

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 987**

51 Int. Cl.:

C07K 14/605 (2006.01)

A61K 38/04 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2015 PCT/DK2015/050266**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2016 WO16034186**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2015 E 15775370 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 3189072**

54 Título: **Análogos de péptidos gip**

30 Prioridad:

05.09.2014 DK 201470545

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

15.10.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF COPENHAGEN (100.0%)
Nørregade 10
1165 Copenhagen K, DK**

72 Inventor/es:

**SPARRE-ULRICH, ALEXANDER HOVARD;
ROSENKILDE, METTE MARIE;
HOLST, JENS JUUL;
KNOP, FILIP KRAG;
CHRISTENSEN, MIKKEL BRING y
GASBJERG, LÆRKE SMIDT**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 685 987 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

Análogos de péptidos gip

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a análogos de péptidos derivados del péptido insulínico dependiente de glucosa y su uso para el tratamiento de trastornos como la obesidad, la diabetes mellitus y la resistencia a la insulina.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) es una hormona secretada por las células K del intestino después de una comida¹. Al igual que su hormona hermana, el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), el GIP es un secretagogo de insulina potente². A diferencia del efecto glucagonostático de GLP-1^{3,4}, se ha demostrado que GIP tiene propiedades liberadoras de glucagón en determinadas condiciones^(3, 5-13). El interés por comprender la biología de GIP se ha visto intensificado por la asociación entre GIPR (receptor GIP) de roedores y la adiposidad^{14-17, 17-21}. En los seres humanos, aunque no es tan evidente, también existen pruebas de que GIP cumple una función en el metabolismo de las grasas con la demostración de la expresión de GIPR en el tejido adiposo²², una asociación entre los niveles de BMI altos y de GIP aumentados^{22, 23}, aumento del flujo sanguíneo del tejido adiposo y depósito de TAG (triacilglicerol) después de la administración de GIP en un estado de insulina alta y glucosa alta²⁴, niveles reducidos de GIP basal y postprandial observados en niños obesos que están a dieta²⁵ y aumento de los niveles de GIP en ayunas observados en hombres jóvenes sanos con una dieta alta en grasas²⁶.

25 Por lo tanto, además de la demanda general de los investigadores que fueron testigos de los avances en la comprensión de GLP-1 tras el descubrimiento del antagonista del receptor de GLP-1, exendin(9-39)^{27, 28}, el potencial como agente antiobesidad ha atraído atención adicional para el desarrollo de antagonistas de GIPR potentes. Se han adoptado muchas estrategias diferentes para contrarrestar la función de GIP, p. ej., un antagonista del receptor de molécula pequeña²⁹, inmunización contra GIP³⁰⁻³², diversos truncamientos y mutaciones de la molécula de GIP con propiedades antagonistas³³⁻³⁹ y recientemente un anticuerpo antagonista potente contra GIPR⁴⁰.

En condiciones fisiológicas, la hormona de 42 aminoácidos, GIP, es degradada por la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), que se escinde en la tercera posición de la molécula de GIP para proporcionar GIP3-42. GIP3-42 porcino sintético no mostró propiedades antagonistas en páncreas de ratas perfundidas o cerdos en concentraciones fisiológicas mientras que *in vitro* antagonizó el hGIPR⁴¹. Muchas hormonas peptídicas se modifican de forma postraducciona, lo que produce diversas formas biológicas con diferentes longitudes y modificaciones de aminoácidos^{42, 43}. Por lo tanto, se ha demostrado que GIP1-30 se produce como resultado del procesamiento postraducciona⁴⁴ y que es un agonista en el GIPR^{33, 45}. Si GIP1-30 se segrega a la circulación en seres humanos, la escisión catalizada por DPP-4 produciría GIP3-30 (véase la fig. 1).

El documento US 7.875.587 describe antagonistas del receptor de GIP derivados de GIP(1-42) que tienen resistencia mejorada a la degradación por DPP-4, y su uso para el tratamiento de la resistencia a la insulina y la obesidad. En el documento WO2004/067548, los metabolitos de DPP-4 son modificados por acoplamiento covalente de un farmacóforo para lograr la semivida más larga asociada con los metabolitos peptídicos y para conservar una actividad biológica de los péptidos escindidos similar a la de los péptidos naturales, incluido GIP. El documento WO-A1-2010016936 (Ipsen Pharma) describe una serie de análogos de GIP-1, algunos de los cuales presentan truncamientos de N- y C- y se utilizan para fines pertinentes. El documento WO2012/055770 describe GIP(3-42) como un metabolito endógeno que se elimina fácilmente y con efectos antagonistas de GIPR, y GIP(2-30) como un ejemplo de un análogo de GIP truncado con actividad agonista de GIPR. El documento WO1998/24464 describe GIP(7-30) antagonista.

RESUMEN DE LA INVENCION

55 Los presentes inventores han caracterizado los análogos de péptidos de GIP y evaluado su afinidad con GIPR, en particular el hGIPR (GIPR humano), y su capacidad de antagonizar la actividad de GIPR, en particular el hGIPR. Por lo tanto, se describen en la presente antagonistas altamente potentes de hGIPR.

En un aspecto, la invención se refiere a un péptido que consiste en 21 a 39 residuos de aminoácidos contiguos derivados del péptido inhibidor gástrico (GIP)

donde dicho péptido comprende al menos la secuencia TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP5-25, SEQ ID NO: 5), donde X₁ es cualquier aminoácido, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 1 de la SEQ ID NO: 4 y donde dicho péptido no comprende el aminoácido Ala de la posición 2 de la SEQ ID NO: 4, o una variante funcional de este que tiene al menos el 60 % de identidad con dicho péptido.

En una realización particular, el péptido de la invención es hGIP3-30 (SEQ ID NO: 1), hGIP(3-30)H18R o rGIP3-30 (SEQ ID NO: 2), o hGIP(3-30)H18R/K30R o mGIP3-30 (SEQ ID NO: 3) o variantes funcionales de estos.

5 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de dichos péptidos como un medicamento.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de dichos péptidos en un procedimiento para antagonizar un receptor de GIP; o tratar trastornos metabólicos (o el síndrome metabólico), tal como la obesidad, la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina y el trastorno del metabolismo de ácidos grasos. En otros aspectos, la invención se refiere a
10 procedimientos para tratar el cáncer. En otros aspectos, la invención se refiere a procedimientos para tratar un trastorno de densidad ósea.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

15 **Figura 1.** La degradación de hGIP(1-42) y hGIP(1-30) por DPP-4.

Figura 2. Respuesta de hGIP(1-30) inducida por comidas en pacientes con T2DM. Se midieron los niveles de GIP(1-30) en plasma de pacientes con T2DM después de una indigestión por una comida variada. Las mediciones de GIP(1-30) se realizaron utilizando un radioinmunoensayo sin reactividad cruzada con GIP(1-42). Los datos son la
20 media±SEM, n=10.

Figura 3. Unión de competición con hGIP marcado con ¹²⁵I. Se evaluó la unión de hGIP marcado con ¹²⁵I con las células COS-7 transfectadas transitoriamente con ADNc de hGIPR en ensayos de unión contra hGIP(1-42)(■), GIP(3-30)H18A (●), GIP(3-30)H18R (▼), GIP(3-30)H18K (■), GIP(3-30)H18R+K30R (◆), hGIP(3-30) (▲). Se
25 normalizaron los datos a una unión específica máxima y se muestran como media ± SEM, n≥3.

Figura 4. Análisis de gráficas de Schild de variantes GIP(3-30) en el hGIPR. Curvas de respuesta a la dosis de la acumulación de cAMP inducida por hGIP(1-42) con concentraciones crecientes de hGIP(3-30) (A), GIP(3-30)H18R (C) y GIP(3-30)H18R+K30R (E). 0 nM (○), 17,8 nM (*), 31,6 nM (▼), 56,2 nM (◆), 100 nM (●), 178 nM (■) y 316 nM (▲). Se normalizaron los datos a E_{max} de cada curva y se muestran como media ± SEM, n≥3. Se utilizó regresión no lineal para calcular los valores de EC₅₀. Análisis de gráficas de Schild de las curvas de respuesta a la dosis para hGIP(3-30) (B), GIP(3-30)H18R (D) y GIP(3-30)H18R+K30R (F). La intersección del eje x demuestra una K_i de 15 nM, 14 nM y 54 nM, respectivamente.
30

35 **Figura 5. Antagonismo de secreción de somatostatina inducida por hGIP por hGIP(3-30).** Secreción de somatostatina después de estimulación de páncreas de ratas perfundidas por hGIP 1 nM, hGIP(3-30) 100 nM, una preincubación con hGIP(3-30) 100 nM seguida de hGIP 1 nM o arginina (n=3). La concentración de glucosa fue 7 mM y los datos son media±SEM.

40 **Figura 6. GIP(1-30) es un agonista completo de alta afinidad del receptor de GIP.** Se adquirió la secuencia de GIP(1-42) nativa humana de la base de datos de proteínas NCBI. El receptor de GIP se transfectó transitoriamente en células COS-7 y se utilizó para estudios funcionales (A) y de unión (B). A) Ensayo de acumulación de cAMP con concentraciones crecientes de GIP(1-42) (●) natural y GIP(1-30)NH₂ (□), media ± SEM, n = 8. B) Unión competitiva con el radioligando ¹²⁵I-GIP(1-42) desplazado por GIP(1-42) (●) y GIP(1-30) (□), media ± SEM, n = 13.
45

Figura 7. GIP(3-30)NH₂ y GIP(5-30)NH₂ muestran la mayor afinidad entre las ocho variantes de GIP truncadas. Se evaluó la unión de ¹²⁵I-GIP(1-42) con células COS-7 transfectadas transitoriamente con el receptor GIP en presencia de cantidades crecientes de GIP(1-30)NH₂ (- - -), GIP(3-30)NH₂ (■), GIP(5-30)NH₂ (○), GIP(2-30)NH₂ (●), GIP(4-30)NH₂ (◇), GIP(7-30)NH₂ (◆), GIP(8-30)NH₂ (▲), GIP(9-30)NH₂ (Δ) o GIP(6-30)NH₂ (▼), media ± SEM, n = 3-13.
50

Figura 8. GIP(3-30) y GIP(5-30) son los antagonistas del receptor de GIP más potentes. Se evaluó la acumulación de cAMP en células COS-7 transfectadas transitoriamente con el receptor de GIP después de la incubación con GIP(1-30)NH₂ (- - -), GIP(2-30)NH₂ (●), GIP(3-30)NH₂ (■), GIP(4-30)NH₂ (◇), GIP(5-30)NH₂ (○), GIP(6-30)NH₂ (▼), GIP(7-30)NH₂ (◆), GIP(8-30)NH₂ (▲) o GIP(9-30)NH₂ (Δ). A/B) Acumulación de cAMP estimulada por respuesta a la dosis de ligando, media ± SEM, n = 3-6. C/D) Las curvas de respuesta a la dosis de los antagonistas inhibieron una cantidad constante de GIP(1-42) natural correspondiente al 50-80 % de activación del receptor máx., media ± SEM, n = 4-7.
55

60 **Figura 9. De los seis antagonistas, solo GIP(3-30)NH₂ y GIP(5-30)NH₂ son antagonistas competitivos.** Acumulación de cAMP mediada por GIP(1-42) evaluada para células COS-7 transfectadas transitoriamente con el receptor de GIP sin y con concentraciones crecientes de GIP(2-30)NH₂, GIP(3-30)NH₂, GIP(4-30)NH₂, GIP(5-30)NH₂, GIP(6-30)NH₂ o GIP(7-30)NH₂. La gráfica de Schild correspondiente se presenta con una comparación con una regresión lineal con una pendiente de 1,0 y la intersección X de K_i para el antagonista. GIP(2-30)NH₂ (A), GIP(3-

30)NH₂ (B), GIP(4-30)NH₂ (C), GIP(5-30)NH₂ (D), GIP(6-30)NH₂ (E) y GIP(7-30)NH₂ (F), media ± SEM, n = 3-6. Concentraciones de antagonista: 10 nM (■), 31,6 nM (●), 100 nM (▼), 316 nM (◆), 1 μM (▲).

Figura 10. Las curvas de unión homólogas son equivalentes a los estudios de unión heterólogos con el radioligando ¹²⁵I-GIP(1-42) natural. A-C) Se utilizaron células COS-7 transfectadas transitoriamente con el receptor de GIP en estudios de unión competitiva homólogos con ¹²⁵I-GIP(1-30)NH₂ (□), ¹²⁵I-GIP(2-30)NH₂ (●) y ¹²⁵I-GIP(3-30)NH₂ (■) y estudios de unión heterólogos con ¹²⁵I-GIP(1-42) (- - -), media ± SEM, n = 3-5. D) Se calcularon los valores de B_{máx} a partir de las curvas de unión homólogas para GIP(1-42), GIP(1-30)NH₂, GIP(2-30)NH₂ y GIP(3-30)NH₂, media ± SEM, n= 5.

Figura 11. GIP(3-42) humano es un antagonista potente bajo en el receptor de GIP humano en comparación con GIP(3-30) humano y GIP(3-42) porcino. Se adquirió la secuencia de GIP(1-42) humana y porcina de la base de datos de proteínas NCBI (UniProtKB - P01281 (GIP_PIG)). Se utilizó el receptor de GIP humano transfectado transitoriamente en las células COS-7 en el ensayo de acumulación de cAMP. A) Las curvas de respuesta a la dosis de los antagonistas inhibieron una cantidad constante de GIP(1-42) natural correspondiente al 50-80 % de activación del receptor máx., hGIP(3-42) (○), hGIP(3-30)NH₂ (■) y pGIP(3-42) (v), media ± SEM, n = 3-17. B) Cambio múltiplo en potencia de GIP(1-42) humano por antagonista 1 μM. Las barras muestran el cambio múltiplo promedio ± SEM, n = 3-4.

Figura 12. Correlación de afinidad y potencia antagonista (A) y estructura del extremo N de GIP (B). A) La correlación de las afinidades calculadas (log.IC₅₀ de unión) y las potencias antagonistas (log.IC₅₀ de cAMP) graficadas para los ocho antagonistas del receptor de GIP. GIP(2-30)NH₂ (●), GIP(3-30)NH₂ (■), GIP(4-30)NH₂(◇), GIP(5-30)NH₂ (○), GIP(6-30)NH₂ (▼), GIP(7-30)NH₂ (◆), GIP(8-30)NH₂ (▲) y GIP(9-30)NH₂ (Δ). B) La estructura publicada (Parthier y col., 2007) del péptido GIP(1-42) natural con los aminoácidos 1-9 en azul, Glu-3 y Thr-5 en verde y Tyr-1 y Phe-6 en rosado.

Figura 13: ensayo de acumulación de cAMP no muestra activación inducida por GIP(3-30). Se transfectaron transitoriamente 35.000 células COS-7/pocillo con hGIPR y se estimularon con GIP(1-42) o hGIP(3-30); n = 4.

Figura 14: el análisis de gráficas de Schild, utilizando el ensayo de acumulación de cAMP, define GIP(3-30) como un antagonista competitivo. Se transfectaron transitoriamente 35.000 células COS-7/pocillo con hGIPR. A) Se midió la producción de cAMP en función de la concentración de GIP sin o con concentraciones crecientes de GIP(3-30). Estas curvas de schild indican claramente una naturaleza competitiva de GIP(3-30), como se observa en el cambio en la potencia. B) El análisis de gráficas de Schild para las curvas de respuesta a la dosis muestra claramente la naturaleza competitiva de hGIP(3-30), como en la linealidad de la gráfica con una pendiente de Hill de 1,1 y Ki (intersección X) de 15 nM.

Figura 15: el análisis de gráficas de Schild, utilizando el ensayo de acumulación de cAMP, analiza las variantes de GIP(3-30) mutadas como antagonistas competitivos. Solo GIP(3-30) de rata muestra antagonismo competitivo. Se transfectaron transitoriamente 35.000 células COS-7/pocillo con hGIPR. Estas curvas de schild indican propiedades antagonistas de las variantes de GIP(3-30), como se observa en el cambio en la potencia.

DEFINICIONES

El término "afinidad" se refiere a la fuerza de unión entre un receptor y sus ligandos. En el presente contexto, la afinidad de un antagonista por su sitio de unión (Ki) determinará la duración de la inhibición de la actividad agonista. La afinidad de un antagonista se puede determinar experimentalmente utilizando la regresión de Schild o para los antagonistas competitivos en estudios de unión de radioligandos utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (véase los ejemplos).

El término "IC₅₀" representa la concentración inhibidora media máxima (IC₅₀), que es una medida de la eficacia de una sustancia para inhibir una función biológica o bioquímica específica. Esta medida cuantitativa indica cuánto se necesita de un fármaco particular u otra sustancia (p. ej., antagonista) para inhibir un proceso biológico (o componente de un proceso, es decir, una enzima, célula, receptor celular o microorganismo) a la mitad. Se utiliza comúnmente como medida de la potencia del fármaco antagonista en la investigación farmacológica. IC₅₀ representa la concentración de un fármaco que se necesita para una inhibición *in vitro* del 50 %. En el presente contexto, el valor de IC₅₀ también se puede referir a la concentración de un fármaco a la que el 50 % de un ligando marcado por radio es desplazado del receptor, lo que es una caracterización de la afinidad del fármaco realizada en los experimentos de unión a la competencia.

El término "agonista" en el presente contexto se refiere a un péptido, tal como se define en la presente, capaz de unirse a un receptor y activarlo.

El término "antagonista" en el presente contexto se refiere a un péptido, tal como se define en la presente, capaz de unirse y bloquear o reducir las respuestas mediadas por el agonista de un receptor. Los antagonistas generalmente

no provocan una respuesta biológica por sí mismos al unirse a un receptor. Los antagonistas tienen afinidad pero no eficacia para sus receptores afines, y la unión interrumpirá la interacción e inhibirá la función de un agonista o de un agonista inverso en sus receptores. Los antagonistas median sus efectos mediante la unión al sitio activo (ortostérico) o a los sitios alostéricos en los receptores, o pueden interactuar como sitios de unión únicos que no están normalmente implicados en la regulación biológica de la actividad del receptor. La actividad antagonista puede ser reversible o irreversible dependiendo de la longevidad del complejo antagonista-receptor, lo que, a su vez, depende de la naturaleza de la unión del receptor al antagonista. La mayoría de los antagonistas de fármacos alcanzan típicamente su potencia compitiendo con ligandos o sustratos endógenos en sitios de unión definidos estructuralmente en los receptores. Los antagonistas pueden ser competitivos, no competitivos, anticompetitivos, antagonistas silenciosos, agonistas parciales o agonistas inversos.

Un antagonista competitivo (también denominado antagonista superable) se une de forma reversible a los receptores en el mismo sitio de unión (es decir, en el sitio activo) que el ligando o el agonista endógeno, pero sin activar el receptor. Los agonistas y los antagonistas por lo tanto "compiten" por el mismo sitio de unión en el receptor. Una vez unido, un antagonista bloquea la unión al agonista. El nivel de actividad del receptor es determinado por la afinidad relativa de cada molécula por el sitio y sus concentraciones relativas. Las concentraciones altas de un antagonista competitivo aumentarán la proporción de receptores que ocupa el receptor; se necesitarán mayores concentraciones del agonista para obtener el mismo grado de ocupación del sitio de unión.

La expresión "antagonismo no competitivo" (también denominado antagonismo no superable o insuperable) describe dos fenómenos distintos con resultados funcionalmente similares: uno en el cual el antagonista se une al sitio activo del receptor, y uno en el cual el antagonista se une a un sitio alostérico del receptor. A diferencia de los antagonistas competitivos, que afectan la cantidad de agonista necesaria para lograr una respuesta máxima, pero no afectan la magnitud de esa respuesta máxima, los antagonistas no competitivos reducen la magnitud de la respuesta máxima que se puede lograr por cualquier cantidad de agonista.

Un antagonista no competitivo requiere la activación del receptor por medio de un agonista antes de que pueda unirse a un sitio de unión alostérico separado. Este tipo de antagonismo produce un perfil cinético en el cual la misma cantidad de antagonista bloquea concentraciones mayores de agonista mejor que concentraciones menores de agonista.

La expresión "antagonista silencioso" se refiere a un antagonista de receptor competitivo que no tiene ninguna actividad intrínseca para activar un receptor.

La expresión "agonista parcial" se refiere a un agonista que, en un receptor determinado, podría diferir en la amplitud de la respuesta funcional que produce después de una ocupación del receptor máxima. Los agonistas parciales pueden actuar como un antagonista competitivo en presencia de un agonista completo (o un agonista más eficaz), ya que compiten con el agonista completo por la ocupación del receptor, mediante lo cual se produce una disminución neta de la activación del receptor en comparación con la observada con el agonista completo solo.

La expresión "agonista inverso" se refiere a agonistas que tienen efectos similares a los de los antagonistas, pero que provocan un conjunto diferente de respuestas biológicas corriente abajo. Los receptores constitutivamente activos que presentan actividad intrínseca o basal pueden tener agonistas inversos, que no solo bloquean los efectos de los agonistas de unión como un antagonista clásico, sino que también inhiben la actividad basal del receptor.

El término "individuo" se refiere a vertebrados, miembros particulares de la especie mamífera, preferentemente primates, incluidos los seres humanos. Tal como se usa en la presente, "sujeto" e "individuo" se pueden utilizar de forma intercambiable.

Un "péptido aislado" es un péptido separado y/o recuperado de un componente de su ambiente natural, típicamente celular, que está esencialmente libre de componentes celulares contaminantes, tales como carbohidratos, lípidos u otras impurezas proteínicas asociadas con el polipéptido en la naturaleza. Generalmente, una preparación de péptido aislado contiene el péptido en una forma altamente purificada, es decir, con una pureza de al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, más del 95 % o más del 99 %. El término "aislado" no excluye la presencia del mismo péptido en formas físicas alternativas, como dímeros, tetrámeros o formas glicosiladas o derivadas de forma alternativa.

