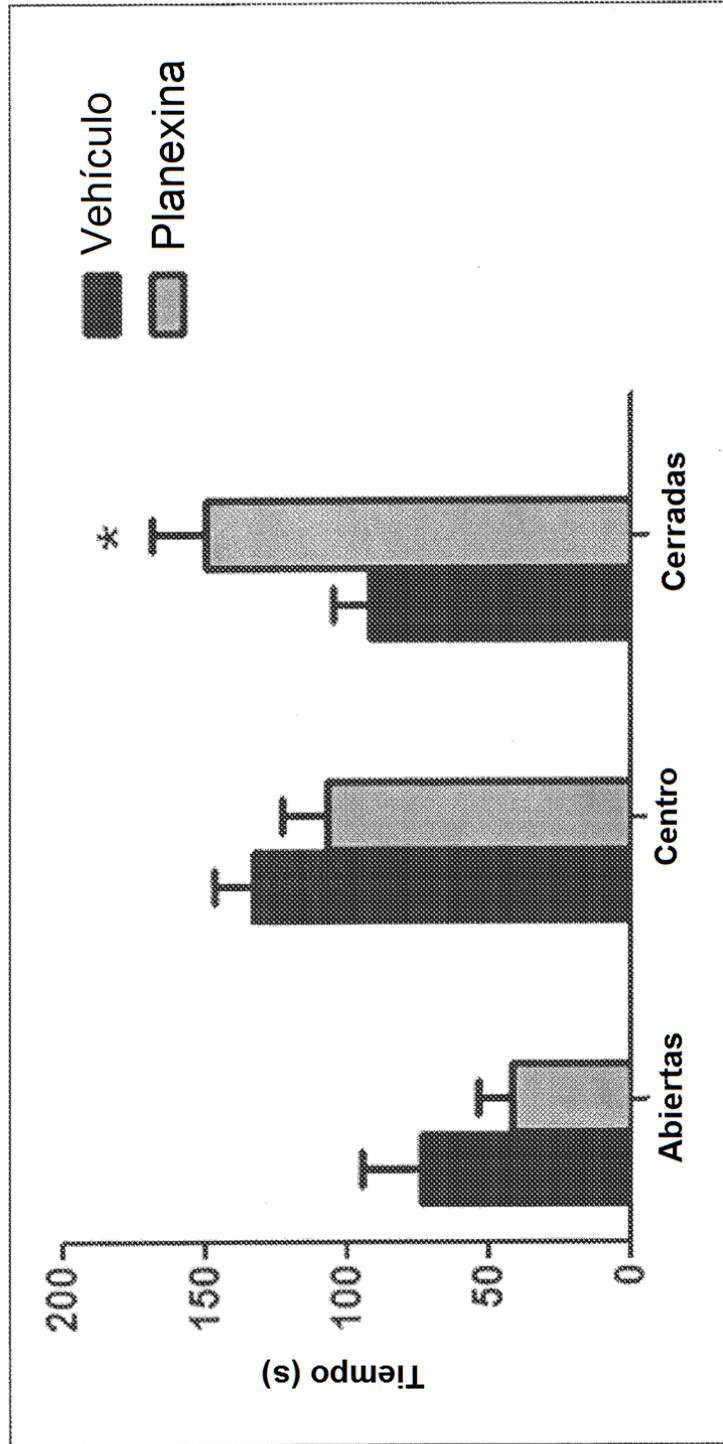


FIG. 6

Planexina crónica: Efecto ansiolítico

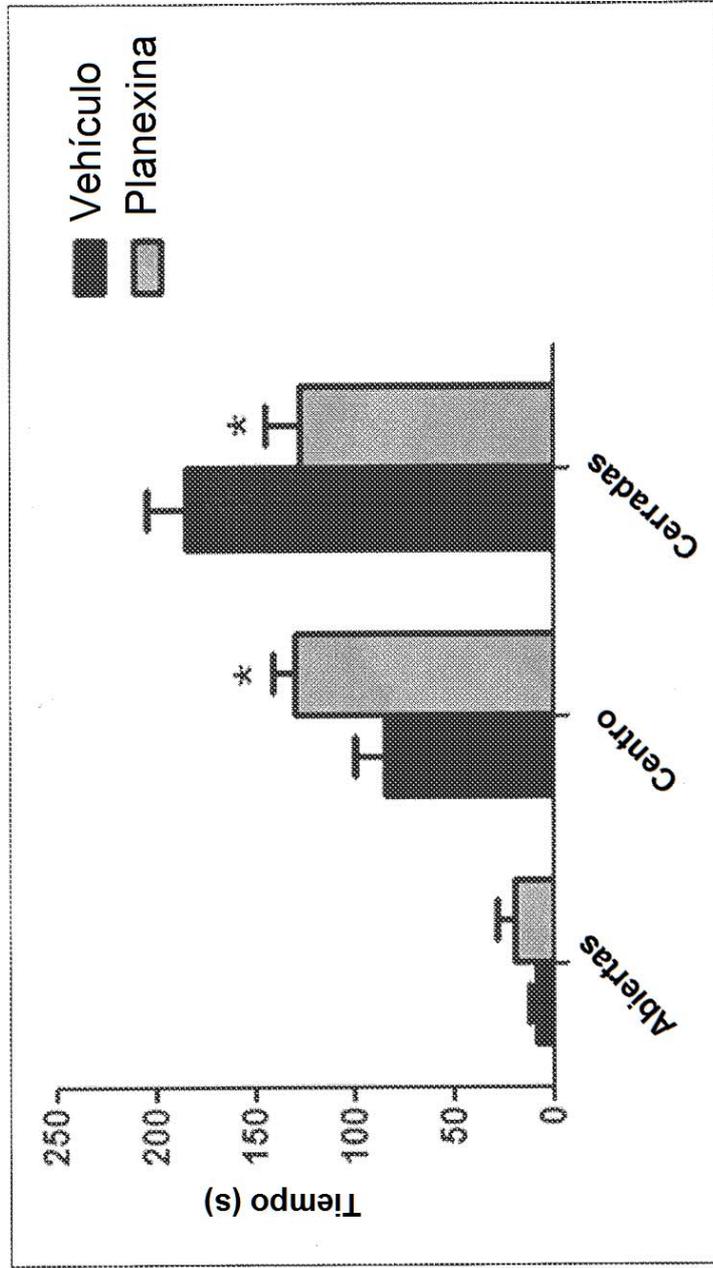


FIG. 7