Un "residuo de aminoácido" puede ser un residuo de aminoácido natural o no natural unido por enlaces peptídicos o enlaces diferentes de los enlaces peptídicos. Los residuos de aminoácidos se pueden encontrar en la configuración D o la configuración L. Un residuo de aminoácido comprende una parte de extremo amino (NH_2) y una parte de extremo carboxi (COOH) separadas por una parte central que comprende un átomo de carbono, o una cadena de átomos de carbono, al menos una de las cuales comprende al menos una cadena lateral o un grupo funcional. NH_2 se refiere al grupo amino presente en el extremo amino de un aminoácido o péptido, y COOH se refiere al grupo carboxi presente en el extremo carboxi de un aminoácido o péptido. El término genérico aminoácido comprende aminoácidos naturales y no naturales. Los aminoácidos naturales de nomenclatura estándar tal como se enumeran

en J. Biol. Chem., 243:3552-59 (1969) y se adoptan en el título 37 del C.F.R., artículo 1.822(b)(2) pertenecen al grupo de aminoácidos que se menciona en la presente: Y,G,F,M,A,S,I,L,T,V,P,K,H,Q,E,W,R,D,N y C. Los aminoácidos no naturales son aquellos que no se enumeraron arriba. Además, los residuos de aminoácidos no naturales incluyen, entre otros, residuos de aminoácidos modificados, residuos de aminoácidos L y estereoisómeros
5 de residuos de aminoácidos D.

Un "residuo de aminoácidos equivalente" se refiere a un residuo de aminoácido capaz de reemplazar otro residuo de aminoácido en un polipéptido sin alterar sustancialmente la estructura y/o la funcionalidad del polipéptido. Por lo tanto, los aminoácidos equivalentes tienen propiedades similares, como el volumen de la cadena lateral, la polaridad
10 de la cadena lateral (polar o no polar), la hidrofobicidad (hidrofóbica o hidrofílica), el pH (ácido, neutro o básico) y la organización de la cadena lateral de las moléculas de carbono (aromáticas/alifáticas). Como tales, los "residuos de aminoácidos equivalentes" se pueden considerar como "sustituciones de aminoácidos conservadoras".

Dentro del significado de la expresión "sustitución de aminoácido equivalente" según se aplica en la presente, un
15 aminoácido se puede sustituir por otro, en una realización, dentro de los grupos de aminoácidos indicados abajo:

- i) Aminoácidos que tienen cadenas laterales polares (Asp, Glu, Lys, Arg, His, Asn, Gin, Ser, Thr, Tyr y Cys)
- ii) Aminoácidos que tienen cadenas laterales no polares (Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Pro y Met)
- iii) Aminoácidos que tienen cadenas laterales alifáticas (Gly, Ala Val, Leu, Ile)
- 20 iv) Aminoácidos que tienen cadenas laterales cíclicas (Phe, Tyr, Trp, His, Pro)
- v) Aminoácidos que tienen cadenas laterales aromáticas (Phe, Tyr, Trp)
- vi) Aminoácidos que tienen cadenas laterales ácidas (Asp, Glu)
- vii) Aminoácidos que tienen cadenas laterales básicas (Lys, Arg, His)
- viii) Aminoácidos que tienen cadenas laterales amidas (Asn, Gln)
- 25 ix) Aminoácidos que tienen cadenas laterales hidroxiladas (Ser, Thr)
- x) Aminoácidos que tienen cadenas laterales que contienen azufre (Cys, Met),
- xi) Aminoácidos neutros, poco hidrofóbicos (Pro, Ala, Gly, Ser, Thr)
- xii) Aminoácidos ácidos hidrofílicos (Gin, Asn, Glu, Asp) y
- xiii) Aminoácidos hidrofóbicos (Leu, Ile, Val)

30 Cuando la forma L o D (isómeros ópticos) no se ha especificado, se debe entender que el aminoácido en cuestión tiene la forma natural L, véase Pure & Appl. Chem. Vol. (56(5) págs. 595-624 (1984) o la forma D, de modo que los péptidos formados pueden estar constituidos por aminoácidos de forma L, forma D o una secuencia de formas L y formas D mezcladas.

35 Una "variante funcional" de un péptido es un péptido capaz de realizar esencialmente las mismas funciones que el péptido del cual es una variante funcional. En particular, una variante funcional se puede unir a las mismas moléculas, preferentemente con la misma afinidad, que el péptido del cual es una variante funcional.

40 Un "agente bioactivo" (es decir, una sustancia/agente biológicamente activo) es cualquier agente, fármaco, compuesto, composición de materia o mezcla que proporcione algún efecto farmacológico, generalmente beneficioso, que se pueda demostrar *in vivo* o *in vitro*. Se refiere a las secuencias de péptidos de acuerdo con la presente invención, los compuestos o las composiciones que los comprenden y las construcciones de ácido nucleico que codifican dichos péptidos. Tal como se usa en la presente, este término además incluye cualquier sustancia
45 fisiológica o farmacológicamente activa que produzca un efecto sistémico o localizado en un individuo. Un "agente bioactivo", tal como se usa en la presente, indica de forma colectiva un péptido, una construcción de ácido nucleico que codifica dicho péptido y una composición que comprende un péptido de acuerdo con la presente invención.

Los términos "fármaco" y "medicamento", tal como se usan en la presente, incluyen sustancias biológica, fisiológica
50 o farmacológicamente activas que actúan local o sistemáticamente en el cuerpo humano o animal.

Los términos "tratamiento" y "tratar", tal como se usan en la presente, se refieren al manejo y el cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, enfermedad o trastorno. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una afección determinada que el paciente está sufriendo, y se refiere igualmente a la
55 terapia curativa, profiláctica o preventiva y a la terapia de mejora o paliativa, como la administración del péptido o la composición con el propósito de: aliviar o mitigar los síntomas o las complicaciones; retrasar el avance de la afección, deteniendo parcialmente las manifestaciones clínicas, la enfermedad o el trastorno; curar o eliminar la afección, la enfermedad o el trastorno; mejoría o paliación de la afección o de los síntomas, y remisión (parcial o total), detectable o indetectable; y/o prevenir o reducir el riesgo de adquirir la afección, la enfermedad o el trastorno,
60 donde se debe entender que "prevenir" o "prevención" se refiere al manejo y el cuidado de un paciente con el fin de impedir el desarrollo de la afección, la enfermedad o el trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o reducir el riesgo de la aparición de los síntomas o las complicaciones. El término "paliación", y las variaciones de este, tal como se usan en la presente, significan que la extensión y/o manifestaciones indeseables de una afección o síntoma fisiológico se disminuyen y/o se ententece o alarga el transcurso de tiempo
65 de la evolución, en comparación con la no administración de composiciones de la presente invención.

El individuo que se va a tratar es preferentemente un mamífero, en particular, un ser humano. El tratamiento de animales, como ratones, ratas, perros, gatos, vacas, caballos, ovejas y cerdos, también se encuentra, aun así, dentro del alcance de la presente invención.

- 5 Un "individuo que lo necesita" se refiere a un individuo que se puede beneficiar de la presente invención. En una realización, dicho individuo que lo necesita es un individuo enfermo, donde dicha enfermedad puede ser una enfermedad o un trastorno metabólico tal como la obesidad o la diabetes, un trastorno de densidad ósea o un cáncer.
- 10 Un "efecto del tratamiento" o un "efecto terapéutico" se manifiesta si existe un cambio en la afección que se está tratando, según lo medido por el criterio que constituye la definición de los términos "tratar" y "tratamiento". Hay un "cambio" en la afección que se está tratando si hay una mejora de al menos el 5 %, preferentemente el 10 %, más preferentemente al menos el 25 %, incluso más preferentemente al menos el 50 %, tal como al menos el 75 % y más preferentemente al menos el 100 %. El cambio se puede basar en mejoras en la gravedad de la afección tratada en
- 15 un individuo, o en una diferencia en la frecuencia de mejora de afecciones en poblaciones de individuos con y sin tratamiento con el agente bioactivo, o con el agente bioactivo en combinación con una composición farmacéutica de la presente invención.

Un tratamiento de acuerdo con la invención puede ser profiláctico, de mejora y/o curativo.

- 20 "Cantidad farmacológicamente efectiva", "cantidad farmacéuticamente efectiva" o "cantidad fisiológicamente efectiva" de un "agente bioactivo" es la cantidad de un agente bioactivo presente en una composición farmacéutica, tal como se describe en la presente, necesaria para proporcionar un nivel deseado de agente activo al torrente sanguíneo o al sitio de acción de un individuo (p. ej., los pulmones, el sistema gástrico, el sistema colorrectal, la
- 25 próstata, etc.) que se va a tratar para dar una respuesta fisiológica anticipada cuando se administra dicha composición.

- "Coadministrar" o "coadministración", tal como se usan en la presente, se refieren a la administración de uno o más péptidos de la presente invención y una composición farmacéutica avanzada. Los al menos dos componentes se
- 30 pueden administrar por separado, de forma secuencial o simultánea.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- GIP se refiere a un polipéptido insulínico dependiente de la glucosa, también conocido como péptido inhibidor gástrico (o polipéptido). Tal como se usa en la presente, la abreviatura hGIP es GIP humano (número de acceso de Uniprot P09681), mGIP es GIP de ratón (número de acceso de Uniprot P48756) y rGIP es GIP de rata (número de acceso de Uniprot Q06145). GIP deriva de una proproteína de 153 aminoácidos y circula como un péptido biológicamente activo de 42 aminoácidos. Es sintetizado por las células K de la mucosa del duodeno y el yeyuno del tracto gastrointestinal.

- 40 GIPR (o receptor de GIP) se refiere a receptores de polipéptidos inhibidores gástricos. Estas proteínas de siete transmembranas se encuentran al menos en las células beta del páncreas. Tal como se usa en la presente, la abreviatura hGIPR es GIPR humano (número de acceso de Uniprot P48546), mGIPR es GIPR de ratón (número de acceso de Uniprot Q0P543) y rGIPR es GIPR de rata (número de acceso de Uniprot P43219).

- 45 Los presentes inventores han identificado análogos de GIP con propiedades novedosas y descubrieron, de forma sorprendente, que los análogos de GIP de la presente invención son antagonistas de uno o más GIPR. Esto los hace potencialmente útiles en una gama de aplicaciones terapéuticas.

50 Péptidos de acuerdo con la invención

La presente invención está dirigida a análogos del péptido de GIP que no comprenden los dos residuos de aminoácidos más de extremo N de GIP naturales. En algunas realizaciones, los análogos del péptido de GIP no comprenden los 2, 3 o 4 residuos de aminoácidos más de extremo N de GIP natural.

- 55 Un aspecto de la invención es proporcionar un péptido que consiste en 21 a 39 residuos de aminoácidos contiguos derivados del péptido inhibidor gástrico (GIP) (p. ej., SEQ ID NO: 4), donde dicho péptido comprende al menos la secuencia TFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNW (GIP5-25; SEQ ID NO: 73) o TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP5-25, SEQ ID NO: 5),

- 60 donde X_{0a}, X_{0b}, X₁ y X₁ son de forma individual cualquier aminoácido, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 1 de la SEQ ID NO: 4 (ni ningún otro aminoácido en la posición 1 de SEQ ID NO: 4) y donde dicho péptido no comprende el aminoácido Ala de la posición 2 de la SEQ ID NO: 4 (ni ningún otro aminoácido en la posición 2 de SEQ ID NO: 4),
- 65 o una variante funcional de este que tiene al menos el 60 % de identidad con dicho péptido.

En una realización, los péptidos se seleccionan del grupo que consiste en EGTfISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP3-30; SEQ ID NO: 74), GTFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP4-30; SEQ ID NO: 75) y TFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP5-30; SEQ ID NO: 76), donde X_{0a}, X_{0b}, X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido.

En una realización, los péptidos se seleccionan de cualquiera de SEQ ID NO: 1-3, 5-61 y 72-91.

En una realización, los péptidos se seleccionan del grupo que consiste en EGTfISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂-NH₂, GTFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂-NH₂ y TFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂-NH₂, donde X_{0a}, X_{0b}, X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido.

Otro aspecto de la invención es proporcionar hGIP(2-30), hGIP(6-30), hGIP(7-30), hGIP(8-30) y hGIP(9-30), o una variante funcional de estos, per se o en un procedimiento tal como se define en otras partes de la presente.

En una realización, los péptidos de la invención son capaces de unirse y antagonizar un GIPR. En algunas realizaciones, el GIPR es el GIPR humano (número de acceso de Uniprot P48546), el GIPR de ratón (número de acceso de Uniprot Q0P543) o el GIPR de rata (número de acceso de Uniprot P43219).

Los términos "péptido" y "péptido aislado" se pueden utilizar de forma intercambiable en la presente. Los términos "variante" y "variante funcional" se pueden utilizar de forma intercambiable en la presente. De acuerdo con la presente invención, un péptido tal como se define en la presente puede ser una variante funcional de dicha secuencia de aminoácidos definida.

Cuando se hace referencia a un "péptido" en la presente, este término abarca ambas referencias a un péptido per se y también a un péptido para el uso de acuerdo con la presente invención.

Las variantes funcionales de los péptidos de acuerdo con la presente invención son los equivalentes funcionales de dichas secuencias, es decir, conservan al menos algún efecto asociado con la secuencia natural.

En una realización, una variante funcional conserva la misma actividad biológica o capacidades que el péptido natural o el péptido del cual se deriva. En una realización, un péptido y una variante funcional de este de acuerdo con la presente invención es capaz de uno o más de: unirse a uno o más GIPR; antagonizar uno o más GIPR; desplazar GIP1-42 y/o GIP1-30 de uno o más GIPR; tener una mayor afinidad por un GIPR determinado que GIP1-42 y/o GIP1-30; antagonizar la secreción de somatostatina inducida por GIP natural, GIP1-42 y/o GIP1-30; antagonizar la secreción de insulina inducida por GIP natural, GIP1-42 y/o GIP1-30; y antagonizar la secreción de glucagón inducida por GIP natural, GIP1-42 y/o GIP1-30.

En una realización, un péptido y una variante funcional de este de acuerdo con la invención es capaz de unirse (o se une) a uno o más de hGIPR (número de acceso de Uniprot P48546), rGIPR (número de acceso de Uniprot P43219) y mGIPR (número de acceso de Uniprot Q0P543).

En una realización, un péptido y una variante funcional de este de acuerdo con la invención es capaz de inhibir (reducir, antagonizar) uno o más de i) secreción de glucagón inducida por GIP, ii) secreción de insulina inducida por GIP, iii) secreción de somatostatina inducida por GIP, iv) absorción de glucosa inducida por GIP, v) síntesis de ácidos grasos y/o incorporación de ácidos grasos inducida por GIP, vi) expresión o actividad alta o aumentada de un GIPR y vii) liberación de GIP después de una comida (liberación de GIP postprandial).

En una realización, el péptido comprende al menos la secuencia TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP5-25, SEQ ID NO: 5), donde X₁ en la posición 18 es cualquier aminoácido, tal como un aminoácido de origen natural o de origen no natural como se define en la presente.

En una realización, el péptido comprende al menos la secuencia TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP5-30, SEQ ID NO: 78), donde X₁ en la posición 18 y X₂ en la posición 30 es de forma individual cualquier aminoácido, tal como un aminoácido de origen natural o de origen no natural como se define en la presente.

En una realización, los péptidos de la invención no comprenden los primeros dos aminoácidos de GIP, es decir, los péptidos de la invención no comprenden el aminoácido Tyr de la posición 1 y no comprenden el aminoácido Ala de la posición 2 de SEQ ID NO: 4.

Un péptido que comprende o que consiste en una secuencia significa que el péptido puede comprender la secuencia, consistir en la secuencia o comprender al menos la secuencia completa. Un péptido que "comprende al menos" una secuencia de péptido, tal como "que comprende al menos la secuencia TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW", significa que el péptido incluye la totalidad de la secuencia de péptido TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP5-25, SEQ ID NO: 5). Sin embargo, no excluye la presencia de componentes o aminoácidos adicionales.

En una realización, el péptido es de origen no natural.

En una realización, el péptido es sintético.

En una realización, el péptido es un péptido aislado.

5

En una realización, el péptido se selecciona del grupo que consiste en EGTfISDYSIAMX_{0a}X_{0b}I_X₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP3-30; SEQ ID NO: 74), GTFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}I_X₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP4-30; SEQ ID NO: 75) y TFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}I_X₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP5-30; SEQ ID NO: 76), donde X_{0a}, X_{0b}, X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido, o una variante funcional de este, que tiene al menos el 75 % de identidad de

10 secuencia con dicho péptido.

En una realización, el péptido se selecciona del grupo que consiste en EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP3-30; SEQ ID NO: 11), GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP4-30; SEQ ID NO: 28),

15 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP5-30; SEQ ID NO: 45), donde X_{0a}, X_{0b}, X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido, o una variante funcional de este, que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido.

El péptido de la invención en una realización se selecciona del grupo que consiste en:

- 20 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP3-25, SEQ ID NO: 6),
 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP3-26, SEQ ID NO: 7),
 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLL (GIP3-27, SEQ ID NO: 8),
 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLA (GIP3-28, SEQ ID NO: 9),
 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQ (GIP3-29, SEQ ID NO: 10),
 25 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP3-30, SEQ ID NO: 11),
 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂G (GIP3-31, SEQ ID NO: 12),
 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GK (GIP3-32, SEQ ID NO: 13),
 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKK (GIP3-33, SEQ ID NO: 14),
 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKN (GIP3-34, SEQ ID NO: 15),
 30 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKND (GIP3-35, SEQ ID NO: 16),
 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDW (GIP3-36, SEQ ID NO: 17),
 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWK (GIP3-37, SEQ ID NO: 18),
 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKH (GIP3-38, SEQ ID NO: 19),
 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHN (GIP3-39, SEQ ID NO: 20),
 35 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNI (GIP3-40, SEQ ID NO: 21),
 EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNIT (GIP3-41, SEQ ID NO: 22),

o una variante funcional de este, donde X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido, tal como un aminoácido de origen natural o de origen no natural como se define en la presente.

40

En una realización particular, el péptido de la invención es

EGTfISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP3-30, SEQ ID NO: 11), o una variante funcional de este, donde X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido.

45 En una realización particular, el péptido es hGIP3-30 (SEQ ID NO: 1), o una variante de este. En una realización preferida, el péptido consiste en hGIP3-30 (SEQ ID NO: 1).

En una realización particular, el péptido es rGIP3-30 (SEQ ID NO: 2), o una variante de este. En una realización preferida, el péptido consiste en rGIP3-30 (SEQ ID NO: 2).

50

En una realización particular, el péptido es mGIP3-30 (SEQ ID NO: 3), o una variante de este. En una realización preferida, el péptido consiste en mGIP3-30 (SEQ ID NO: 3).

55 En algunas realizaciones, el péptido de la invención no comprende el aminoácido Glu de la posición 3 (o cualquier otro aminoácido en la posición 3) de la SEQ ID NO: 4. En la presente realización, el péptido se selecciona del grupo que consiste en:

- GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP4-25, SEQ ID NO: 23),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLL (GIP4-26, SEQ ID NO: 24),
 60 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLL (GIP4-27, SEQ ID NO: 25),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLA (GIP4-28, SEQ ID NO: 26),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQ (GIP4-29, SEQ ID NO: 27),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP4-30, SEQ ID NO: 28),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂G (GIP4-31, SEQ ID NO: 29),
 65 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GK (GIP4-32, SEQ ID NO: 30),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKK (GIP4-33, SEQ ID NO: 31),

GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKN (GIP4-34, SEQ ID NO: 32),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKND (GIP4-35, SEQ ID NO: 33),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDW (GIP4-36, SEQ ID NO: 34),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWK (GIP4-37, SEQ ID NO: 35),
 5 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKH (GIP4-38, SEQ ID NO: 36),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHN (GIP4-39, SEQ ID NO: 37),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNI (GIP4-40, SEQ ID NO: 38),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNIT (GIP4-41, SEQ ID NO: 39),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNITQ (GIP4-42, SEQ ID NO: 40),

10

o una variante funcional de este, donde X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido, tal como un aminoácido de origen natural o de origen no natural como se define en la presente.

En algunas realizaciones, el péptido de la invención no comprende el aminoácido Glu de la posición 3 (o cualquier
 15 otro aminoácido en la posición 3) y el aminoácido Gly de la posición 4 (o cualquier otro aminoácido en la posición 4) de SEQ ID NO: 4. En la presente realización, el péptido se selecciona del grupo que consiste en:

TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP5-25, SEQ ID NO: 5),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLL (GIP5-26, SEQ ID NO: 41),
 20 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLL (GIP5-27, SEQ ID NO: 42),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLA (GIP5-28, SEQ ID NO: 43),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQ (GIP5-29, SEQ ID NO: 44),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP5-30, SEQ ID NO: 45),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂G (GIP5-31, SEQ ID NO: 46),
 25 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GK (GIP5-32, SEQ ID NO: 47),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKK (GIP5-33, SEQ ID NO: 48),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKN (GIP5-34, SEQ ID NO: 49),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKND (GIP5-35, SEQ ID NO: 50),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDW (GIP5-36, SEQ ID NO: 51),
 30 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWK (GIP5-37, SEQ ID NO: 52),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKH (GIP5-38, SEQ ID NO: 53)
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHN (GIP5-39, SEQ ID NO: 54),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNI (GIP5-40, SEQ ID NO: 55),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNIT (GIP5-41, SEQ ID NO: 56),
 35 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNITQ (GIP5-42, SEQ ID NO: 57),

o una variante funcional de este, donde X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido, tal como un aminoácido de origen natural o de origen no natural como se define en la presente.

40 En una realización, X₁ y X₂ tal como se definen en la presente para las variantes de péptidos son idénticos al aminoácido en la posición correspondiente en GIP humano.
 En una realización, X₁ es His y/o X₂ es Lys.

En una realización, X₁ y X₂ tal como se definen en la presente para las variantes de péptidos son idénticos al
 45 aminoácido en la posición correspondiente en GIP de rata y/o ratón.
 En una realización, X₁ es Arg y/o X₂ es Lys.
 En una realización, X₁ es Arg y/o X₂ es Arg.

En una realización, X₁ (posición 18) es cualquier aminoácido, tal como un aminoácido de origen natural o de origen
 50 no natural. En realizaciones preferidas, X₁ se selecciona del grupo que consiste en Ala, His, Arg y Lys. En estas realizaciones, los péptidos de la invención consisten en 21 a 39 residuos de aminoácidos contiguos y comprenden o consisten en al menos una secuencia seleccionada del grupo que consiste en TFISDYSIAMDKIHQQDFVNW (SEQ ID NO: 59), TFISDYSIAMDKIRQQDFVNW (SEQ ID NO: 60), TFISDYSIAMDKIAQQDFVNW (SEQ ID NO: 61) y TFISDYSIAMDKIKQQDFVNW (SEQ ID NO: 72).

55

En una realización, X₂ (posición 30) es cualquier aminoácido, tal como un aminoácido de origen natural o de origen no natural. En realizaciones preferidas, X₂ se selecciona del grupo que consiste en Ala, Lys y Arg.

En una realización, X₁ es His. En una realización, X₁ es His y X₂ es Lys. En otra realización, X₁ es His y X₂ es Arg.
 60 En otra realización, X₁ es His y X₂ es Ala.

En una realización, X₁ es Arg. En otra realización, X₁ es Arg y X₂ es Lys. En otra realización, X₁ es Arg y X₂ es Arg.
 En otra realización, X₁ es Arg y X₂ es Ala.

65 En otra realización, X₁ es Ala y X₂ es Lys. En otra realización, X₁ es Ala y X₂ es Arg. En otra realización, X₁ es Ala y X₂ es Ala.

En otra realización, X₁ es Lys y X₂ es Lys. En otra realización, X₁ es Lys y X₂ es Arg. En otra realización, X₁ es Lys y X₂ es Ala.

5 En una realización, el péptido de la invención comprende la secuencia TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP5-25, SEQ ID NO: 5), o una variante de esta que es TFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNW, donde D en la posición 15 (X_{0a}) y/o K en la posición 16 (X_{0b}) son de forma individual cualquier aminoácido, tal como un aminoácido de origen natural o de origen no natural como se define en la presente.

10 En una realización, X_{0a} se selecciona de Asp y Ala. En una realización X_{0b} se selecciona de Lys y Ala.

Un aspecto de la invención es proporcionar un péptido que consiste en 28 residuos de aminoácidos contiguos derivados del péptido inhibidor gástrico, donde dicho péptido comprende o consiste en un péptido seleccionado del grupo que consiste en EGTfISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAqK (hGIP3-30, SEQ ID NO: 1),

15 EGTfISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAqK (rGIP3-30, SEQ ID NO: 2), EGTfISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQR (mGIP3-30, SEQ ID NO: 3) y variantes funcionales de este que tiene al menos el 60 % de identidad con dicho péptido.

"Identidad" e "identidad de secuencia" se utilizan de forma intercambiable en la presente.

20

En una realización, una variante funcional de acuerdo con la presente invención se selecciona del grupo que consiste en:

25 EGTfISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAqK (hGIP(3-30)H18A; SEQ ID NO:79),
EGTfISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAqK (hGIP(3-30)H18K; SEQ ID NO:80),
EGTfISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAqK (hGIP(3-30)D15EH18A; SEQ ID NO: 81),
EGTfISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAqK (hGIP(3-30)K16AH18A; SEQ ID NO: 82),
EGTfISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAqK (hGIP(3-30)D15E; SEQ ID NO: 83),
EGTfISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAqK (hGIP(3-30)D15N; SEQ ID NO:84),
30 EGTfISDYSIAMDKIAHQDFVNWLLAqK (hGIP(3-30)K16A; SEQ ID NO:85),
EGTfISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAqK (hGIP(3-30)K16H; SEQ ID NO:86),
EGTfISDYSIAMDKIRHQDFVNWLLAqK (hGIP(3-30)K16R; SEQ ID NO:87),
EGTfISDYSIAMDKIFQQDFVNWLLAqK (hGIP(3-30)H18F; SEQ ID NO:88),
EGTfISDYSIAMDKIQQDFVNWLLAqK (hGIP(3-30)H18W; SEQ ID NO:89),
35 EGTfISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP(3-30)K30R SEQ ID NO:90) y
EGTfISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAqH (hGIP(3-30)K30H; SEQ ID NO:91).

En una realización, el péptido de la invención tiene al menos el 60 % de identidad, tal como al menos el 65 % de identidad, tal como al menos el 70 % de identidad, tal como al menos el 75 % de identidad, tal como al menos el 80 % de identidad, tal como al menos el 85 % de identidad, tal como al menos el 90 % de identidad, tal como al menos el 95 % de identidad, tal como al menos el 99 % de identidad, tal como el 100 % de identidad con la parte correspondiente de hGIP (SEQ ID NO: 65), rGIP (SEQ ID NO: 66) o mGIP (SEQ ID NO: 67).

45 En una realización, el péptido de la invención tiene entre el 60 y el 65 % de identidad, tal como entre el 65 y el 70 % de identidad, tal como entre el 70 y el 75 % de identidad, tal como entre el 75 y el 80 % de identidad, tal como entre el 80 y el 85 % de identidad, tal como entre el 85 y el 90 % de identidad, tal como entre el 90 y el 95 % de identidad, tal como entre el 95 y el 99 % de identidad, tal como entre el 99 y el 100 % de identidad, tal como entre el 100 % de identidad con la parte correspondiente de hGIP (SEQ ID NO: 65). En algunas realizaciones, el péptido de la invención tiene entre el 60 y el 65 % de identidad, tal como entre el 65 y el 70 % de identidad, tal como entre el 70 y el 75 % de identidad, tal como entre el 75 y el 80 % de identidad, tal como entre el 80 y el 85 % de identidad, tal como entre el 85 y el 90 % de identidad, tal como entre el 90 y el 95 % de identidad, tal como entre el 95 y el 99 % de identidad, tal como entre el 99 y el 100 % de identidad con hGIP3-30 (SEQ ID NO: 1), hGIP4-30 (SEQ ID NO:77), hGIP5-30 (SEQ ID NO:78), rGIP3-30 (SEQ ID NO: 2) o mGIP3-30 (SEQ ID NO: 3).

55

En una realización, una variante de un péptido de acuerdo con la presente invención es una variante que tiene entre 1 y 10 sustituciones de aminoácidos, tal como 1 sustitución de aminoácido, por ejemplo, 2 sustituciones de aminoácidos, tal como 3 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo 4 sustituciones de aminoácidos, tal como 5 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo 6 sustituciones de aminoácidos, tal como 7 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo 8 sustituciones de aminoácidos, tal como 9 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo 10 sustituciones de aminoácidos en comparación con la parte correspondiente de cualquiera de SEQ ID NO: 1 a 91 / en una posición determinada de cualquiera de SEQ ID NO: 1 a 91.

65 En una realización, una o más, o todas, de dichas sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras.

En una realización, el péptido de acuerdo con la presente invención no comprende ni consiste en GIP1-42 (SEQ ID NO: 4). De esto se deduce que en una realización, el péptido de acuerdo con la presente invención no comprende ni consiste en hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65), rGIP1-42 (SEQ ID NO: 66) o mGIP1-42 (SEQ ID NO: 67).

5 En una realización, el péptido de acuerdo con la presente invención no comprende ni consiste en la secuencia de aminoácidos GIP3-42 (SEQ ID NO: 58). De esto se deduce que en una realización, el péptido de acuerdo con la presente invención no comprende ni consiste en hGIP3-42 (SEQ ID NO: 62), rGIP3-42 (SEQ ID NO: 63) o mGIP3-42 (SEQ ID NO: 64).

10 En una realización, el péptido de acuerdo con la presente invención no comprende ni consiste en GIP1-30 (SEQ ID NO: 68). De esto se deduce que en una realización, el péptido de acuerdo con la presente invención no comprende ni consiste en hGIP1-30 (SEQ ID NO: 69), rGIP1-30 (SEQ ID NO: 70) o mGIP1-30 (SEQ ID NO: 71).

En algunas realizaciones, dicha una o más sustituciones de aminoácidos es una sustitución de aminoácidos conservadora (o una sustitución sinónima). Una sustitución conservadora es la sustitución de aminoácidos cuyas cadenas laterales tienen propiedades bioquímicas similares y por ende no afectan la función del péptido.

Entre los aminoácidos comunes, por ejemplo, una "sustitución de aminoácidos conservadora" también se puede ilustrar mediante una sustitución entre aminoácidos dentro de cada uno de los siguientes grupos: (1) glicina, alanina, 20 valina, leucina e isoleucina, (2) fenilalanina, tirosina y triptófano, (3) serina y treonina, (4) aspartato y glutamato, (5) glutamina y asparagina, y (6) lisina, arginina e histidina.

En una realización, un residuo de serina de un péptido de la invención se sustituye por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Gin, Asn y Thr (todos aminoácidos con cadenas laterales polares sin carga); y de forma 25 independiente de este, un residuo de glicina (Gly) se sustituye por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Ala, Val, Leu e Ile; y de forma independiente de este, un residuo de arginina (Arg) se sustituye por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Lys y His (todos tienen cadenas laterales con carga positiva); y de forma independiente de este, un residuo de lisina (Lys) se sustituye por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Arg y His; y de forma independiente de este, un residuo de metionina (Met) se sustituye por un 30 aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Leu, Pro, Ile, Val, Phe, Tyr y Trp (todas tienen cadenas laterales hidrofóbicas); y de forma independiente de este, un residuo de glutamina (Gln) se sustituye por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Asp, Glu y Asn; y de forma independiente de este, un residuo de alanina (Ala) se sustituye por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Gly, Val, Leu e Ile.

35 Las sustituciones de aminoácidos particulares de la presente invención son K por R, E por D, L por M, Q por E, I por V, I por L, A por S, Y por W, K por Q, S por T, N por S y Q por R.

La identidad entre las secuencias de aminoácidos se puede calcular utilizando algoritmos conocidos tales como BLOSUM 30, BLOSUM 40, BLOSUM 45, BLOSUM 50, BLOSUM 55, BLOSUM 60, BLOSUM 62, BLOSUM 65, 40 BLOSUM 70, BLOSUM 75, BLOSUM 80, BLOSUM 85 o BLOSUM 90 o mediante comparación simple de los aminoácidos específicos presentes en las posiciones correspondientes en dos secuencias de péptidos que se van a comparar.

La homología se puede utilizar como sinónimo de identidad/secuencia de identidad.

45 En otra realización, una variante de acuerdo con la presente invención incluye secuencias donde un aminoácido de alquilo se sustituye por un aminoácido de alquilo, donde un aminoácido aromático se sustituye por un aminoácido aromático, donde un aminoácido que contiene azufre se sustituye por un aminoácido que contiene azufre, donde un aminoácido que contiene hidroxilo se sustituye por un aminoácido que contiene hidroxilo, donde un aminoácido ácido se 50 sustituye por un aminoácido ácido, donde un aminoácido básico se sustituye por un aminoácido básico y/o donde un aminoácido monocarboxílico dibásico se sustituye por un aminoácido monocarboxílico dibásico.

Se pueden introducir sustituciones conservadoras en una o más posiciones de un péptido de acuerdo con la invención, siempre que la variante siga siendo funcional. Sin embargo, también puede ser deseable introducir 55 sustituciones no conservadoras en una o más posiciones (sustituciones no sinónimas).

Una sustitución no conservadora que produce la formación de una variante del péptido de acuerdo con la invención en una realización comprende una sustitución de residuos de aminoácidos que i) difiere sustancialmente en polaridad, por ejemplo, un residuo con una cadena lateral no polar (Ala, Leu, Pro, Trp, Val, Ile, Leu, Phe o Met) 60 sustituido por un residuo con una cadena lateral polar tal como Gly, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn o Gln o un aminoácido cargado, tal como Asp, Glu, Arg o Lys, o la sustitución de un residuo cargado o polar por uno no polar; y/o ii) difiere sustancialmente en su efecto sobre la orientación de la estructura principal del péptido tal como la sustitución de o por Pro o Gly por otro residuo; y/o iii) difiere sustancialmente en la carga eléctrica, por ejemplo, una sustitución de un residuo con carga negativa, tal como Glu o Asp por un residuo con carga positiva tal como Lys, His o Arg (y 65 viceversa); y/o iv) difiere sustancialmente en el volumen estérico, por ejemplo una sustitución de un residuo voluminoso tal como His, Trp, Phe o Tyr por uno que tenga una cadena lateral menor, p. ej., Ala, Gly o Ser (y

viceversa).

La sustitución de aminoácidos se puede realizar en una realización basándose en sus valores de hidrofobicidad e hidrofiliidad y la similitud relativa de los sustituyentes de la cadena lateral de aminoácidos, incluidos la carga, el tamaño y similares.

Los péptidos de acuerdo con la presente invención comprenden aminoácidos naturales o proteinógenos, es decir, los 22 aminoácidos que se incorporan naturalmente en los polipéptidos. De estos, 20 están codificados por el código genético universal (véase, la tabla X arriba) y los 2 restantes; selenocisteína (Sec, U) y pirrolisina (Pyl, O), se incorporan en las proteínas mediante mecanismos sintéticos únicos.

Un péptido de acuerdo con la invención en una realización comprende uno o más residuos de aminoácidos de origen no natural (aminoácidos no naturales, no proteinogénicos o no estándar). Los aminoácidos de origen no natural incluyen, p. ej., entre otros, beta-2-naftil-alanina, trans-3-metilprolina, 2,4-metanoprolina, cis-4-hidroxioprolina, ornitina, trans-4-hidroxioprolina, N-metilglicina, alo-treonina, metiltreonina, hidroxietilcisteína, hidroxietilhomocisteína, nitroglutamina, homoglutamina, ácido pipercolico, tiazolidina, ácido carboxílico, deshidroprolina, 3- y 4-metilprolina, 3,3-dimetilprolina, terc-leucina, norleucina, norvalina, 2-azafenilalanina, 3-azafenilalanina, 4-azafenilalanina y 4-fluorofenilalanina.

Cualquier aminoácido de acuerdo con la presente invención puede estar en la configuración L o D. Si no se especifica nada, se entiende preferentemente la referencia a la forma isomérica L.

Los aminoácidos estándares y/o no estándares pueden estar unidos por enlaces peptídicos (para formar una cadena peptídica lineal) o por enlaces no peptídicos (p. ej., a través de las cadenas laterales variables de los aminoácidos). Preferentemente, los aminoácidos de la presente invención están unidos por enlaces peptídicos.

El término péptido también abarca las modificaciones postraduccionales introducidas por reacciones químicas o catalizadas por enzimas, tal como se conoce en la técnica. Estas incluyen acetilación, fosforilación, metilación, glucosilación, glicación, amidación, hidroxilación, desaminación, desamidación, carbamilación y sulfatación de uno o más residuos de aminoácidos, así como modificación proteolítica por proteinasas conocidas, incluidas las catepsinas lisosómicas, y también calpaínas, secretasas y metaloproteinasas de matriz.

En una realización, el péptido de la presente invención está amidado, tal como amidado en el extremo C (-NH₂). En una realización ejemplar de este, el péptido es hGIP(3-30)-NH₂.

En una realización, el péptido de la presente invención está acetilado, tal como acetilado en el extremo N.

Además, los equivalentes funcionales de los péptidos pueden comprender modificaciones químicas tales como ubiquitinación, etiquetado (p. ej., con radionúclidos, diversas enzimas, etc.), pegilación (derivación con polietilenglicol) o mediante inserción (o sustitución por síntesis química) de aminoácidos tales como ornitina, que no se encuentran normalmente en las proteínas humanas (no proteinogénico).

Se pueden formular compuestos estéricamente similares para imitar las partes principales de la estructura peptídica. Esto se puede lograr mediante técnicas de modelado y diseño químico conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden emplear esterificación y otras alquilaciones para modificar el extremo amino, p. ej., de una estructura principal de péptidos de di-arginina, para imitar una estructura de tetra péptido. Se entenderá que todas las construcciones estéricamente similares se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los péptidos con alquilaciones y esterificaciones de extremo N y extremo C también están comprendidos dentro de la presente invención.

Una secuencia peptídica contigua o consecutiva es una secuencia de aminoácidos consecutivos que están unidos linealmente por enlaces peptídicos. Secuencia de aminoácidos contigua o consecutiva se utiliza de forma intercambiable en la presente.

Un péptido de la presente invención en una realización consiste en 21 a 39 aminoácidos contiguos derivados de GIP (SEQ ID NO: 4). En una realización, el péptido de acuerdo con la presente invención comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos contigua de 39 aminoácidos, por ejemplo 38 aminoácidos, tal como 37 aminoácidos, por ejemplo 36 aminoácidos, tal como 35 aminoácidos, por ejemplo 34 aminoácidos, tal como 33 aminoácidos, por ejemplo 32 aminoácidos, tal como 31 aminoácidos, por ejemplo 30 aminoácidos, tal como 29 aminoácidos, por ejemplo 28 aminoácidos, tal como 27 aminoácidos, por ejemplo 26 aminoácidos, tal como 25 aminoácidos, por ejemplo 24 aminoácidos, tal como 23 aminoácidos, por ejemplo 22 aminoácidos, tal como 21 aminoácidos derivados de GIP (SEQ ID NO:4) que comprende al menos la secuencia TFI SDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP5-25, SEQ ID NO: 5) o una variante de esta.

En una realización particular, el péptido de la invención consiste en 28 aminoácidos. En una realización particular, el péptido de la invención consiste en 28 aminoácidos correspondientes a los aminoácidos 3-30 de GIP (SEQ ID

NO:4).

Compuesto de la presente invención

- 5 Un aspecto de la presente invención es proporcionar un compuesto que comprende o que consiste en un péptido de acuerdo con la presente invención. En una realización, dicho péptido se formula como un monómero (es decir, comprende 1 copia del péptido), mientras que en otra realización, dicho péptido se formula como un multímero.

Compuesto multimérico

- 10 En una realización, el péptido de acuerdo con la presente invención se formula como un multímero. Un multímero es una proteína que comprende o que consiste en múltiples monómeros. Un multímero es un conjunto de múltiples moléculas que normalmente se mantiene unido con enlaces no covalentes. Esta definición distingue un multímero de un polímero, que es una serie de monómeros que se mantienen unidos con enlaces covalentes.

- 15 Una secuencia peptídica de la presente invención se encuentra conectada en una realización con otra secuencia peptídica (idéntica o no idéntica) de la presente invención por un enlace químico o a través de un grupo enlazador. En algunas realizaciones, un péptido de la invención se formula como un oligómero o un multímero de monómeros, donde cada monómero es como una secuencia peptídica tal como se define de acuerdo con la presente invención.

- 20 Por lo tanto, de acuerdo con la invención, un compuesto multimérico es en una realización un polímero que comprende dos o más secuencias peptídicas de la invención, donde dichas secuencias peptídicas son idénticas o no idénticas, donde al menos una de las dos o más secuencias peptídicas es un péptido de acuerdo con la presente invención. Preferentemente, ambas secuencias peptídicas son un péptido de acuerdo con la presente invención.

- 25 En una realización, el compuesto multimérico es un dímero, que comprende dos péptidos de acuerdo con la presente invención, donde dichos dos péptidos son idénticos o no idénticos entre sí.

- 30 En otra realización, el compuesto multimérico es un trímero, que comprende tres péptidos de acuerdo con la presente invención, donde dichos péptidos son idénticos o no idénticos entre sí.

En otra realización, el compuesto multimérico es un tetramero, que comprende cuatro péptidos de acuerdo con la presente invención, donde dichos péptidos son idénticos o no idénticos entre sí.

- 35 En una realización, el compuesto multimérico es un dendrímero, tal como un dendrímero tetramérico u octamérico. Los dendrímeros son moléculas grandes repetidamente ramificadas, aproximadamente esféricas, típicamente simétricas alrededor del núcleo, y a veces adoptan una morfología tridimensional esférica.

- 40 Los dendrímeros de acuerdo con la presente invención pueden comprender 4 péptidos, 8 péptidos, 16 péptidos o 32 péptidos. En una realización particular, dicho dendrímero comprende cuatro péptidos (es decir, un dendrímero tetramérico) u ocho péptidos (un dendrímero octamérico).

- 45 En algunas realizaciones particulares, el compuesto multimérico comprende dos secuencias de aminoácidos idénticas de la presente invención (dímero) o el compuesto comprende cuatro copias idénticas de una secuencia de aminoácidos de la presente invención (dendrímero tetramérico).

- 50 Los multímeros de acuerdo con la invención se realizan en una realización mediante el enlace de dos o más monómeros peptídicos a través de un enlace peptídico o un grupo enlazador. En una realización, están unidos a una estructura principal de lisina, tal como un residuo de lisina (cada cadena peptídica está unida a un único residuo de lisina) o acoplada a un vehículo de polímero, por ejemplo, un vehículo de proteína. Dicho grupo enlazador en una realización comprende múltiples residuos de lisina, tal como un resto de núcleo que tiene múltiples residuos de lisina, tal como se observa en una estructura dendromérica basada en lisina que contiene tres, siete, quince y más residuos de lisina. Sin embargo, se puede contemplar cualquier otro enlace de los monómeros peptídicos conocidos por los expertos en la técnica.

- 55 El enlace en una realización se produce en el extremo N y/o el extremo C de los monómeros peptídicos.

Actividad antagonista de los péptidos

- 60 En algunas realizaciones, los péptidos de acuerdo con la invención son capaces de unirse y antagonizar un GIPR. El GIPR puede ser cualquier GIPR, incluido el GIPR humano (número de acceso de Uniprot P48546), el GIPR de ratón (número de acceso de Uniprot Q0P543) y el GIPR de rata (número de acceso de Uniprot P43219). En una realización preferida, el GIPR es el GIPR humano (hGIPR).

- 65 En consecuencia, los péptidos de la invención reducen o evitan potencialmente la unión de GIP1-42 y/o de GIP1-30 de longitud completa al GIPR. En algunas realizaciones, el péptido reduce o impide potencialmente la unión de

hGIP1-42 de longitud completa (SEQ ID NO: 65) y/o de hGIP1-30 (SEQ ID NO: 69) a hGIPR (o rGIPR o mGIPR). En otras realizaciones, el péptido reduce o impide potencialmente la unión de rGIP1-42 de longitud completa (SEQ ID NO: 66) y/o de rGIP1-30 (SEQ ID NO: 70) a rGIPR (o hGIPR o mGIPR). En algunas realizaciones, el péptido reduce o impide potencialmente la unión de mGIP1-42 de longitud completa (SEQ ID NO: 67) y/o de mGIP1-30 (SEQ ID NO: 71) a mGIPR (o hGIPR o rGIPR).

Los péptidos de la invención en una realización se seleccionan del grupo que consiste en antagonistas competitivos, antagonistas anticompetitivos, antagonistas no competitivos, antagonistas silenciosos, antagonistas parciales o antagonistas inversos. En una realización particular, el péptido es un antagonista competitivo de GIPR.

10

Por lo tanto, en algunas realizaciones, el péptido es un antagonista competitivo de hGIPR. En otras realizaciones, el péptido es un antagonista competitivo de mGIPR. En otras realizaciones, el péptido es un antagonista competitivo de rGIPR. En otras realizaciones, el péptido es un antagonista competitivo de dos o más de hGIPR, rGIPR y mGIPR.

15 Los antagonistas tienen un valor de K_i que refleja la afinidad de los antagonistas por su receptor y, en consecuencia, la capacidad para inhibir la unión de los agonistas. El péptido de la invención en una realización tiene una K_i de al menos 1 nM, tal como al menos 5 nM, 10 nM, tal como al menos 15 nM, tal como al menos 20 nM, tal como al menos 25 nM, tal como al menos 30 nM, tal como al menos 35 nM, tal como al menos 40 nM, tal como al menos 45 nM, tal como al menos 50 nM, tal como al menos 55 nM, tal como al menos 60 nM.

20

El péptido de la invención, en una realización, tiene una K_i de entre 1 y 200 nM, tal como entre 1 y 5 nM, tal como entre 5 y 10 nM, tal como entre 10 y 15 nM, tal como entre 15 y 20 nM, tal como entre 20 y 25 nM, tal como entre 25 y 30 nM, tal como entre 30 y 35 nM, tal como entre 35 y 40 nM, tal como entre 40 y 45 nM, tal como entre 45 y 50 nM, tal como entre 50 y 55 nM, tal como entre 55 y 60 nM, tal como entre 60 y 65 nM, tal como entre 65 y 70 nM, tal como entre 70 y 75 nM, tal como entre 75 y 80 nM, tal como entre 80 y 85 nM, tal como entre 85 y 90 nM, tal como entre 90 y 95 nM, tal como entre 95 y 100 nM, tal como entre 100 y 105 nM, tal como entre 105 y 110 nM, tal como entre 110 y 115 nM, tal como entre 115 y 120 nM, tal como entre 120 y 125 nM, tal como entre 125 y 130 nM, tal como entre 130 y 135 nM, tal como entre 135 y 140 nM, tal como entre 140 y 145 nM, tal como entre 145 y 150 nM, tal como entre 150 y 155 nM, tal como entre 155 y 160 nM, tal como entre 160 y 165 nM, tal como entre 165 y 170 nM, tal como entre 170 y 175 nM, tal como entre 175 y 180 nM, tal como entre 180 y 185 nM, tal como entre 185 y 190 nM, tal como entre 190 y 195 nM, tal como entre 195 y 200 nM.

25

En algunas realizaciones, el péptido tiene una afinidad por un GIPR determinado que es mayor que la afinidad de hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65) por el mismo GIPR. Por ejemplo, el péptido en una realización tiene una afinidad por hGIPR, por rGIPR y por mGIPR que es mayor que la afinidad de hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65) por hGIPR, por rGIPR y por mGIPR, respectivamente.

30

En algunas realizaciones, el péptido tiene una afinidad por un GIPR determinado que es mayor que la afinidad de rGIP1-42 (SEQ ID NO: 59) por el mismo GIPR. Por ejemplo, el péptido en una realización tiene una afinidad por hGIPR, por rGIPR y por mGIPR que es mayor que la afinidad de rGIP1-42 (SEQ ID NO: 59) por hGIPR, por rGIPR y por mGIPR, respectivamente.

35

En algunas realizaciones, el péptido tiene una afinidad por un GIPR determinado que es mayor que la afinidad de mGIP1-42 (SEQ ID NO: 60) por el mismo GIPR. Por ejemplo, el péptido en una realización tiene una afinidad por hGIPR, por rGIPR y por mGIPR que es mayor que la afinidad de mGIP1-42 (SEQ ID NO: 60) por hGIPR, por rGIPR y por mGIPR, respectivamente.

40

En algunas realizaciones, el péptido de la invención es capaz de desplazar a GIP1-42, GIP1-30 y/o GIP3-42 de un GIPR. En algunas realizaciones, el péptido de la invención es capaz de desplazar a GIP1-42 y/o -GIP1-30 humano, de ratón o rata de hGIPR, para rGIPR y/o para mGIPR. En una realización, el péptido es capaz de desplazar a hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65) de hGIPR. En una realización, el péptido es capaz de desplazar a rGIP1-42 (SEQ ID NO: 66) de rGIPR. En una realización, el péptido es capaz de desplazar a mGIP1-42 (SEQ ID NO: 67) de mGIPR.

45

En algunas realizaciones, el péptido de la invención es capaz de desplazar a hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65) y/o hGIP1-30 (SEQ ID NO: 69) con un valor de IC_{50} de al menos 0,5 nM, por ejemplo, aprox. 0,92 nM, tal como al menos 1 nM, tal como al menos 2 nM, tal como al menos 3 nM, tal como al menos 4 nM, tal como al menos 5 nM, tal como al menos 5,2 nM, tal como al menos 6 nM, tal como al menos 7 nM, tal como al menos 7,8 nM, tal como al menos 8 nM, tal como al menos 9 nM, tal como al menos 10 nM, tal como al menos 11 nM, tal como al menos 11,4 nM, tal como al menos 12 nM, tal como al menos 13 nM, tal como al menos 14 nM, tal como al menos 15 nM, tal como al menos 16 nM.

50

En algunas realizaciones, el péptido de la invención es capaz de desplazar a hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65) y/o hGIP1-30 (SEQ ID NO: 69) con un valor de IC_{50} de entre 1 y 100 nM, tal como entre 1 y 5 nM, tal como entre 5 y 10 nM, tal como entre 10 y 15 nM, tal como entre 15 y 20 nM, tal como entre 20 y 25 nM, tal como entre 25 y 30 nM, tal como entre 30 y 35 nM, tal como entre 35 y 40 nM, tal como entre 40 y 45 nM, tal como entre 45 y 50 nM, tal como entre 50 y 55 nM, tal como entre 55 y 60 nM, tal como entre 60 y 65 nM, tal como entre 65 y 70 nM, tal como entre 70 y 75 nM.

55

60

nM, tal como entre 75 y 80 nM, tal como entre 80 y 85 nM, tal como entre 85 y 90 nM, tal como entre 90 y 95 nM, tal como entre 95 y 100 nM.

En algunas realizaciones, el péptido es capaz de desplazar a hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65) y/o hGIP1-30 (SEQ ID NO: 69) con un valor de IC50 de entre 1 y 100 nM. En otras realizaciones, el péptido es capaz de desplazar a rGIP1-42 (SEQ ID NO: 66) y/o rGIP1-30 (SEQ ID NO: 70) con un valor de IC50 de entre 1 y 100 nM. En otras realizaciones, el péptido es capaz de desplazar a mGIP1-42 (SEQ ID NO: 67) y/o mGIP1-30 (SEQ ID NO: 71) con un valor de IC50 de entre 1 y 100 nM.

10 En algunas realizaciones, los péptidos de la invención son capaces de antagonizar la secreción de somatostatina inducida por GIP natural. En realizaciones particulares, el péptido es capaz de antagonizar la secreción de somatostatina inducida por hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65).

En algunas realizaciones, los péptidos de la invención son capaces de antagonizar la secreción de insulina inducida por GIP natural. En realizaciones particulares, dicho péptido es capaz de antagonizar la secreción de insulina inducida por hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65).

En algunas realizaciones, los péptidos de la invención son capaces de antagonizar la secreción de glucagón inducida por GIP natural. En realizaciones particulares, dicho péptido es capaz de antagonizar la secreción de glucagón inducida por hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65).

Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que antagonizar los GIPR produce niveles de somatostatina reducidos y/o niveles de insulina reducidos y/o niveles de ácidos grasos libres inferiores.

25 **Determinación de las propiedades y afinidad del antagonista**

Para determinar si un péptido es un antagonista de GIPR, se pueden emplear los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la determinación del IC50 del péptido. Esto se puede realizar mediante la construcción de una curva de respuesta a la dosis y análisis del efecto de diferentes concentraciones del péptido sobre la inversión de la actividad agonista. El agonista puede ser GIP1-42, por ejemplo, hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65), rGIP1-42 (SEQ ID NO: 66) o mGIP1-42 (SEQ ID NO: 67), o GIP1-30. El GIPR puede ser hGIPR, rGIPR o mGIPR. Se pueden calcular los valores de IC50 para un antagonista dado determinando la concentración necesaria para inhibir la mitad de la respuesta biológica máxima del agonista. Un procedimiento para determinar si un péptido es un antagonista se describe en el ejemplo 4, pero también se pueden utilizar otros procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede realizar un análisis de gráficas de Schild en curvas de respuesta a la dosis de cAMP de hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65) con concentraciones crecientes de péptidos derivados de GIP. De este modo, también se puede determinar el tipo de actividad antagonista.

Se pueden realizar experimentos de unión de competencia heterólogos para medir la afinidad del péptido por un GIPR, es decir, con qué eficiencia el péptido es capaz de desplazar un GIP1-42 determinado, por ejemplo, hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65), rGIP1-42 (SEQ ID NO: 66) o mGIP1-42 (SEQ ID NO: 67). Estos experimentos de unión de competición se pueden realizar tal como se describió en el ejemplo 3 o mediante otros procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, GIP1-42 puede estar marcado de forma radioactiva, por ejemplo con ¹²⁵I. El experto en la técnica conoce otros isótopos adecuados.

45 **Construcción de ácido nucleico codificante del péptido de GIP**

Existen diversos trastornos metabólicos y enfermedades que surgen de causas genéticas y no genéticas, o una combinación de ambas. Las células beta del páncreas son una posible diana de la terapia génica.

50 En una realización de la presente invención, se proporciona una construcción de ácido nucleico codificante de un péptido de acuerdo con la presente invención. Preferentemente, dicha construcción de ácido nucleico será capaz de expresar de forma continua un péptido de acuerdo con la presente invención por un período de tiempo prolongado, tal como al menos 1 mes, por ejemplo, al menos 2 meses, tal como al menos 3 meses, por ejemplo, al menos 4 meses, tal como al menos 5 meses, por ejemplo, al menos 6 meses, tal como al menos 7 meses, por ejemplo, al menos 8 meses, tal como al menos 9 meses, por ejemplo, al menos 12 meses.

Un aspecto de la presente invención es proporcionar una construcción de ácido nucleico codificante de un péptido de acuerdo con la presente invención.

60 En una realización, se proporciona una construcción de ácido nucleico codificante de un péptido seleccionado del grupo que consiste en EGFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP3-30; SEQ ID NO: 74), GTFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP4-30; SEQ ID NO: 75), TFSIDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP5-30; SEQ ID NO: 76), donde X_{0a}, X_{0b}, X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido, o una variante funcional de este, que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido,

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una construcción de ácido nucleico codificante de un péptido de acuerdo con la invención para el uso en un procedimiento para tratar un síndrome metabólico tal como la obesidad, la diabetes, la resistencia a la insulina o el trastorno del metabolismo de ácidos grasos, o la aterosclerosis, o para tratar un cáncer tal como el cáncer de colon o el adenoma adrenal, o para tratar un trastorno de densidad ósea tal como un trastorno de densidad ósea caracterizado por la alta densidad ósea y/o el aumento del volumen óseo.

En una realización, el péptido codificado de la construcción de ácido nucleico es un péptido de acuerdo con la invención, tal como se define en otras partes de la presente.

10

Por construcción de ácido nucleico se entiende un ácido nucleico modificado genéticamente. La construcción de ácido nucleico puede ser un ácido nucleico lineal y no replicador, un vector de expresión circular o un plásmido de replicación autónomo. Una construcción de ácido nucleico puede comprender diversos elementos tales como, entre otros, genes o fragmentos de estos, promotores, potenciadores, terminadores, colas de poli-A, enlazadores, polienlazadores, enlazadores operativos, sitios de clonación múltiples (MCS), marcadores, codones de DETENCIÓN, sitios de entrada ribosómica interna (IRES) y secuencias homólogas del hospedador para la integración u otros elementos definidos. Se debe entender que la construcción de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención puede comprender todos o un subconjunto de cualquier combinación de los elementos mencionados anteriormente.

20

Los procedimientos para modificar genéticamente las construcciones de ácido nucleico son conocidos en la técnica (véase, p. ej., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Sambrook y col., eds., Cold Spring Harbor Laboratory, 2.º edición, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989). Además, las construcciones de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar sin una plantilla, y se pueden obtener de diversos proveedores comerciales (p. ej.,

25 Genscript Corporation).

En una realización, la construcción de ácido nucleico son construcciones de ADN no conjugadas que comprenden secuencias codificantes del péptido de la invención.

30 **Vehículos de administración**

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar la construcción de ácido nucleico tal como se describió en la presente arriba comprendida dentro de un vehículo de administración. Un vehículo de administración es una entidad mediante la cual una secuencia de nucleótidos o un polipéptido o ambos se pueden transportar de al menos un medio a otro. Los vehículos de administración se utilizan generalmente para la expresión de las secuencias codificadas dentro de la construcción de ácido nucleico y/o para la administración intracelular de la construcción o el polipéptido codificado allí.

35

En una realización, se proporciona un vehículo de administración que comprende la construcción de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención. Se puede seleccionar un vehículo de administración del grupo que consiste en: Vehículos basados en ARN, vehículos/vectores basados en ADN, vehículos basados en lípidos (como un liposoma), vehículos basados en polímeros (como un polímero catiónico portador de ADN), partículas de oro coloidales (recubrimiento) y vehículos o vectores de ADN o ARN derivados de virus.

40

Los procedimientos de administración no viral incluyen enfoques físicos (administración libre de vehículos) y químicos (administración basada en vectores sintéticos).

45

Los enfoques físicos, incluidos la inyección con aguja, pistola de genes, inyección de chorro, electroporación, ultrasonido y administración hidrodinámica, emplean una fuerza física que impregna la membrana celular y facilita la transferencia de genes intracelular. Dicha fuerza física puede ser eléctrica o mecánica.

50

Algunos ejemplos de vehículos de administración química incluyen, entre otros: microesferas de polímeros biodegradables, formulaciones a base de lípidos tales como vehículos de liposomas, moléculas con carga catiónica tales como liposomas, sales de calcio o dendrímeros, lipopolisacáridos, polipéptidos y polisacáridos.

55

Otra realización de la presente invención comprende un vector que se indica en la presente como un vector viral (es decir, no un virus) como un vehículo de administración. Los vectores virales de acuerdo con la presente invención están hechos de un genoma viral modificado, es decir, el ADN o el ARN reales que forman el genoma viral, y se introducen de forma no conjugada. Por lo tanto, cualquier estructura de capa que rodee el genoma viral hecho de proteínas virales o no virales forma parte del vector viral de acuerdo con la presente invención.

60

El virus del cual se deriva el vector viral se puede seleccionar del siguiente grupo no taxativo: adenovirus, retrovirus, lentivirus, virus adeno-asociados, virus del herpes, virus de vaccinia, virus espumosos, citomegalovirus, virus del bosque Semliki, poxvirus, vector de virus de ARN y vector de virus de ADN. Dichos vectores virales son conocidos en la técnica.

65

En una realización, dichos vectores virales se pueden seleccionar del grupo que consiste en adenovirus, lentivirus, virus adeno-asociados (AAV) y virus adeno-asociados recombinantes (rAAV). En una realización preferida, dicho vector viral es un vector de rAAV terapéutico, tal como un vector de rAAV terapéutico.

- 5 Un adenovirus es un grupo de virus que contienen ADN de cadena doble. Los adenovirus se pueden modificar genéticamente, lo que los hace incompetentes para replicarse o incompetentes para replicarse condicionalmente. De esta forma, como construcciones adenovirales o adenovectores, se pueden utilizar como vehículos de administración de genes para la vacunación o la terapia génica.
- 10 Los vectores de terapia génica que utilizan AAV pueden infectar a las células divisorias y a las inactivas, y persistir en un estado extracromosómico sin integrarse en el genoma de la célula hospedadora. Estas características hacen que AAV sea un candidato muy atractivo para la creación de vectores virales para la terapia génica. Hasta la fecha, se han utilizado vectores de AAV en más de 80 ensayos clínicos en todo el mundo.

15 **Célula recombinante**

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una célula que comprende la construcción de ácido nucleico de acuerdo con la presente invención. Dicha célula recombinante se puede utilizar como una herramienta para la investigación *in vitro*, como un vehículo de administración para la construcción de ácido nucleico o como parte de un

- 20 régimen de terapia génica. La construcción de ácido nucleico de acuerdo con la invención se puede introducir en células mediante técnicas conocidas en la técnica que incluyen microinyección de ADN al núcleo de una célula, transfección, electroporación, lipofección/fusión de liposomas y bombardeo de partículas. Las células adecuadas incluyen células autólogas y no autólogas, y pueden incluir células xenogénicas.

25 **Procedimiento de tratamiento**

Un aspecto de la presente invención es proporcionar un péptido, una construcción de ácido nucleico codificante de un péptido de acuerdo con la presente invención, un vehículo de administración que comprende una construcción de ácido nucleico codificante de un péptido de acuerdo con la presente invención, así como una composición que

- 30 comprende el péptido de acuerdo con la invención, para uso como medicamento.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar:

a. un péptido tal como se define en la presente,

- 35 b. un péptido que consiste en 21 a 39 residuos de aminoácidos contiguos derivados de GIP (SEQ ID NO: 4), donde dicho péptido comprende al menos la secuencia TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP5-25, SEQ ID NO: 5), donde X₁ es cualquier aminoácido, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 1 de SEQ ID NO: 4 y donde dicho péptido no comprende el aminoácido Ala de la posición 2 de la SEQ ID NO: 4, o una variante funcional de este que tiene al menos el 60 % de identidad con dicho péptido, o

- 40 c. un péptido seleccionado del grupo que consiste en EGTFSIDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP3-30; SEQ ID NO: 74), GTFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP4-30; SEQ ID NO: 75), TFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂(GIP5-30; SEQ ID NO: 76), donde X_{0a}, X_{0b}, X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido, o una variante funcional de este, que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido,

45

para el uso en un procedimiento para inhibir o reducir uno o más de i) secreción de glucagón inducida por GIP, ii) secreción de insulina inducida por GIP, iii) secreción de somatostatina inducida por GIP, iv) absorción de glucosa inducida por GIP, v) síntesis de ácidos grasos y/o incorporación de ácidos grasos inducida por GIP, vi) expresión o actividad alta o aumentada de un GIPR, vii) liberación de GIP postprandial, viii) niveles séricos de ácidos grasos y/o

- 50 triglicéridos libres, y ix) reducción de la reabsorción ósea inducida por GIP.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar:

a. un péptido tal como se define en la presente,

- 55 b. un péptido que consiste en 21 a 39 residuos de aminoácidos contiguos derivados de GIP (SEQ ID NO: 4), donde dicho péptido comprende al menos la secuencia TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP5-25, SEQ ID NO: 5), donde X₁ es cualquier aminoácido, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 1 de SEQ ID NO: 4 y donde dicho péptido no comprende el aminoácido Ala de la posición 2 de la SEQ ID NO: 4, o una variante funcional de este que tiene al menos el 60 % de identidad con dicho péptido, o

- 60 c. un péptido seleccionado del grupo que consiste en EGTFSIDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP3-30; SEQ ID NO: 74), GTFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP4-30; SEQ ID NO: 75), TFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂(GIP5-30; SEQ ID NO: 76), donde X_{0a}, X_{0b}, X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido, o una variante funcional de este, que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido,

65

para el uso en un procedimiento para tratar un síndrome metabólico.

En una realización, el síndrome metabólico se selecciona del grupo que consiste en obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, prediabetes (alteración de la glucosa en ayunas), diabetes mellitus, trastornos relacionados con la diabetes, resistencia a la insulina, glucosa elevada en ayunas (hiperglicemia), nivel elevado de triglicéridos séricos en ayunas (triglicérido VLDL), niveles de lipoproteína de alta densidad baja (HDL), trastorno del metabolismo de ácidos grasos, enfermedad cardiovascular, presión arterial elevada y aterosclerosis.

En una realización, el síndrome metabólico es obesidad.

En una realización, el síndrome metabólico es diabetes mellitus, incluida la diabetes mellitus tipo I y tipo II.

10 En una realización, el síndrome metabólico es resistencia a la insulina.

En una realización, el síndrome metabólico es un trastorno del metabolismo de ácidos grasos.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un péptido tal como se define en la presente para el uso en un procedimiento para tratar el cáncer.

15

En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, un cáncer neuroendocrino y adenoma adrenal.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un péptido tal como se define en la presente para el uso en un procedimiento para tratar un trastorno de densidad ósea.

20

En una realización, se proporciona un péptido tal como se define en la presente para el uso en un procedimiento para inhibir la actividad de las células óseas. En una realización, se proporciona un péptido tal como se define en la presente para el uso en un procedimiento para inhibir (o antagonizar) la reducción de la reabsorción ósea postprandial inducida por GIP. En una realización, se proporciona un péptido tal como se define en la presente para el uso en un procedimiento para tratar el cáncer de hueso.

25

En una realización, el trastorno de densidad ósea se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, trastornos caracterizados por una densidad ósea baja y/o un volumen óseo reducido, trastornos caracterizados por una densidad ósea alta y/o un aumento del volumen óseo y osteoporosis.

30

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de dichos péptidos en un procedimiento para caracterizar o analizar los aspectos de un trastorno, y/o caracterizar o analizar los aspectos de la fisiología humana asociada con un trastorno, donde dicho trastorno en una realización se selecciona de entre un trastorno o síndrome metabólico, como la obesidad, la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina o el trastorno del metabolismo de ácidos grasos. En otros aspectos, la invención se refiere a procedimientos para tratar el cáncer, como el cáncer de colon o el adenoma adrenal. En otros aspectos, la invención se refiere a procedimientos para tratar un trastorno de densidad ósea caracterizado por una densidad ósea alta y/o un aumento del volumen óseo u osteoporosis. En otros aspectos, la invención se refiere a procedimientos para tratar la aterosclerosis.

35

40

Otro aspecto es proporcionar un péptido de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento.

En una realización, se proporciona el uso de un péptido de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para inhibir o reducir uno o más de i) secreción de glucagón inducida por GIP, ii) secreción de insulina inducida por GIP, iii) secreción de somatostatina inducida por GIP, iv) absorción de glucosa inducida por GIP, v) síntesis de ácidos grasos y/o incorporación de ácidos grasos inducida por GIP, vi) expresión o actividad alta o aumentada de un GIPR, vii) liberación de GIP postprandial, viii) niveles séricos de ácidos grasos y/o triglicéridos libres, y ix) reducción de la reabsorción ósea inducida por GIP.

45

50 También se proporciona un procedimiento para tratar un síndrome metabólico, como la obesidad, la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina o el trastorno del metabolismo de ácidos grasos; un cáncer, como el cáncer de colon o el adenoma adrenal; un trastorno de la densidad ósea, como los trastornos de la densidad ósea caracterizados por una densidad ósea alta y/o un aumento del volumen óseo; o la aterosclerosis; dicho procedimiento comprende la etapa de administrarle a un individuo que lo necesite una cantidad efectiva de un péptido según se define en la presente.

55

Un individuo que lo necesita tal como se indica en la presente, es un individuo que se puede beneficiar de la administración de un péptido o una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Dicho individuo puede padecer un trastorno metabólico como obesidad, diabetes, resistencia a la insulina o trastorno del metabolismo de ácidos grasos, un cáncer como cáncer de colon o adenoma adrenal, un trastorno de densidad ósea, o presentar riesgo de sufrir alguno de los anteriores. El individuo puede ser cualquier ser humano, hombre o mujer, bebé, de mediana edad o anciano. El trastorno que se va a tratar o prevenir en el individuo puede estar relacionado con la edad del individuo, la salud general del individuo, los medicamentos utilizados para tratar al individuo y si el individuo tiene o no antecedentes de padecer enfermedades o trastornos que puedan haber inducido un trastorno metabólico como la obesidad, la diabetes, la resistencia a la insulina o el trastorno del metabolismo de ácidos grasos, un cáncer como el cáncer de colon o el adenoma adrenal, la aterosclerosis, un trastorno de la densidad

60

65

ósea. En algunas realizaciones, el trastorno que se va a tratar está vinculado con la secreción de glucagón inducida por GIP, la secreción de insulina inducida por GIP, la secreción de somatostatina inducida por GIP, la absorción de glucosa inducida por GIP, la síntesis de ácidos grasos y/o la incorporación de ácidos grasos inducida por GIP, la expresión o actividad alta o aumentada de un GIPR, la liberación de GIP después de una comida; donde se debe
5 entender que el término "alto" se refiere a niveles mayores que los niveles correspondientes observados en personas que no necesitan tratamiento.

Procedimiento de preparación (péptido)

10 Los péptidos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. Por lo tanto, los péptidos derivados de GIP se pueden preparar mediante técnicas estándar de preparación de péptidos, como la síntesis en solución o la síntesis en fase sólida tipo Merrifield.

En una realización, un péptido de acuerdo con la invención es un péptido de origen no natural; que se deriva de una
15 proteína de origen natural GIP natural.

En otra realización, el péptido de acuerdo con la invención es un péptido de origen natural; que se deriva de una proteína de origen natural GIP1-42.

20 En una realización, un péptido de acuerdo con la presente invención se purifica a partir de una fuente de origen natural de este, tal como suero. La purificación de proteínas es una serie de procesos destinados a aislar un único tipo de proteína de una mezcla compleja. El material de partida suele ser un tejido biológico. Las diversas etapas en el proceso de purificación pueden liberar la proteína de una matriz que la confina, separar las partes proteicas y no proteicas de la mezcla y, por último, separar la proteína deseada de todas las demás proteínas. Las etapas de
25 separación pueden aprovechar las diferencias (por ejemplo) en el tamaño de las proteínas, las propiedades fisicoquímicas, la afinidad de unión y la actividad biológica.

En una realización, un péptido de acuerdo con la invención se realiza o se produce de forma sintética.

30 Los procedimientos para la producción sintética de los péptidos son conocidos en la técnica. Se pueden encontrar descripciones detalladas, así como consejos prácticos para la producción de péptidos sintéticos en Synthetic Peptides: A User's Guide (Advances in Molecular Biology), Grant G. A. ed., Oxford University Press, 2002, o en: Pharmaceutical Formulation: Development of Peptides and Proteins, Frokjaer and Hovgaard eds., Taylor and Francis, 1999.

35 En una realización, el péptido o las secuencias de péptidos de la invención se producen de forma sintética, en particular, mediante el procedimiento de síntesis de péptidos asistida por secuencia (SAPS), mediante síntesis de soluciones, mediante síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS), tal como síntesis en fase sólida tipo Merrifield, mediante técnicas recombinantes (producción mediante células hospedadoras que comprenden una primera
40 secuencia de ácido nucleico codificante del péptido asociado de forma operativa con un segundo ácido nucleico capaz de dirigir la expresión en dichas células hospedadoras) o síntesis enzimática. Estos son conocidos para los expertos en la técnica.

Los péptidos se pueden sintetizar ya sea en lotes en un sintetizador de péptidos totalmente automático utilizando 9-
45 fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) o terc-butiloxycarbonilo (Boc) como grupo protector N-α-amino y grupos de protección comunes adecuados para las funcionalidades de cadena lateral.

Después de la purificación tal como mediante HPLC de fase inversa, los péptidos se pueden procesar de forma
50 adicional para obtener por ejemplo isoformas modificadas cíclicas o de extremo C o N. Los procedimientos para la ciclación y la modificación terminal son conocidos en la técnica.

Los péptidos de acuerdo con la invención se pueden sintetizar como monómeros o multímeros, tal como dímeros o tetrameros.

55 Composición farmacéutica y formulación

Aunque es posible que el agente bioactivo de la presente invención (un péptido, una construcción de ácido nucleico codificante de dicho péptido y una composición que comprende un péptido) se administre como el químico bruto (péptido), a veces se prefiere presentarlos en forma de una formulación farmacéutica. Dicha formulación
60 farmacéutica se puede denominar composición farmacéutica, composición farmacéuticamente aceptable o composición farmacéuticamente segura.

En consecuencia, la presente invención además proporciona una formulación farmacéutica, que comprende un agente bioactivo de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de esta, y un vehículo,
65 excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas se pueden preparar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, tal como se describen en Remington: The Science and Practice of

Pharmacy 2005, Lippincott, Williams & Wilkins.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos de péptidos, cuando se pueden preparar, también pretenden estar cubiertas por la presente invención. Estas sales serán sales aceptables en su aplicación para un uso farmacéutico. Esto significa que la sal retendrá la actividad biológica del compuesto original y que la sal no tendrá efectos perjudiciales o nocivos en su aplicación y uso en el tratamiento de enfermedades.

Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan de forma estándar. Si el compuesto original es una base, se trata con un exceso de ácido orgánico o inorgánico en un disolvente adecuado. Si el compuesto original es un ácido, se trata con una base inorgánica u orgánica en un disolvente adecuado.

Los compuestos de péptido de la invención se pueden administrar en forma de un metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo de este, de forma simultánea o junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, especial y preferentemente en forma de una composición farmacéutica de este, ya sea por vía oral, rectal o parenteral (incluso subcutánea), en una cantidad efectiva.

Algunos ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para uso en la presente composición farmacéutica de la invención incluyen aquellas derivadas de ácidos minerales, como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, como, por ejemplo, ácido tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, p-toluensulfónico y arilsulfónico.

En una realización preferida, el péptido de acuerdo con la invención se formula como una sal de acetato.

La sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la invención se encuentra preferentemente en solución con un pH fisiológicamente aceptable, es decir, la solución que comprende la sal de péptido tiene preferentemente un pH aceptable para uso clínico. Por ejemplo, la sal se puede diluir en HCl 1 mM y albúmina de suero humano (HSA) al 0,1 % a pH 3,4 hasta una concentración final de 1,9 mg/mL. Esta solución se puede diluir adicionalmente con solución salina de HSA al 0,2 % hasta 0,0162 mg/mL y la solución resultante tiene preferentemente un pH fisiológicamente aceptable. La concentración final del péptido es preferentemente 0,2 mM.

En una realización, la composición de péptidos de acuerdo con la invención se puede diluir en una solución con una concentración final de péptido de al menos 0,05 mM, tal como al menos 0,1 mM, tal como al menos 0,2 mM, tal como al menos 0,3 mM, tal como al menos 0,4 mM, tal como al menos 0,5 mM. En una realización preferida, la concentración final del péptido es de 0,2 mM.

En otra realización, la composición de péptidos de acuerdo con la invención se puede diluir en una solución con una concentración final de péptido de entre 0,05 y 10 mM, tal como entre 0,05 y 0,1 mM, tal como entre 0,1 y 0,2 mM, tal como entre 0,2 y 0,3 mM, tal como entre 0,3 y 0,4 mM, tal como entre 0,4 y 0,5 mM, tal como entre 0,5 y 0,6 mM, tal como entre 0,6 y 0,7 mM, tal como entre 0,7 y 0,8 mM, tal como entre 0,8 y 0,9 mM, tal como entre 0,9 y 1 mM, tal como entre 1 y 2 mM, tal como entre 2 y 3 mM, tal como entre 3 y 4 mM, tal como entre 4 y 5 mM, tal como entre 5 y 6 mM, tal como entre 6 y 7 mM, tal como entre 7 y 8 mM, tal como entre 8 y 9 mM, tal como entre 9 y 10 mM.

En una realización preferida, el péptido se diluye en solución salina de HSA a una concentración final de 0,2 mM y la solución resultante tiene un pH fisiológicamente aceptable, tal como pH 6,7.

En una realización, la formulación farmacéutica de la presente invención tiene un pH en el intervalo de entre 5,5 y 8, tal como entre 5,5 y 6, tal como entre 6 y 6,5, por ejemplo, entre 6,5 y 7, tal como entre 7 y 7,5, por ejemplo, entre 7,5 y 8.

50 **Administración y dosificación**

De acuerdo con la presente invención, un péptido o una construcción de ácido nucleico codificante de dicho péptido, o una composición que comprende un péptido tal como se define en la presente se administra a individuos que necesitan un tratamiento en dosis farmacéuticamente efectivas o una cantidad terapéuticamente efectiva. Los requisitos de dosificación variarán con la composición de fármaco particular empleada, la vía de administración y el sujeto particular que se esté tratando, lo que depende de la gravedad y el tipo de trastorno, así como del peso y el estado general del sujeto. El experto en la técnica también reconocerá que la cantidad y la separación óptimas de las dosis individuales de un compuesto de péptido estarán determinadas por la naturaleza y el grado de la afección que se esté tratando, la forma, la vía y el sitio de administración, y el paciente particular que se esté tratando, y dichos niveles óptimos se pueden determinar mediante técnicas convencionales. El experto en la técnica también apreciará que el tratamiento óptimo, es decir, la cantidad de dosis de un compuesto que se proporciona por día durante una cantidad de días definida, se puede determinar utilizando pruebas de determinación del tratamiento convencionales.

En una realización de la presente invención, el agente bioactivo se administra al menos una vez al día, tal como una vez al día, tal como dos veces al día, tal como tres veces al día, tal como cuatro veces al día, tal como cinco veces al

día.

Una dosis también se puede administrar en intervalos intermitentes o intervalos mediante los cuales una dosis no se administra todos los días. En cambio, una o más dosis se pueden administrar cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, todas las semanas, cada dos semanas, cada tres semanas, cada cuatro semanas, cada cinco semanas, cada seis semanas o intervalos dentro de esos rangos (tal como entre 2 y 4 semanas, o entre 4 y 6 semanas).

En una realización de la presente invención, el agente bioactivo se administra en dosis de al menos 30000 pmol/kg/día, tal como al menos 60000 pmol/kg/día, tal como al menos 72000 pmol/kg/día, tal como al menos 90000 pmol/kg/día, tal como al menos 120000 pmol/kg/día, tal como al menos 150000 pmol/kg/día, tal como al menos 300000 pmol/kg/día, preferentemente tal como al menos 600000 pmol/kg/día. En una realización particular, el agente bioactivo se administra en una dosificación de 72000 pmol/kg/día.

En una realización, el agente bioactivo se administra en una dosificación diaria de entre 30000 pmol/kg y 40000 pmol/kg, tal como entre 40000 pmol/kg y 50000 pmol/kg, tal como entre 50000 pmol/kg y 60000 pmol/kg, tal como entre 60000 pmol/kg y 70000 pmol/kg, tal como entre 70000 pmol/kg y 80000 pmol/kg, tal como entre 80000 pmol/kg y 90000 pmol/kg, tal como entre 90000 pmol/kg y 100000 pmol/kg, tal como entre 100000 pmol/kg y 110000 pmol/kg, tal como entre 110000 pmol/kg y 120000 pmol/kg. En una realización particular, el agente bioactivo es un péptido y se administra en una dosis diaria de 60000 pmol/kg o 72000 pmol/kg.

En una realización de la presente invención, el agente bioactivo se administra por infusión. En una realización, el agente bioactivo es un péptido, y la infusión se realiza durante al menos 15 min, tal como al menos 20 min, tal como al menos 30 min, tal como al menos 40 min, tal como al menos 50 min, tal como al menos 60 min, tal como al menos 90 min, tal como al menos 120 min, preferentemente tal como 60 min.

En una realización de la presente invención, el agente bioactivo se administra durante entre 15 y 120 min, tal como entre 15 y 20 min, tal como entre 20 y 30 min, tal como entre 30 y 40 min, tal como entre 40 y 50 min, tal como entre 50 y 60 min, tal como entre 60 y 90 min, tal como entre 90 y 120 min.

En una realización, el agente bioactivo se administra una vez al día durante 60 min, o dos veces al día durante 30 min, o tres veces al día durante 20 min, o cuatro veces al día durante 15 min, o cinco veces al día durante 12 min, donde la duración es la duración de cada administración individual.

En una realización, el agente bioactivo se administra en una dosificación de al menos 500 pmol/kg/min, tal como al menos 1000 pmol/kg/min, tal como al menos 1200 pmol/kg/min, tal como al menos 1500 pmol/kg/min, tal como al menos 2000 pmol/kg/min, tal como al menos 2500 pmol/kg/min, tal como al menos 5000 pmol/kg/min.

El experto en la técnica sabe que si la cantidad de administraciones diarias aumenta, la dosis que se debe administrar en cada administración puede disminuir en consecuencia. Asimismo, si la duración de cada administración disminuye, la dosificación puede aumentar en consecuencia.

El agente bioactivo que se va a administrar es un péptido de acuerdo con la presente invención. En realizaciones preferidas, el péptido es hGIP3-30 (SEQ ID NO: 1), rGIP3-30 (SEQ ID NO: 2) o mGIP3-30 (SEQ ID NO: 3) o una variante funcional de este.

En una realización, el agente bioactivo se administra con uno o más ingredientes activos adicionales. Estos otros ingredientes pueden ser farmacéuticamente activos. En algunas realizaciones, el agente bioactivo es un péptido tal como se definió arriba y el otro ingrediente es hGIP1-42 (SEQ ID NO: 66) o una variante de este. En algunas realizaciones, hGIP1-42 se administra en una dosificación de al menos 120 pmol/kg/día, tal como al menos 130 pmol/kg/día, tal como al menos 140 pmol/kg/día, tal como al menos 150 pmol/kg/día, tal como al menos 160 pmol/kg/día, tal como al menos 170 pmol/kg/día, tal como al menos 180 pmol/kg/día, tal como al menos 190 pmol/kg/día, tal como al menos 200 pmol/kg/día. En una realización preferida, hGIP1-42 se administra en una dosificación de 120 pmol/kg/día. En otra realización preferida, el agente bioactivo es hGIP3-30 (SEQ ID NO: 1), rGIP3-30 (SEQ ID NO: 2) o mGIP3-30 (SEQ ID NO: 3) o una variante funcional de estos y el otro ingrediente es hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65). En una realización preferida, el agente bioactivo es hGIP3-30 (SEQ ID NO: 1) o una variante funcional de estos y el otro ingrediente es hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65) administrado en una dosificación de al menos 120 pmol/kg/día.

60 **Vías de administración**

Se apreciará que la vía de administración preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto que se va a tratar, la naturaleza de la afección que se va a tratar, la ubicación del tejido que se va a tratar en el cuerpo y el ingrediente activo elegido.

65 ***Tratamiento sistémico***

Para un tratamiento sistémico de acuerdo con la presente invención, la vía de administración es capaz de introducir el agente bioactivo (un péptido, una construcción de ácido nucleico codificante de dicho péptido y una composición que comprende un péptido de acuerdo con la presente invención) al torrente sanguíneo para dirigirse en última instancia a los sitios de acción deseados.

Dichas vías de administración son cualquier vía adecuada, tal como una vía *entérica* (incluida la administración oral, rectal, nasal, pulmonar, bucal, sublingual, transdérmica, intracisternal e intraperitoneal) y/o una vía *parenteral* (incluida la administración subcutánea, intramuscular, intratecal, intracerebral, intravenosa e intradérmica).

10

Administración parenteral

La administración parenteral es cualquier vía de administración que no sea la vía oral/entérica, mediante la cual el medicamento evita la degradación de primer paso en el hígado. En consecuencia, la administración parenteral incluye cualquier inyección e infusión, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua, tal como administración intravenosa, administración intramuscular o administración subcutánea. Además, la administración parenteral incluye inhalaciones y administración tópica.

15

En consecuencia, el agente bioactivo se puede administrar por vía tópica para cruzar cualquier membrana de la mucosa de un animal al cual se le va a administrar la sustancia biológicamente activa, p. ej., en la nariz, la vagina, los ojos, la boca, el tracto genital, los pulmones, el tracto gastrointestinal o el recto, preferentemente la mucosa de la nariz o la boca, y en consecuencia, la administración parenteral también puede incluir administración bucal, sublingual, nasal, rectal, vaginal e intraperitoneal, así como administración pulmonar y bronquial mediante inhalación o instilación. Además, el agente se puede administrar por vía tópica para cruzar la piel.

20

Tratamiento local

El agente bioactivo de acuerdo con la invención puede utilizarse, en una realización, como un tratamiento local, es decir, introducirse directamente al sitio de acción. En consecuencia, el agente bioactivo se puede aplicar a la piel o la mucosa directamente, o el agente bioactivo se puede inyectar en el sitio de acción, por ejemplo, en el tejido enfermo o a una arteria final que lleva directamente al tejido enfermo.

30

Estas formas de administración evitan preferentemente la barrera hematoencefálica.

Kit de piezas

La presente invención también se refiere a un kit de piezas que comprende uno o más de los agentes bioactivos descritos anteriormente (un péptido, una construcción de ácido nucleico o una composición) y al menos un componente adicional.

40

Un kit de piezas de acuerdo con la presente invención comprende uno o más de los agentes bioactivos tal como se definen en la presente para el tratamiento, la prevención o el alivio de un trastorno metabólico tal como la obesidad o la diabetes mellitus, un trastorno de densidad ósea o el cáncer. Los kit de acuerdo con la presente invención permiten la administración simultánea, secuencial o separada del agente bioactivo de acuerdo con la presente invención y/o uno o más ingredientes activos secundarios tal como se describe en otras partes de la presente.

45

ÍTEMS

1. Un péptido que consiste en 21 a 39 residuos de aminoácidos contiguos derivados del péptido inhibidor gástrico (GIP) (SEQ ID NO: 4),
donde dicho péptido comprende al menos la secuencia TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP5-25, SEQ ID NO: 5),
donde X₁ es cualquier aminoácido,
donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 1 de la SEQ ID NO: 4 y donde dicho péptido no comprende el aminoácido Ala de la posición 2 de la SEQ ID NO: 4,
o una variante funcional de este que tiene al menos el 60 % de identidad con dicho péptido.

50

55

2. El péptido de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho péptido es de origen no natural.

3. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido es sintético.

60

4. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

EGTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP3-25, SEQ ID NO: 6),
EGTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP3-26, SEQ ID NO: 7),
EGTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP3-27, SEQ ID NO: 8),

65

- EGTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLA (GIP3-28, SEQ ID NO: 9),
 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQ (GIP3-29, SEQ ID NO: 10),
 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP3-30, SEQ ID NO: 11),
 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂G (GIP3-31, SEQ ID NO: 12),
 5 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GK (GIP3-32, SEQ ID NO: 13),
 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKK (GIP3-33, SEQ ID NO: 14),
 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKK (GIP3-34, SEQ ID NO: 15),
 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKND (GIP3-35, SEQ ID NO: 16),
 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDW (GIP3-36, SEQ ID NO: 17),
 10 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWK (GIP3-37, SEQ ID NO: 18),
 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKH (GIP3-38, SEQ ID NO: 19),
 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHN (GIP3-39, SEQ ID NO: 20),
 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNI (GIP3-40, SEQ ID NO: 21),
 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNIT (GIP3-41, SEQ ID NO: 22),

15

o una variante funcional de este, donde X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido.

5. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido es EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂(GIP3-30, SEQ ID NO: 11) o variantes de este.

20

6. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

- GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP4-25, SEQ ID NO: 23),
 25 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP4-26, SEQ ID NO: 24),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLL (GIP4-27, SEQ ID NO: 25),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLA (GIP4-28, SEQ ID NO: 26),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQ (GIP4-29, SEQ ID NO: 27),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP4-30, SEQ ID NO: 28),
 30 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂G (GIP4-31, SEQ ID NO: 29),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GK (GIP4-32, SEQ ID NO: 30),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKK (GIP4-33, SEQ ID NO: 31),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKK (GIP4-34, SEQ ID NO: 32),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKND (GIP4-35, SEQ ID NO: 33),
 35 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDW (GIP4-36, SEQ ID NO: 34),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWK (GIP4-37, SEQ ID NO: 35),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKH (GIP4-38, SEQ ID NO: 36),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHN (GIP4-39, SEQ ID NO: 37),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNI (GIP4-40, SEQ ID NO: 38),
 40 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNIT (GIP4-41, SEQ ID NO: 39),
 GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNITQ (GIP4-42, SEQ ID NO: 40),

o una variante funcional de estos, donde X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido.

- 45 7. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

- TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP5-25, SEQ ID NO: 5),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNW (GIP5-26, SEQ ID NO: 41),
 50 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLL (GIP5-27, SEQ ID NO: 42),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLA (GIP5-28, SEQ ID NO: 43),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQ (GIP5-29, SEQ ID NO: 44),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP5-30, SEQ ID NO: 45),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂G (GIP5-31, SEQ ID NO: 46),
 55 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GK (GIP5-32, SEQ ID NO: 47),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKK (GIP5-33, SEQ ID NO: 48),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKK (GIP5-34, SEQ ID NO: 49),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKND (GIP5-35, SEQ ID NO: 50),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDW (GIP5-36, SEQ ID NO: 51),
 60 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWK (GIP5-37, SEQ ID NO: 52),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKH (GIP5-38, SEQ ID NO: 53),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHN (GIP5-39, SEQ ID NO: 54),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNI (GIP5-40, SEQ ID NO: 55),
 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNIT (GIP5-41, SEQ ID NO: 56),
 65 TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂GKKNDWKHNITQ (GIP5-42, SEQ ID NO: 57),

o una variante funcional de estos, donde X_1 y X_2 son de forma individual cualquier aminoácido.

8. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde X_1 se selecciona del grupo que consiste en Ala, His, Arg y Lys.

5

9. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde X_2 se selecciona del grupo que consiste en Ala, Lys y Arg.

10. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde X_1 se selecciona del grupo que consiste en His y Arg y X_2 es Arg.

10

11. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde X_1 es His y X_2 es Lys.

12. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde X_1 es Arg y X_2 es Lys o Arg.

15

13. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en EGTfISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP3-30, SEQ ID NO: 1), EGTfISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQK (rGIP3-30, SEQ ID NO: 2), EGTfISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQR (mGIP3-30, SEQ ID NO: 3) y variantes de estos.

20

14. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido es hGIP3-30 (SEQ ID NO: 1) o una variante de este.

15. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido es rGIP3-30 / hGIP(3-30)H18R (SEQ ID NO: 2) o una variante de este.

25

16. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido es mGIP3-30 / hGIP(3-30)H18R/K30R (SEQ ID NO: 3) o una variante de este.

30 17. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido está amidado.

18. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido tiene al menos el 60 % de identidad, tal como al menos el 65 % de identidad, tal como al menos el 70 % de identidad, tal como al menos el 75 % de identidad, tal como al menos el 80 % de identidad, tal como al menos el 85 % de identidad, tal como al menos el 90 % de identidad, tal como al menos el 95 % de identidad, tal como al menos el 99 % de identidad, tal como el 100 % de identidad con hGIP3-30 (SEQ ID NO: 1) y/o la parte correspondiente de hGIP (SEQ ID NO:65).

35

19. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido comprende la secuencia TFISDYSIAM X_{0a} X_{0b} I X_1 QQDFVNW, donde X_{0a} y/o X_{0b} son de forma individual cualquier aminoácido.

40

20. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde D en la posición 15 (X_{0a}) y/o K en la posición 16 (X_{0b}) se sustituye por un aminoácido diferente, tal como A (Ala).

21. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido consiste en entre 21 y 22 aminoácidos, por ejemplo, entre 22 y 23, tal como entre 23 y 24, por ejemplo entre 24 y 25, tal como entre 25 y 26, por ejemplo entre 26 y 27, tal como entre 27 y 28, por ejemplo entre 28 y 29, tal como entre 29 y 30, por ejemplo entre 30 y 31, tal como entre 31 y 32, por ejemplo entre 32 y 33, tal como entre 33 y 34, por ejemplo entre 34 y 35, tal como entre 35 y 36, por ejemplo entre 36 y 37, tal como entre 37 y 38, por ejemplo entre 38 y 39 aminoácidos contiguos.

50

22. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido se une y/o es un antagonista de uno o más receptores de GIP (GIPR), tal como uno o más de GIPR humano (número de acceso de Uniprot P48546), GIPR de rata (número de acceso de Uniprot P43219) y GIPR murino (número de acceso de Uniprot Q0P543).

55

23. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido es un antagonista competitivo, un antagonista anticompétitivo, un antagonista no competitivo, un antagonista silencioso, un agonista parcial o un agonista inverso de uno o más receptores de GIP (GIPR), tal como uno o más de GIPR humano (número de acceso de Uniprot P48546), GIPR de rata (número de acceso de Uniprot P43219) y GIPR murino (número de acceso de Uniprot Q0P543).

60

24. El péptido de acuerdo con el ítem 23, donde dicho péptido es un antagonista competitivo de uno o más receptores de GIP (GIPR).

65 25. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido tiene una K_i de al menos 1 nM, tal como al menos 5 nM, tal como al menos 10 nM, tal como al menos 15 nM, tal como 20 nM, tal como al

menos 25 nM, tal como 30 nM, tal como al menos 35 nM, tal como 40 nM, tal como al menos 45 nM, tal como al menos 50 nM, tal como al menos 55 nM.

26. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido tiene una afinidad por un GIPR que es mayor que la afinidad de GIP3-42 (SEQ ID NO: 58) por el mismo GIPR, tal como donde dicho péptido tiene una afinidad por el hGIPR que es mayor que la afinidad de hGIP3-42 (SEQ ID NO: 62) por hGIPR.

27. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido es capaz de desplazar a hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65) de hGIPR, tal como desplazar a hGIP1-42 con un valor de IC50 de al menos 0,5 nM, tal como al menos 1 nM, tal como al menos 2 nM, tal como al menos 3 nM, tal como al menos 4 nM, tal como al menos 5 nM, tal como al menos 5,2 nM, tal como al menos 6 nM, tal como al menos 7 nM, tal como al menos 7,8 nM, tal como al menos 8 nM, tal como al menos 9 nM, tal como al menos 10 nM, tal como al menos 11 nM, tal como al menos 11,4 nM, tal como al menos 12 nM, tal como al menos 13 nM, tal como al menos 14 nM, tal como al menos 15 nM, tal como al menos 16 nM.

28. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido es capaz de inhibir y/o antagonizar la secreción de somatostatina inducida por hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65).

29. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido es capaz de inhibir y/o antagonizar la secreción de insulina inducida por hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65).

30. El péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido es capaz de inhibir y/o antagonizar la secreción de glucagón inducida por hGIP1-42 (SEQ ID NO: 65).

31. Una construcción de ácido nucleico codificante de un péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 31.

32. Un vehículo de administración que comprende la construcción de ácido nucleico de acuerdo con el ítem 32.

33. Una célula que comprende la construcción de ácido nucleico de acuerdo con el ítem 32.

34. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un péptido de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 31.

35. La composición de acuerdo con el ítem 35, donde dicha composición comprende dicho péptido formulado como una sal de acetato.

36. La composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 35 a 38, donde dicho péptido se diluye en solución salina de albúmina de suero humano.

37. La composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 35 a 39, donde el pH de la composición es aceptable para uso clínico.

38. La composición de acuerdo con cualquiera de los ítems 35 a 40, donde dicho péptido se diluye en solución salina de HSA a una concentración final de 0,2 mM y la solución resultante tiene un pH de aproximadamente 6,7.

39. Un procedimiento para inhibir uno o más de o) secreción de glucagón inducida por GIP, i) secreción de insulina inducida por GIP, ii) secreción de somatostatina inducida por GIP, iii) absorción de glucosa inducida por GIP, iv) síntesis de ácidos grasos y/o incorporación de ácidos grasos inducida por GIP, v) expresión o actividad alta o aumentada de un GIPR y vi) liberación de GIP después de una comida (liberación de GIP postprandial), dicho procedimiento comprende administrarle a un individuo que lo necesite una cantidad efectiva de un péptido, una construcción de ácido nucleico o una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores.

40. El péptido, la construcción de ácido nucleico o la composición de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores para uso como medicamento.

41. El péptido, la construcción de ácido nucleico o la composición de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores para uso en un procedimiento para tratar trastornos metabólicos.

42. El péptido, la construcción de ácido nucleico o la composición de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en obesidad, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, aterosclerosis y trastorno del metabolismo de ácidos grasos.

43. El péptido, la construcción de ácido nucleico o la composición de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores para uso en un procedimiento para reducir los niveles séricos de ácidos grasos libres y/o niveles séricos de triglicéridos.

44. El péptido, la construcción de ácido nucleico o la composición de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores para uso en un procedimiento para tratar el cáncer, tal como un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de colon, un cáncer neuroendocrino y adenoma adrenal.

5 45. El péptido, la construcción de ácido nucleico o la composición de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores para uso en un procedimiento para tratar un trastorno de densidad ósea.

46. El péptido, la construcción de ácido nucleico o la composición de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde el trastorno de densidad ósea se selecciona del grupo que consiste en trastornos caracterizados por una densidad ósea baja y/o un volumen óseo reducido, trastornos caracterizados por una densidad ósea alta y/o un aumento del volumen óseo y osteoporosis.

10 47. El péptido, la construcción de ácido nucleico o la composición para uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido, construcción de ácido nucleico o composición se va a administrar al menos una vez al día, tal como una vez al día.

15 48. El péptido para el uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido se va a administrar en una dosificación de al menos 500 pmol/kg/min, tal como al menos 1000 pmol/kg/min, tal como al menos 1200 pmol/kg/min, tal como al menos 1500 pmol/kg/min, tal como al menos 2000 pmol/kg/min, tal como al menos 2500 pmol/kg/min, tal como al menos 5000 pmol/kg/min.

20 49. El péptido para el uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido se va a administrar en una dosificación de entre 500 y 5000 pmol/kg/min, tal como entre 500 y 1000 pmol/kg/min, tal como entre 1000 y 1500 pmol/kg/min, tal como entre 1500 y 2000 pmol/kg/min, tal como entre 2000 y 2500 pmol/kg/min, tal como entre 2500 y 3000 pmol/kg/min, tal como entre 3000 y 4000 pmol/kg/min, tal como entre 4000 y 5000 pmol/kg/min.

25 50. El péptido para el uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido se va a administrar en una dosificación diaria de al menos 30000 pmol/kg, tal como al menos 60000 pmol/kg, tal como al menos 72000 pmol/kg, tal como al menos 90000 pmol/kg, tal como al menos 120000 pmol/kg, tal como al menos 150000 pmol/kg.

30 51. El péptido para el uso de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, donde dicho péptido se va a administrar mediante infusión.

35 52. Un kit de piezas que comprende un péptido, una construcción de ácido nucleico o una composición de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, y al menos un componente adicional.

EJEMPLOS

40

Ejemplo 1 - Materiales y procedimientos

Materiales

45 Se adquirió GIP humano de Bachem (H5645) GIP de rata (027-12), mientras que los ligandos restantes se sintetizaron por Caslo™, Lyngby, Dinamarca. ADNc del receptor de GIP humano se adquirió de Origene (SC110906) y se clonó en el vector pCMV-Script. GIP humano yodado se adquirió de PerkinElmer Life Sciences (NEX402025UC).

50 *Animales*

Se adquirieron ratas Wistar macho (220-250g) de Charles River Laboratories más de 1 semana antes de la realización de los experimentos, y se les dio acceso libre a comida para roedores y agua estándar. Los animales se alojaron de a dos por jaula y se sometieron a un ciclo de luz y oscuridad de 12:12 h.

55

Transfecciones y cultivo tisular

Se cultivaron células COS-7 con CO₂ al 10 % y 37 °C en medio de Eagle modificado con Dulbecco 1885 complementado con suero fetal bovino al 10 %, glutamina 2 mM, 180 unidades/ml de penicilina y 45 g/ml de estreptomycin. Se realizó transfección transitoria de las células COS-7 para la acumulación de cAMP y se realizó unión de competencia utilizando el procedimiento de precipitación de fosfato de calcio con el agregado de cloroquina^{46,47}.

60

Ensayo de cAMP

65

En placas de 96 pocillos blancas, se sembraron células COS-7 transfectadas de forma transitoria con una densidad

de 3×10^4 /pocillo. Al día siguiente, se lavaron las células dos veces con amortiguador de solución salina amortiguada con Hepes (HBS) y se incubaron con HBS y 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM (IBMX) durante 30 min a 37 °C. Para evaluar los agonistas, se agregaron ligandos y se incubaron durante 30 min a 37 °C. Para evaluar las propiedades antagonistas, se preincubó el antagonista durante 10 min y después se agregó el agonista y se incubó durante 20 min. adicionales. Se realizó el ensayo HitHunter™ cAMP XS (DiscoverRx) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ensayo de unión de competencia de 125I-GIP humano

- 10 Se sembraron células COS-7 en placas de 96 pocillos transparentes el día después de la transfección utilizando una serie de células/pocillo que obtuvieron una unión específica del 5-10 % del ligando radiactivo agregado. Al día siguiente, se evaluaron las células mediante unión de competencia durante 4 h a 4 °C utilizando 15-40 pM 125 I-GIP humano, así como ligando no marcado en amortiguador Hepes 50 mM (pH 7,2) con albúmina de suero bovino al 0,5 % (BSA). Después de la incubación, se lavaron las células dos veces en amortiguador de unión helado y se lisaron utilizando NaOH 200 mM con SDS al 1 % durante 30 min. Se determinó la unión no específica como la unión de trazador a células no transfectadas.

Páncreas de rata o ratón perfundido aislado

- 20 Se anestesiaron ratas sin ayuno con una inyección IP de Hypnorm/Dormicum y se disecó el páncreas y se perfundió in situ. En resumen, se mató la rata mediante extirpación del corazón y se perfundió el páncreas en un sistema de paso único a través de la arteria celíaca y mesentérica superior a través de un catéter insertado en la aorta abdominal adyacente. Se ligaron todas las otras ramas aórticas. Se recogió el efluente venoso durante intervalos de 1 minuto a través de una cánula de obstrucción insertada en la vena porta, y se almacenó a -20 °C hasta el análisis.
- 25 La velocidad de flujo se mantuvo constante a 4 ml/min. Se gasificó continuamente el medio de perfusión con una mezcla de O₂ al 95 %/CO₂ al 5 % para lograr un pH de 7,4 y se mantuvo a 37 °C durante todo el experimento.

Análisis hormonal

- 30 Se analizaron las concentraciones de somatostatina pancreática en el efluente venoso mediante RIA. Se determinó la inmunorreactividad de la somatostatina utilizando antisuero 1758, que se cultivó en conejos contra la somatostatina de ciclo sintético y reconoce la somatostatina-14 y la somatostatina-28 [37, 38].

Ejemplo 2 - GIP(1-30) se encuentra en plasma T2DM después de una comida

- 35 Para verificar si hGIP1-30 en realidad se encuentra en plasma humano, pacientes con T2DM recibieron una comida y se midió hGIP1-30 (figura 2). En comparación con la respuesta de GIP1-42 inducida por la comida en pacientes con T2DM⁴⁸, la respuesta de hGIP(1-30) muestra una cinética acelerada, pero en una concentración mucho más baja. No obstante, existe una respuesta de hGIP1-30 evidente a una comida.

40

Ejemplo 3 - Descubrimiento de ligandos de afinidad alta de hGIPR

- Para investigar las propiedades de unión de las variaciones de hGIP3-30, se realizaron experimentos de unión de competencia heterólogos y se compararon con los de hGIP1-42. Tal como se observa en la figura 3, las variaciones evaluadas de hGIP3-30 fueron capaces de desplazar hGIP marcado con ¹²⁵I con valores de IC₅₀ de 2 nM, 5,2 nM, 7,8 nM, 11,4 nM y 16 nM (hGIP3-30-H18A, hGIP3-30-H18R, hGIP3-30-H18K, hGIP3-30-H18R+K30R, hGIP3-30, respectivamente). Cuando se compara con el valor de IC₅₀ de 0,92 para la unión de competencia homóloga de hGIP, resulta evidente que estos son ligandos de afinidad alta de hGIPR.

- 50 **Ejemplo 4 - Las variantes de GIP(3-30) son antagonistas competitivos de afinidad alta.**

Para evaluar las posibles propiedades antagonistas, se realizaron curvas de respuesta a la dosis de cAMP inducido por hGIP1-42 con concentraciones crecientes de las variantes de GIP3-30 y se realizó el análisis de gráfica de Schild correspondiente. Como se observa en la figura 4A/C/E, hay desplazamientos hacia la derecha de la respuesta de cAMP mediada por hGIP1-42 que muestran claramente características antagonistas. La linealidad de los análisis de gráfica de Schild en la figura 4B/D/F demuestra una naturaleza competitiva de las variantes de GIP3-30 con valores de K_i correspondientes de 15 nM, 14 nM y 54 nM para hGIP3-30, GIP3-30-H18R y GIP3-30-H18R+K30R, respectivamente.

- 60 **Ejemplo 5 - hGIP(3-30) antagoniza la secreción de somatostatina inducida por hGIP en páncreas de ratas perfundidas.**

Utilizando páncreas de ratas perfundidas, se demostró que hGIP3-30 fue capaz de antagonizar la secreción de somatostatina inducida por hGIP1-42 (figura 5). hGIP1-42 solo indujo una secreción de somatostatina fuerte, mientras que rGIP3-30 mostró una respuesta insignificante. La preincubación con hGIP3-30 antes del agregado de hGIP1-42 produjo una reducción significativa de la liberación de somatostatina, lo que muestra eficacia *in vivo*.

65

Aquí se muestra que GIP1-30 se encuentra en condiciones fisiológicas después de una comida mixta en pacientes con T2DM, lo que destaca el potencial del antagonista de origen natural, GIP3-30 en seres humanos. Nuestros experimentos de unión demuestran que las variaciones evaluadas de hGIP3-30 tienen una afinidad alta por hGIPR.

- 5 De las variaciones evaluadas funcionalmente, hGIP3-30 y hGIP3-30-H18R son los candidatos antagonistas más prometedores. En páncreas de ratas perfundidas ambos antagonistas mostraron atenuación de la liberación de somatostatina inducida por GIP.

10 **Ejemplo 6 - formulación de hGIP3-30 (sal de acetato) para uso clínico**

Se ordenó el péptido a laboratorios de polipéptidos y se formuló como una sal de acetato. Para uso clínico se necesita en solución con un pH fisiológico. Para lograr este HCl 1 mM, se agregó albúmina de suero humano al 0,1 % (HSA) (3,4 pH) a la concentración final de 1,9 mg/ml de hGIP3-30. Otra dilución con solución salina de HSA al 0,2% hasta 0,0162 mg/ml se realizó para aproximarse a las concentraciones necesarias en la clínica. Esto produjo un pH de 6,67, que es aceptable para el uso clínico. Para verificar que no se pierde hGIP3-30 después de los ciclos de filtrado y/o congelación, se midieron las concentraciones de hGIP3-30 utilizando un radioinmunoensayo siguiendo varias configuraciones de filtrado y/o congelación. Después de la optimización de la solubilidad, hGIP3-30 se envía a la formulación de la farmacia hospitalaria. hGIP3-30 en solución se divide en alícuotas en viales de 3 ml con la concentración final de 0,2 mM. Por último, los pacientes reciben 1000 pmol/kg/min durante una hora.

20 **Ejemplo 7 - Caracterización de truncamientos de hGIP**

GIP(1-30)NH₂ es un truncamiento de origen natural de GIP(1-42). Aquí se caracterizan ocho truncamientos de extremo N de GIP(1-30)NH₂ humano: GIP(2- a 9-30)NH₂.

25 GIP(1-30)NH₂ es un truncamiento de origen natural de GIP(1-42). Aquí se caracterizan ocho truncamientos de extremo N de GIP(1-30)NH₂ humano: GIP(2- a 9-30)NH₂. Resultados claves: GIP(1-30)NH₂ desplazó ¹²⁵I-GIP(1-42) de la misma forma que GIP(1-42) (K_i 0,75 nM), mientras que las ocho variantes mostraron afinidades inferiores (K_i 2,3-347 nM) con las mayores afinidades de GIP(3-30)NH₂ y (5-30)NH₂. Solo se observó agonismo para GIP(1-30)NH₂ con un E_{máx} en 100 % de GIP(1-42) y GIP(2-30)NH₂ (E_{máx} 20 %). GIP(2- a 9-30)NH₂ mostró antagonismo (IC₅₀ 12-450 nM) y desplazamientos a la derecha de la curva de respuesta a GIP(1-42). Los análisis de gráfica de Schild identificaron GIP(3-30)NH₂ y GIP(5-30)NH₂ como antagonistas competitivos (K_i 15 nM). De manera importante, GIP(3-30) antagonizó con una potencia 26 veces mayor que GIP(3-42). Los estudios de unión con agonista (¹²⁵I-GIP(1-30)NH₂), agonista parcial (¹²⁵I-GIP(2-30)NH₂) y antagonista competitivo (¹²⁵I-GIP(3-30)NH₂) revelaron conformaciones de receptor distintas para estas tres clases de ligandos. El extremo N es fundamental para la funcionalidad de GIP como agonista. La eliminación del extremo C del producto de DPP4 de origen natural GIP(3-42) crea otro antagonista de origen natural, pero superior GIP(3-30)NH₂, que junto con GIP(5-30)NH₂ fueron antagonistas competitivos de afinidad alta.

40 **Procedimientos**

Se adquirió ADNc de receptor de GIP humano de tipo salvaje de Origene™, Rockville, Maryland, EUA (SC110906) y se clonó en el vector pCMV Script. Se adquirió GIP(1-42) natural humano de Bachem™, Bubendorf, Suiza (H5645). Se sintetizaron todos los péptidos de GIP truncados mediante Caslo™, Lyngby, Dinamarca y se basaron en la secuencia de GIP humano. GIP(3-42) porcino fue sintetizado a medida por PolyPeptide Laboratories (Wolfenbüttel, Alemania). Se adquirió GIP natural marcado con ¹²⁵I (1-42) de PerkinElmer Life Sciences, Skovlunde, Dinamarca (NEX402025UC). Se marcaron GIP(1-30)NH₂, GIP(2-30)NH₂ y GIP(3-30)NH₂ humanos con ¹²⁵I utilizando el procedimiento de cloramina T estequiométrico estándar tal como se describió anteriormente (Holst y Bersani, 1991). Los péptidos marcados se purificaron mediante cromatografía líquida de alta presión.

50 ***Línea celular y transfección***

Se cultivaron células COS-7 en CO₂ al 10 % y a 37 °C en medio de Eagle modificado con Dulbecco 1885 complementado con suero fetal bovino al 10 %, glutamina 2 mM, 180 unidades/ml de penicilina y 45 g/ml de estreptomina. La transfección de las células COS-7 se realizó utilizando el procedimiento de precipitación de fosfato de calcio con adición de cloroquina como se describió anteriormente (Kissow y col., 2012).

Ensayo cAMP

- 60 Se sembraron células COS-7 (30.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos un día antes de la transfección con ADNc del receptor de GIP humano. Dos días después de la transfección, se lavaron las células una vez con solución salina amortiguada con HEPES (HBS) y se incubaron con HBS y 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) 0,5 mM durante 30 minutos a 37 °C. Se agregaron las diversas variantes de GIP truncadas a las células y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C para evaluar la actividad intrínseca. Para evaluar el antagonismo de una variante de GIP determinada, se preincubaron las células durante 10 minutos a 37 °C con el análogo de GIP seguido de 20 minutos de incubación con GIP(1-42). Se determinó la potencia de los antagonistas a partir de curvas de respuesta a la dosis

del antagonista en presencia de una concentración constante de GIP(1-42) correspondiente al 50-80 % de la respuesta de acumulación de cAMP máxima ($E_{m\acute{a}x}$) de GIP(1-42). Para el análisis de Schild, se agregaron diversas concentraciones de antagonista 10 minutos antes de las curvas de respuesta a la dosis de GIP(1-42). Después de la incubación del ligando, el ensayo HitHunter™ cAMP XS (un ensayo basado en la complementación del fragmento de 5 enzimas, DiscoveRx, Birmingham, Reino Unido) se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Todos los experimentos se realizaron por duplicado y se repitieron al menos tres veces. Se midió la luminiscencia mediante un lector Perkin Elmer™ EnVision 2104 Multilabeled (Skovlunde, Dinamarca). En resumen, se lisaron las células en los pocillos, el fragmento de enzima-cAMP-anticuerpo, un fragmento de enzima y los sustratos de enzima se agregaron, seguidos de incubación de 1 hora a temperatura ambiente en una bandeja de agitación. Se agregó el otro fragmento 10 de enzima a los pocillos y se incubaron durante 4 horas en una bandeja de agitación, seguido de las mediciones de luminiscencia. El cAMP inducido por ligando compitió con la unión del anticuerpo al primer fragmento de enzima y dejó que los dos fragmentos se fusionaran. El complejo enzimático hidrolizó los sustratos y produjo luminiscencia. El número "n" se refiere a experimentos individuales con transfecciones separadas aunque de la misma línea celular.

15 **Ensayo de unión de competencia**

Se sembraron células COS-7 en placas de 96 pocillos 1 día después de la transfección con ADNc del receptor de GIP humano. La cantidad de células sembradas por pocillo se seleccionó para producir una unión específica del 5-10 % del ligando radiactivo agregado (1000-5000 células/pocillo). Dos días después de la transfección, se utilizaron 20 las células para unión de competencia durante 3 h a 4 °C para inhibir la interiorización del receptor utilizando 6-10 pM/pocillo de ^{125}I -GIP(1-42), ^{125}I -GIP(1-30)NH₂, ^{125}I -GIP(2-30)NH₂ o ^{125}I -GIP(3-30)NH₂, así como cantidades pertinentes de ligandos no marcados en amortiguador Hepes 50 mM, pH 7.4, complementado con albúmina de suero bovino al 0,5 % (p/v). Después de la incubación durante 3 horas a 4 °C, se lavaron las células dos veces en amortiguador de unión helado y se lisaron utilizando NaOH 200 mM con SDS al 1 % durante 30 minutos. Se 25 determinó la unión no específica como la unión de radioligando a células no transfectadas. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado y se repitieron todos los experimentos al menos tres veces. Se analizaron las muestras para detectar radiactividad utilizando un contador Wallac Wizard 1470 Gamma (GMI Inc., Minnesota, EUA). El número "n" se refiere a experimentos individuales con transfecciones separadas aunque de la misma línea celular.

30

Análisis de datos

Se determinaron los valores de IC_{50} , EC_{50} y K_d/K_i mediante regresión no lineal. Estos, así como los valores de capacidad de unión máxima ($B_{m\acute{a}x}$) y los análisis de gráfica de Schild se realizaron con el software GraphPad Prism 35 6.0 (GraphPad, San Diego, California, EUA) y Microsoft Excel™. También se realizaron análisis estadísticos (pruebas t no emparejadas) de dos parámetros con GraphPad Prism 6.0. Los cálculos de los valores de $B_{m\acute{a}x}$ y K_i se basaron en la fórmula para una clase de sitios de unión en estudios de unión de competencia homólogos y la fórmula de Cheng Prusoffs, respectivamente (DeBlasi y col., 1989). K_d es la constante de disociación determinada por unión del receptor homóloga. Las proporciones de dosis (DR) para los análisis Schild, se basaron en el cambio 40 de potencia de la curva de respuesta a la dosis de GIP(1-42) sin o con una concentración de antagonista fija ($\text{DR} = \text{EC}_{50}$ en presencia de antagonista/ EC_{50} sin antagonista). Las gráficas de Schild se realizaron con log (DR-1) (ordenada) y log(concentración de antagonista) (abscisa) para calcular las pendientes y los valores de K_i (Lazareno y Birdsall, 1993).

45 **Resultados**

GIP(1-30)NH₂ es un agonista del receptor de GIP completo con afinidad alta igual a GIP(1-42) natural. Para establecer la función del extremo C para el agonismo en el sistema de GIP humano, primero se miden las respuestas de cAMP a GIP(1-42) humano y GIP(1-30)NH₂ humano en células COS-7 transfectadas de forma 50 transitoria que expresan el receptor de GIP humano (figura 6A). GIP(1-30)NH₂ fue un agonista completo en el receptor de GIP con una potencia alta (EC_{50}) de 11,2 pM [$\log\text{EC}_{50} -10,95 \pm 0,11$], en comparación con 6,0 pM [$\log\text{EC}_{50} -11,21 \pm 0,16$] de GIP(1-42) y con la misma eficacia que GIP (1-42), lo que coincide con estudios anteriores. Se realizaron estudios de unión con ^{125}I -GIP(1-42) como el radioligando en el mismo fondo celular. El truncamiento del péptido GIP(1-42) de longitud completa en la posición 30 no cambió la afinidad por el receptor de GIP y, por lo 55 tanto, produjo afinidades (IC_{50}) de 0,89 nM y 0,67 nM para GIP(1-30)NH₂ y GIP(1-42), respectivamente (figura 6B). Por lo tanto, GIP(1-30)NH₂ mostró la misma potencia, eficacia y afinidad por el receptor de GIP humano que GIP(1-42).

El extremo N es fundamental para la unión de afinidad alta

60

Para estudiar la función del extremo N de GIP(1-30)NH₂ humano, la afinidad de los ocho péptidos truncados de extremo N se comparó con la de GIP(1-30)NH₂ en células COS-7 transfectadas de forma transitoria utilizando ^{125}I -GIP(1-42) como radioligando (figura 7). El truncamiento produjo disminución de la afinidad con una tendencia a la dependencia de la longitud, con un rango de 2,3 a 347 veces de disminución en la afinidad en comparación con 65 GIP(1-30)NH₂. GIP(3-30)NH₂ seguido de GIP(5-30)NH₂ mostró las mayores afinidades, mientras que GIP(9-30)NH₂ y GIP(6-30)NH₂ presentaron afinidades más de 300 veces inferiores en comparación con GIP(1-30)NH₂. En

conjunto, esto enfatiza la importancia del extremo N para la unión al receptor.

GIP(2-30)NH₂ es un agonista parcial y GIP(3- a 9-30)NH₂ son antagonistas del receptor de GIP

- 5 Se midió la acumulación de cAMP en células COS-7, se transfectaron de forma transitoria con el receptor de GIP humano, después de la incubación con cada una de las variantes de GIP (figura 8A y 8B). La eliminación del primer aminoácido de GIP(1-30)NH₂ creó GIP(2-30)NH₂, que es un agonista parcial débil con una eficacia del 20 % en comparación con GIP(1-30)NH₂ y una potencia de 3,7 nM [$\log EC_{50} -8,43 \pm 0,33$, n = 8] que es >3000 veces menor que GIP(1-30)NH₂. La eliminación del segundo aminoácido eliminó por completo la actividad intrínseca (figura 8A);
- 10 un patrón que también se observó para los truncamientos restantes (figura 8B). Para determinar si las formas inactivas tenían propiedades antagonistas, se agregaron concentraciones crecientes de las variantes de GIP hasta una activación submáxima (50-80 %) por GIP(1-42). Todas pudieron inhibir la respuesta de cAMP inducida por GIP(1-42) (figura 8C y 8D). Los antagonistas más potentes fueron GIP(3-30)NH₂ y GIP(5-30)NH₂ con IC₅₀ de 11,8 nM y 11,9 nM respectivamente (tabla 1) de acuerdo con sus afinidades de unión altas. De forma similar que en los
- 15 estudios de unión, la variante de GIP más corta, GIP(9-30)NH₂, tenía la menor potencia antagonista con un desplazamiento a la derecha de 38 veces en comparación con GIP(3-30)NH₂.

Tabla 1. La tabla muestra los valores de IC₅₀ de los estudios de unión (figura 7) con el cambio múltiplo de afinidad de GIP(1-30)NH₂ y los estudios de acumulación de cAMP (figura 8) con propiedades antagonistas.

Tabla 1	Unión competitiva				Acumulación de cAMP		
	logIC ₅₀ ± SEM	Ki (nM)	veces	n	logIC ₅₀ ± SEM	IC ₅₀ (nM)	n
GIP(1-30)NH ₂	-9,05 ± 0,02	0,89	1,0	13	-	-	-
GIP(2-30)NH ₂	-7,85 ± 0,04	14,3	16	10	-7,66 ± 0,1	21,7	4
GIP(3-30)NH ₂	-8,63 ± 0,04	2,3	2,6	12	-7,93 ± 0,04	11,8	6
GIP(4-30)NH ₂	-7,67 ± 0,02	21,5	24	3	-6,97 ± 0,4	108	4
GIP(5-30)NH ₂	-8,23 ± 0,05	5,9	6,6	3	-7,92 ± 0,4	11,9	4
GIP(6-30)NH ₂	-6,46 ± 0,09	347	391	10	-6,47 ± 0,6	342	4
GIP(7-30)NH ₂	-7,58 ± 0,08	26	30	9	-6,86 ± 0,4	137	7
GIP(8-30)NH ₂	-7,10 ± 0,04	79	89	3	-6,88 ± 0,5	133	5
GIP(9-30)NH ₂	-6,51 ± 0,08	307	345	3	-6,35 ± 0,6	450	4

20

GIP(3-30)NH₂ y GIP(5-30)NH₂ son antagonistas competitivos

- Se realizó un análisis de Schild para los cuatro antagonistas más potentes, además de los antagonistas descritos anteriormente GIP(6-30)NH₂ y GIP(7-30)NH₂. Este análisis determina si un antagonista actúa competitivamente y se
- 25 ilustra en la gráfica de Schild. Una línea recta con una pendiente de Hill de 1,0 indica antagonismo competitivo. Se agregaron los antagonistas en diversas concentraciones constantes a las curvas de respuesta a la dosis de GIP(1-42) (figura 9). Los seis antagonistas pudieron desplazar hacia la derecha la curva de respuesta a la dosis de GIP(1-42) sin cambios en la eficacia. Sin embargo, solo GIP(3-30)NH₂ y GIP(5-30)NH₂ actúan como antagonistas competitivos puros a juzgar por una línea recta con una pendiente de 1 (se inserta en la figura 9B y 9D). Estos dos
- 30 ligandos mostraron pendientes de $0,93 \pm 0,02$ y $1,1 \pm 0,04$, respectivamente, mientras que las pendientes para GIP(2-30)NH₂, GIP(4-30)NH₂, GIP(6-30)NH₂ y GIP(7-30)NH₂ fueron de $0,49 \pm 0,14$, $0,75 \pm 0,02$, $0,38 \pm 0,13$ y $0,17 \pm 0,03$, respectivamente (figura 9B-F). La falta de capacidad para competir por igual con el agonista podría indicar un componente alostérico en las propiedades antagonistas de estos ligandos. La intersección X o el valor de pA₂ de la gráfica de Schild corresponde a la constante de afinidad del antagonista si la pendiente de Hill es igual a 1. Para los
- 35 dos antagonistas competitivos GIP(3-30)NH₂ y GIP(5-30)NH₂, los valores de pA₂ fueron 14,9 nM y 15,2 nM, respectivamente, por lo tanto, en el mismo intervalo que K_i determinada a partir de los estudios de unión (2,3 nM y 5,9 nM respectivamente). En resumen, este análisis identificó a GIP(3-30)NH₂ y GIP(5-30)NH₂ como antagonistas del receptor de GIP competitivo de afinidad alta.

40 Las funcionalidades de los ligandos reflejan las propiedades de unión

- Los truncamientos de extremo N de GIP(1-30)NH₂ presentaron un rango de afinidades (K_i) de 1 nM a 350 nM (figura 7 y tabla 1) y de forma simultánea, mostraron farmacodinámicas diferentes con propiedades antagonistas competitivas y no competitivas (figura 8 y 9). Para analizar mejor la interacción de los receptores de estas variantes,
- 45 se realizaron estudios de unión competitiva homólogos con ¹²⁵I-GIP(1-30)NH₂, ¹²⁵I-GIP(2-30)NH₂ y ¹²⁵I-GIP(3-30)NH₂ como radioligandos (que representan un agonista completo, un agonista parcial y un antagonista competitivo, respectivamente). Los valores de K_d para GIP(1-30)NH₂, GIP(2-30)NH₂ y GIP(3-30)NH₂ obtenidos de los experimentos de unión homólogos (figura 10 y tabla 2) se encontraron en el mismo intervalo que los valores de K_i obtenidos en los experimentos de unión heterólogos utilizando ¹²⁵I-GIP(1-42) como radioligando (tabla 1). Sin
- 50 embargo, se observaron cambios menores, aunque significativos, al examinar más de cerca las afinidades, ya que se observaron afinidades más altas cuando GIP(1-30)NH₂ y GIP(2-30)NH₂ compitieron con sus propias versiones yodadas (unión homóloga), en comparación con cuando compitieron con ¹²⁵I-GIP(1-42) (unión heteróloga) (p = 0,012 y p = 0,0031, respectivamente, figura 10A y B). Por lo tanto, la falta de extremo C disminuyó la capacidad de GIP(1-30)NH₂ y GIP(2-30)NH₂ de competir con el agonista de longitud completa GIP(1-42) por el receptor de GIP. En

cambio, el antagonista truncado de extremo N GIP(3-30)NH₂, pudo desplazar el radioligando homólogo con la misma afinidad que los radioligandos de ¹²⁵I-GIP(1-42) agonistas completos ($p = 0,45$, figura 10C). Se calculó B_{máx} a partir de los estudios de unión homólogos (DeBlasi y col., 1989) y descubrió una cantidad significativamente mayor de sitios de unión para los antagonistas en comparación con los dos agonistas (figura 10D), lo que ilustra la propiedad general de los antagonistas de estabilizar diversas conformaciones de receptores inactivos, mientras que los agonistas se unen preferentemente a las conformaciones activas (Rosenkilde y col., 1994).

Tabla 2 A	¹²⁵ I-GIP(1-30)NH ₂				
	log (IC ₅₀)	± SEM	IC ₅₀ (nM)	cambio múltiplo de GIP(1-30)NH ₂	n
GIP(1-42)NH ₂	-9,24	0,19	0,58	1,9	3
GIP(1-30)NH ₂	-9,52	0,16	0,30	1,0	5
GIP(2-30)NH ₂	-7,59	0,18	26	84,3	4
GIP(3-30)NH ₂	-8,35	0,071	4,4	14,5	4
GIP(6-30)NH ₂	-5,97	0,066	1,065	3502	5
GIP(7-30)NH ₂	-7,43	0,25	37	120,9	5

Tabla 2 B	¹²⁵ I-GIP(2-30)NH ₂				
	log (IC ₅₀)	± SEM	IC ₅₀ (nM)	cambio múltiplo de GIP(1-30)NH ₂	n
GIP(1-42)NH ₂	-9,36	0,087	0,43	0,9	3
GIP(1-30)NH ₂	-9,32	0,482	0,48	1,0	3
GIP(2-30)NH ₂	-8,57	0,28	2,7	10,5	5
GIP(3-30)NH ₂	-9,12	0,20	0,76	1,6	3
GIP(6-30)NH ₂	-6,47	0,28	340	707	4
GIP(7-30)NH ₂	-7,54	0,23	29	60,6	5

Tabla 2 C	¹²⁵ I-GIP(3-30)NH ₂				
	log (IC ₅₀)	± SEM	IC ₅₀ (nM)	cambio múltiplo de GIP(1-30)NH ₂	n
GIP(1-42)NH ₂	-8,97	0,0015	1,07	0,6	3
GIP(1-30)NH ₂	-8,78	0,063	1,7	1,0	3
GIP(2-30)NH ₂	-8,11	0,065	7,7	4,6	4
GIP(3-30)NH ₂	-8,47	0,12	3,4	2,0	5
GIP(6-30)NH ₂	-6,43	0,26	370	223	4
GIP(7-30)NH ₂	-7,68	0,16	21	12,7	5

10 Las propiedades de unión se dilucidaron adicionalmente mediante estudios de unión heterólogos con ¹²⁵I-GIP(1-30)NH₂, ¹²⁵I-GIP(2-30)NH₂, ¹²⁵I-GIP(3-30)NH₂ desplazado por GIP(1-42), GIP(1-30)NH₂, GIP(2-30)NH₂ y GIP(3-30)NH₂, y GIP(6-30)NH₂ y GIP(7-30)NH₂ descritos anteriormente (tabla 2). Una vez más, los agonistas GIP(1-30)NH₂ y GIP(1-42) desplazaron el radioligando agonista (¹²⁵I-GIP(1-30)NH₂) de forma más eficiente, mientras que

5 sus afinidades disminuyeron en la competencia con los antagonistas radiomarcados. Lo contrario se observó en los antagonistas que desplazaron al agonista parcial (^{125}I -GIP(2-30) NH_2) y el radioligando antagonista (^{125}I -GIP(3-30) NH_2) con mayores afinidades. Por lo tanto, cuando se observan las afinidades aparentes, los mayores efectos del aumento de truncamiento de GIP(1-30) NH_2 se observan con el agonista como radioligando con una disminución de

10 **La parte de extremo C de GIP actúa como regulador negativo de la acción antagonista de GIP(3-42)**

La identificación de GIP(3-30) NH_2 como el antagonista más potente nos llevó a compararlo con GIP(3-42) para determinar directamente el impacto de los aminoácidos de extremo C 31 a 42. También se incluyó GIP(3-42) porcino, que representa un antagonista de baja potencia en el receptor de GIP humano *in vitro*, sin capacidad de antagonizar la secreción de insulina mediada por GIP(1-42) porcino en cerdos en concentraciones fisiológicas (Deacon y col., 2006). GIP(3-42) porcino tiene una arginina en la posición 18 y una serina en la posición 34, mientras que la secuencia humana tiene histidina y asparagina, respectivamente. Al igual que GIP(3-30) NH_2 (figura 8A), ninguna de las variantes de GIP(3-42) tuvo actividad agonista intrínseca en el ensayo de acumulación de cAMP (no se muestran los datos, $n = 3$), pero ambos pudieron antagonizar la activación inducida por GIP(1-42) humano submáxima (50-80 %) (figura 11B). De manera importante, GIP(3-42) humano fue notoriamente menos potente que GIP(3-30) NH_2 humano (26 veces menos potencia, figura 11B) y 1 μM de este produjo un cambio de 7,3 veces en la curva de respuesta a la dosis de GIP(1-42) humano en comparación con 281 veces para GIP(3-30) NH_2 humano (figura 11C). La variante porcina mostró una mayor potencia en comparación con GIP humano (3-42), pero no tan alta como GIP(3-30) NH_2 humano. Por lo tanto, el extremo C tiene un papel funcional ya que su ausencia mejora las propiedades antagonistas en GIP(3-30) NH_2 en comparación con GIP(3-42).

25 **Ejemplo 8 - Caracterización de mutaciones/variantes de GIP**

Se realizaron ensayos de acumulación de cAMP y graficas de schild esencialmente como se describió en los ejemplos anteriores. Se evaluaron mutaciones seleccionadas en el péptido GIP3-30. Las mutaciones de los aminoácidos en la posición 15 y 18 (GIP(3-30)15E18A) disminuyeron el valor de K_i y, por lo tanto, aumentaron las capacidades antagonistas. Véase las figuras 13-15.

Nombre	Mutaciones	K_i (nM)	Pendiente de Hill de la gráfica	Experimentos (número)
hGIP(3-30) (SEQ ID NO:1)	-	15	1,1	4
18R (rata) (SEQ ID NO:2)	Posición 18 a arginina	14	0,6	4
18R30R (ratón) (SEQ ID NO:3)	Pos. 18 y 30 \rightarrow arginina	54	0,7	4
18A (SEQ ID NO:79)	Posición 18 a alanina	35	0,9	3
18K (SEQ ID NO:80)	Posición 18 a lisina	37	0,6	4
15E18A (SEQ ID NO:81)	Pos. 15 \rightarrow Ácido glutámico y pos. 18 \rightarrow alanina	7,9	0,7	3
16A18A(SEQ ID NO:82)	Pos. 16 y 18 \rightarrow alanina	15	0,5	3

40 **Ejemplo 9**

35 Se realizan estudios en roedores para verificar el efecto de hGIP(3-30) (SEQ ID NO:1) *in vivo*. Se administra el antagonista del receptor de GIP en ratas ($n = 8-10$) antes de una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT). Las ratas reciben una carga de glucosa después de la administración subcutánea del antagonista y se mide la tolerancia a la glucosa mediante las concentraciones en plasma de glucosa e insulina en la siguiente hora. Se realizó anteriormente el mismo procedimiento con otros antagonistas de GIP (Pathak y col., 2015).

40 **Referencias**

1. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132(6):2131-2157.
- 45 2. Holst JJ. On the Physiology of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 2004;36(11/12):747-754.
3. Heer J, Rasmussen C, Coy DH, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, inhibits glucagon secretion via somatostatin (receptor subtype 2) in the perfused rat pancreas. *Diabetologia* 2008;51(12):2263-2270.
- 50 4. Gutniak M, +yrkov C, Holst JJ, Ahr+@n B, Efendi-ç S. Antidiabetogenic Effect of Glucagon-like Peptide-1 (7GÇó36)amide in Normal Subjects and Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1992;326(20):1316-1322.
- 55 5. Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ, Vilsboell T, Knop FK. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide: A Bifunctional Glucose-Dependent Regulator of Glucagon and Insulin Secretion in Humans. *Diabetes*

- 2011;60(12):3103-3109.
6. Pederson R, Brown J. Interaction of Gastric Inhibitory Polypeptide, Glucose, and Arginine on Insulin and Glucagon Secretion from the Perfused Rat Pancreas. *Endocrinology* 1978;103(2):610-615.
- 5 7. Adrian TE, Bloom SR, Hermansen K, Iversen J. Pancreatic polypeptide, glucagon and insulin secretion from the isolated perfused canine pancreas. *Diabetologia* 1978;14(6):413-417.
8. Brunnicardi FC, Druck P, Seymour NE, Sun YS, Elahi D, Andersen DK. Selective neurohormonal interactions in islet cell secretion in the isolated perfused human pancreas. *Journal of Surgical Research* 1990;48(4):273-278.
- 10 9. Dupre J, Caussignac Y, McDonald TJ, Van Vliet S. Stimulation of Glucagon Secretion by Gastric Inhibitory Polypeptide in Patients with Hepatic Cirrhosis and Hyperglucagonemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1991;72(1):125-129.
- 15 10. Ding WG, Renstrom E, Rorsman P, Buschard K, Gromada J. Glucagon-like peptide I and glucose-dependent insulinotropic polypeptide stimulate Ca²⁺-induced secretion in rat alpha-cells by a protein kinase A-mediated mechanism. *Diabetes* 1997;46(5):792-800.
- 20 11. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N y col. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia* 2003;46(6):798-801.
12. Christensen MB, Calanna S, Holst JJ, Vilsboell T, Knop FK. Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide: Blood Glucose Stabilizing Effects in Patients With Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;99(3):E418-E426.
- 25 13. Christensen M, Calanna S, Sparre-Ulrich AH y col. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Augments Glucagon Responses to Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2014.
- 30 14. Song DH, Getty GÇôKaushik L, Tseng E, Simon J, Corkey BE, Wolfe MM. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Enhances Adipocyte Development and Glucose Uptake in Part Through Akt Activation. *Gastroenterology* 2007;133(6):1796-1805.
15. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N y col. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002;8(7):738-742.
- 35 16. Starich GH, Bar RS, Mazzaferri EL. GIP increases insulin receptor affinity and cellular sensitivity in adipocytes. *Am J Physiol* 1985;249(6 Pt 1):E603-E607.
- 40 17. Getty-Kaushik L, Song DH, Boylan MO, Corkey BE, Wolfe MM. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Modulates Adipocyte Lipolysis and Reesterification. *Obesity* 2006;14(7):1124-1131.
18. Hauner H, Glatting G, Kaminska D, Pfeiffer EF. Effects of gastric inhibitory polypeptide on glucose and lipid metabolism of isolated rat adipocytes. *Ann Nutr Metab* 1988;32(5-6):282-288.
- 45 19. Kim SJ, Nian C, Karunakaran S, Clee SM, Isaacs CM, McIntosh CHS. GIP-Overexpressing Mice Demonstrate Reduced Diet-Induced Obesity and Steatosis, and Improved Glucose Homeostasis. *PLoS ONE* 2012;7(7):e40156.
20. Nasteska D, Harada N, Suzuki K y col. Chronic Reduction of GIP Secretion Alleviates Obesity and Insulin Resistance Under High-Fat Diet Conditions. *Diabetes* 2014;63(7):2332-2343.
- 50 21. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H y col. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: A study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1999;96(26):14843-14847.
- 55 22. Ahlqvist E, Osmark P, Kuulasmaa T y col. Link Between GIP and Osteopontin in Adipose Tissue and Insulin Resistance. *Diabetes* 2013;62(6):2088-2094.
23. Calanna S, Christensen M, Holst JJ y col. Secretion of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide in Patients With Type 2 Diabetes: Systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2013;36(10):3346-3352.
- 60 24. Asmar M, Simonsen L, Madsbad S, Stallknecht B, Holst JJ, B++low J. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide May Enhance Fatty Acid Re-esterification in Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue in Lean Humans. *Diabetes* 2010;59(9):2160-2163.
- 65

25. Deschamps I, Heptner W, Desjeux JF, Baltakse V, Machinot S, Lestradet H. Effects of diet on insulin and gastric inhibitory polypeptide levels in obese children. *Pediatr Res* 1980;14(4 Pt 1):300-303.
26. Brøns C, Jensen CB, Storgaard H y col. Impact of short-term high-fat feeding on glucose and insulin metabolism
5 in young healthy men. *The Journal of Physiology* 2009;587(10):2387-2397.
27. Raufman JP, Singh L, Eng J. Exendin-3, a novel peptide from *Heloderma horridum* venom, interacts with vasoactive intestinal peptide receptors and a newly described receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. Description of exendin-3(9-39) amide, a specific exendin receptor antagonist. *Journal of Biological Chemistry*
10 1991;266(5):2897-2902.
28. Jørgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Møller KN y col. Exaggerated Glucagon-Like Peptide 1 Response Is Important for Improved β -Cell Function and Glucose Tolerance After Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2013;62(9):3044-3052.
15
29. Nakamura T, Tanimoto H, Mizuno Y, Tsubamoto Y, Noda H. Biological and functional characteristics of a novel low molecular weight antagonist of glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor, SKL-14959, in vitro and in vivo. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012;14(6):511-517.
30. Ebert R, Illmer K, Creutzfeldt W. Release of gastric inhibitory polypeptide (GIP) by intraduodenal acidification in rats and humans and abolishment of the incretin effect of acid by GIP-antiserum in rats. *Gastroenterology*
20 1979;76(3):515-523.
31. Fulurija A, Lutz TA, Sladko K y col. Vaccination against GIP for the Treatment of Obesity. *PLoS ONE*
25 2008;3(9):e3163.
32. Irwin N, McClean PL, Patterson S, Hunter K, Flatt PR. Active immunisation against gastric inhibitory polypeptide (GIP) improves blood glucose control in an animal model of obesity-diabetes. *Biological Chemistry*. bchm 390, 75. 2009. 16-7-2014.
30
33. Hinke SA, Manhart S, Pamir N y col. Identification of a bioactive domain in the amino-terminus of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology* 2001;1547(1):143-155.
34. Tseng CC, Kieffer TJ, Jarboe LA, Usdin TB, Wolfe MM. Postprandial stimulation of insulin release by glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Effect of a specific glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor antagonist in the rat. *J Clin Invest* 1996;98(11):2440-2445.
35
35. Irwin N, Green BD, Parker JC, Gault VA, O'Harte FPM, Flatt PR. Biological activity and antidiabetic potential of synthetic fragment peptides of glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP(1-16) and (Pro3)GIP(1-16). *Regulatory Peptides* 2006;135(1GÇô2):45-53.
40
36. Kerr BD, Flatt AJS, Flatt PR, Gault VA. Characterization and biological actions of N-terminal truncated forms of glucose-dependent insulinotropic polypeptide. *Biochemical and Biophysical Research Communications*
45 2011;404(3):870-876.
37. Gelling RW, Coy DH, Pederson RA y col. GIP(6-30amide) contains the high affinity binding region of GIP and is a potent inhibitor of GIP1-42 action in vitro. *Regulatory Peptides* 1997;69(3):151-154.
38. Deacon CFP. GIP-(3-42) does not antagonize insulinotropic effects of GIP at physiological concentrations. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2006;291(3):E468-E475.
50
39. Gault VA, O'Harte FPM, Harriott P, Flatt PR. Characterization of the Cellular and Metabolic Effects of a Novel Enzyme-Resistant Antagonist of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002;290(5):1420-1426.
55
40. Ravn P, Madhurantakam C, Kunze S y col. Structural and Pharmacological Characterization of Novel Potent and Selective Monoclonal Antibody Antagonists of Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor. *Journal of Biological Chemistry* 2013;288(27):19760-19772.
60
41. Deacon CF, Plamboeck A, Rosenkilde MM, de Heer J, Holst JJ. GIP-(3-42) does not antagonize insulinotropic effects of GIP at physiological concentrations. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2006;291(3):E468-E475.
42. Goetze JP, Hunter I, Lippert SK, Bardram L, Rehfeld JF. Processing-independent analysis of peptide hormones and prohormones in plasma. *Front Biosci* 2012;17:1804-1815.
65

43. Goetze JP, Rehfeld JF. Peptide hormones and their prohormones as biomarkers. *Biomarkers Med* 2009;3(4):335-338.
- 5 44. Fujita Y, Asadi A, Yang GK, Kwok YN, Kieffer TJ. Differential processing of proglucose-dependent insulinotropic polypeptide in gut. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2010;298(5):G608-G614.
45. Widenmaier SB, Kim SJ, Yang GK y col. A GIP Receptor Agonist Exhibits beta-Cell Anti-Apoptotic Actions in Rat Models of Diabetes Resulting in Improved beta-Cell Function and Glycemic Control. *PLoS ONE* 2010;5(3):e9590.
- 10 46. Graham FL, van der Eb AJ. A new technique for the assay of infectivity of human adenovirus 5 DNA. *Virology* 1973;52(2):456-467.
47. Kissow H, Hartmann B, Holst JJ y col. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonism or DPP-4 inhibition
15 does not accelerate neoplasia in carcinogen treated mice. *Regulatory Peptides* 2012;179(1GÇð3):91-100.
48. Hoejberg PV, Vilsboell T, Raboel R y col. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(2):199-207.
- 20 DEBLASI, A., O'REILLY, K. & MOTULSKY, H. J. 1989. Calculating receptor number from binding experiments using same compound as radioligand and competitor. *Trends in Pharmacological Sciences*, 10, 227-229.
- LAZARENO, S. & BIRDSALL, N. J. 1993. Estimation of competitive antagonist affinity from functional inhibition
25 curves using the Gaddum, Schild and Cheng-Prusoff equations. *Br J Pharmacol*, 109, 1110-9.
- ROSENKILDE, M. M., CAHIR, M., GETHER, U., HJORTH, S. A. & SCHWARTZ, T. W. 1994. Mutations along transmembrane segment II of the NK-1 receptor affect substance P competition with non-peptide antagonists but not substance P binding. *J Biol Chem*, 269, 28160-4.
- 30 HOLST, J. J. & BERSANI, M. 1991. 1 - Assays for Peptide Products of Somatostatin Gene Expression. In: CONN, P. M. (ed.) *Methods in Neurosciences*. Academic Press.
- PATHAK, V., GAULT, V. A., FLATT, P. R. & IRWIN, N. 2015. Antagonism of gastric inhibitory polypeptide (GIP) by
35 palmitoylation of GIP analogues with N- and C-terminal modifications improves obesity and metabolic control in high fat fed mice. *Mol Cell Endocrinol*, 401, 120-9.

Secuencias

	Descripción	Secuencia
1	GIP3-30 humano (hGIP3-30)	EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK
2	GIP3-30 de rata (rGIP3-30); GIP(3-30)H18R;	EGTFISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQK
3	GIP3-30 de ratón (mGIP3-30); GIP(3-30)H18R/K30R	EGTFISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQR
4	GIP1-42 (consenso)	YAE ₁ EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWK HNITQ
5	GIP5-25	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNW
6	GIP3-25	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNW
7	GIP3-26	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNW
8	GIP3-27	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLL
9	GIP3-28	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLA
10	GIP3-29	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQ
11	GIP3-30 (consenso)	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂
12	GIP3-31	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ G
13	GIP3-32	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GK
14	GIP3-33	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKK
15	GIP3-34	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKN
16	GIP3-35	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKND
17	GIP3-36	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDW
18	GIP3-37	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWK
19	GIP3-38	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKH
20	GIP3-39	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKHN
21	GIP3-40	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKHNI
22	GIP3-41	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKHNI T

23	GIP4-25	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNW
24	GIP4-26	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNW
25	GIP4-27	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLL
26	GIP4-28	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLA
27	GIP4-29	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQ
28	GIP4-30 (consenso)	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂
29	GIP4-31	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ G
30	GIP4-32	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GK
31	GIP4-33	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKK
32	GIP4-34	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKN
33	GIP4-35	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKND
34	GIP4-36	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDW
35	GIP4-37	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWK
36	GIP4-38	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKH
37	GIP4-39	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKHN
38	GIP4-40	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKHNI
39	GIP4-41	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKHNIT
40	GIP4-42	GTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKHNIT Q
41	GIP5-26	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNW
42	GIP5-27	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNW
43	GIP5-28	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLA
44	GIP5-29	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQ
45	GIP5-30 (consenso)	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂
46	GIP5-31	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ G
47	GIP5-32	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GK
48	GIP5-33	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKK
49	GIP5-34	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKN
50	GIP5-35	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKND
51	GIP5-36	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDW
52	GIP5-37	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWK
53	GIP5-38	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKH
54	GIP5-39	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKHN
55	GIP5-40	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKHNI
56	GIP5-41	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKHNIT
57	GIP5-42	TFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKHNITQ
58	GIP3-42 de consenso	EGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂ GKKNDWKHNIT TQ
59	hGIP5-25	TFISDYSIAMDKIHQQDFVNW
60	mGIP5-25 y rGIP5-25	TFISDYSIAMDKIRQQDFVNW
61	GIP5-25 H18A	TFISDYSIAMDKIAQQDFVNW
62	hGIP3-42	EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNIT Q
63	rGIP3-42	EGTFISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNIT Q
64	mGIP3-42	EGTFISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQRGKKNDWKHNIT Q
65	hGIP1-42	YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKH NITQ
66	rGIP1-42	YAEGTFISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQKGKKNDWKH NITQ
67	mGIP1-42	YAEGTFISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQRGKKNDWKH NITQ
68	GIP1-30 (consenso)	YAEGTFISDYSIAMDKIX ₁ QQDFVNWLLAQX ₂
69	hGIP1-30	YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK
70	rGIP1-30	YAEGTFISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQK
71	mGIP1-30	YAEGTFISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQR
72	GIP5-25 (H a K)	TFISDYSIAMDKIKQQDFVNW
73	GIP5-25 (variante)	TFISDYSIAMX _{0a} X _{0b} I ₁ QQDFVNW
74	GIP3-30 (variante)	EGTFISDYSIAMX _{0a} X _{0b} I ₁ QQDFVNWLLAQX ₂
75	GIP4-30 (variante)	GTFISDYSIAMX _{0a} X _{0b} I ₁ QQDFVNWLLAQX ₂
76	GIP5-30 (variante)	TFISDYSIAMX _{0a} X _{0b} I ₁ QQDFVNWLLAQX ₂
77	hGIP4-30	GTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK

78	hGIP5-30	TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK
79	hGIP(3-30)H18A	EGTFISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQK
80	hGIP(3-30)H18K	EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK
81	hGIP(3-30) D15EH18A	EGTFISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQK
82	hGIP(3-30) K16AH18A	EGTFISDYSIAMDAIAQQDFVNWLLAQK
83	hGIP(3-30)D15E	EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK
84	hGIP(3-30)D15N	EGTFISDYSIAMNKHQQDFVNWLLAQK
85	hGIP(3-30)K16A	EGTFISDYSIAMDAIHQQDFVNWLLAQK
86	hGIP(3-30)K16H	EGTFISDYSIAMDHIHQDFVNWLLAQK
87	hGIP(3-30)K16R	EGTFISDYSIAMDRIHQQDFVNWLLAQK
88	hGIP(3-30)H18F	EGTFISDYSIAMDKIFQQDFVNWLLAQK
89	hGIP(3-30)H18W	EGTFISDYSIAMDKIWQQDFVNWLLAQK
90	hGIP(3-30)K30R	EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQR
91	hGIP(3-30)K30H	EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQH

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> University of Copenhagen
- 5 <120> Análogos de péptidos GIP
- <130> P3602PC00
- <160> 91
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- 10 <211> 28
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

- 15 <210> 2
- <211> 28
- <212> PRT
- <213> Rattus norvegicus
- <400> 2

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Arg
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

- 20 <210> 3
- <211> 28
- <212> PRT
- <213> Mus musculus
- 25 <400> 3

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Arg
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg
 20 25

- <210> 4
- <211> 42
- <212> PRT
- 30 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Análogo de GIP
- <220>
- <221> MISC_FEATURE

- 35 <222> (1)..(42)
- <223> <GIP1-42 (consenso); X es de forma independiente cualquier aminoácido
- <400> 4

ES 2 685 987 T3

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15

Ile Xaa Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

<210> 5
 <211> 21
 <212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogos de GIP
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

10 <222> (1)..(21)
 <223> GIP5-25; X es de forma independiente cualquier aminoácido
 <400> 5

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
 1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp
 20

<210> 6
 <211> 23
 <212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogos de GIP
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

20 <222> (1)..(23)
 <223> GIP3-25; X es de forma independiente cualquier aminoácido
 <400> 6

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp
 20

<210> 7
 <211> 24
 <212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogos de GIP
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

35 <222> (1)..(24)
 <223> GIP3-26; X es de forma independiente cualquier aminoácido
 <400> 7

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu
 20

<210> 8
 <211> 25
 <212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogos de GIP

45 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

<223> GIP3-27; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 8

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu
20 25

5

<210> 9

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(26)

15 <223> GIP3-28; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 9

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala
20 25

<210> 10

<211> 27

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

25 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(27)

<223> GIP3-29; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 10

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln
20 25

30 <210> 11

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(28)

<223> GIP3-30 de consenso; X es de forma independiente cualquier aminoácido

40 <400> 11

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa
20 25

<210> 12

<211> 29

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

ES 2 685 987 T3

<221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(29)
 <223> GIP3-31; X es de forma independiente cualquier aminoácido
 <400> 12

	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Lys	Ile	Xaa
	1				5					10					15	

5

	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Xaa	Gly
				20					25				

<210> 13
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogos de GIP
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(30)

15 <223> GIP3-32; X es de forma independiente cualquier aminoácido
 <400> 13

	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Lys	Ile	Xaa
	1				5					10					15	

	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Xaa	Gly	Lys
				20					25					30

<210> 14
 <211> 31

20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Análogos de GIP
 <220>

25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(31)
 <223> GIP3-33; X es de forma independiente cualquier aminoácido
 <400> 14

	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Lys	Ile	Xaa
	1				5					10					15	

	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Xaa	Gly	Lys	Lys
				20					25					30	

30 <210> 15
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

35 <223> Análogos de GIP
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(32)
 <223> GIP3-34; X es de forma independiente cualquier aminoácido

40 <400> 15

	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Lys	Ile	Xaa
	1				5					10					15	

	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Xaa	Gly	Lys	Lys	Asn
				20					25					30		

<210> 16
 <211> 33
 <212> PRT

45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Análogos de GIP
 <220>

ES 2 685 987 T3

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(33)

<223> GIP3-35; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 16

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn
20 25 30

5 Asp

<210> 17

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(34)

15 <223> GIP3-36 X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 17

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn
20 25 30

Asp Trp

<210> 18

<211> 35

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

25 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(35)

<223> GIP3-37; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 18

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn
20 25 30

Asp Trp Lys
35

30 <210> 19

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(36)

<223> GIP3-38; X es de forma independiente cualquier aminoácido

40 <400> 19

ES 2 685 987 T3

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn
20 25 30

Asp Trp Lys His
35

<210> 20

<211> 37

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <222> (1)..(37)

<223> GIP3-39; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 20

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn
20 25 30

Asp Trp Lys His Asn
35

<210> 21

15 <211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

20 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(40)

<223> GIP3-40; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 21

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn
20 25 30

Asp Trp Lys His Asn Ile
35

25 <210> 22

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(39)

35 <223> GIP3-41; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 22

ES 2 685 987 T3

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn
20 25 30

Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
35

<210> 23

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <222> (1)..(22)

<223> GIP4-25; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 23

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp
20

<210> 24

15 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

20 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(23)

<223> GIP4-26; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 24

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu
20

25 <210> 25

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(24)

35 <223> GIP4-27; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 25

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu
20

<210> 26

<211> 25

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

<223> GIP4-28; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 26

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala
20 25

5

<210> 27

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(26)

15 <223> GIP4-29; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 27

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln
20 25

<210> 28

<211> 27

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

25 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(27)

<223> GIP4-30 de consenso; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 28

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa
20 25

30 <210> 29

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(28)

<223> GIP4-31; X es de forma independiente cualquier aminoácido

40 <400> 29

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly
20 25

<210> 30

<211> 29

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

ES 2 685 987 T3

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(29)

<223> GIP4-32; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 30

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys
20 25

5

<210> 31

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

15 <223> GIP4-33; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 31

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys
20 25 30

<210> 32

20 <211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

25 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(31)

<223> GIP4-34; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 32

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn
20 25 30

30

<210> 33

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(32)

40 <223> GIP4-35; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 33

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp
20 25 30

<210> 34

<211> 33

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

50 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(33)

ES 2 685 987 T3

<223> GIP4-36; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 34

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp
20 25 30

Trp

<210> 35

5 <211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

10 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(34)

<223> GIP4-37; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 35

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp
20 25 30

Trp Lys

15

<210> 36

<211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(35)

25 <223> GIP4-38; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 36

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp
20 25 30

Trp Lys His
35

<210> 37

30 <211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

35 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(36)

<223> GIP4-39; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 37

ES 2 685 987 T3

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
 1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp
 20 25 30

Trp Lys His Asn
 35

<210> 38

<211> 37

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <222> (1)..(37)

<223> GIP4-40; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 38

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
 1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp
 20 25 30

Trp Lys His Asn Ile

35

15 <210> 39

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(38)

<223> GIP4-41; X es de forma independiente cualquier aminoácido

25 <400> 39

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
 1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp
 20 25 30

Trp Lys His Asn Ile Thr

35

<210> 40

<211> 39

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

35 <222> (1)..(39)

<223> GIP4-42; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 40

ES 2 685 987 T3

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln
 1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp
 20 25 30

Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35

<210> 41

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <222> (1)..(22)

<223> GIP5-26; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 41

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
 1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu
 20

<210> 42

15 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

20 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(23)

<223> GIP5-27; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 42

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
 1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu
 20

25

<210> 43

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(24)

35 <223> GIP5-28; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 43

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
 1 5 10 15
 Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala
 20

<210> 44

40 <211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

45 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

ES 2 685 987 T3

<223> GIP5-29; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 44

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln
20 25

<210> 45

5 <211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

10 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(26)

<223> GIP5-30 de consenso; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 45

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa
20 25

15

<210> 46

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(27)

25 <223> GIP5-31; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 46

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly
20 25

<210> 47

<211> 28

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

35 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(28)

<223> GIP5-32; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 47

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys
20 25

40 <210> 48

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(29)

ES 2 685 987 T3

<223> GIP5-22; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 48

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys
20 25

<210> 49

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

10 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> GIP5-34; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 49

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn
20 25 30

15

<210> 50

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(31)

25 <223> GIP5-35; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 50

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp
20 25 30

<210> 51

<211> 32

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

35 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(32)

<223> GIP5-36; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 51

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp Trp
20 25 30

40 <210> 52

<211> 33

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(33)

ES 2 685 987 T3

<223> GIP5-37; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 52

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp Trp
20 25 30

Lys

<210> 53

5 <211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

10 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(34)

<223> GIP5-38; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 53

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp Trp
20 25 30

Lys His

15

<210> 54

<211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(35)

25 <223> GIP5-39; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 54

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp Trp
20 25 30

Lys His Asn
35

<210> 55

<211> 36

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

35 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(36)

<223> GIP5-40; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 55

ES 2 685 987 T3

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp Trp
20 25 30

Lys His Asn Ile
35

<210> 56

<211> 37

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <222> (1)..(37)

<223> GIP5-41; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 56

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp Trp
20 25 30

Lys His Asn Ile Thr
35

<210> 57

15 <211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

20 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(38)

<223> GIP5-42; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 57

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn Asp Trp
20 25 30

Lys His Asn Ile Thr Gln
35

25 <210> 58

<211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Análogos de GIP

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(40)

35 <223> GIP3-42 de consenso; X es de forma independiente cualquier aminoácido

<400> 58

ES 2 685 987 T3

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Xaa
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa Gly Lys Lys Asn
20 25 30

Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 59

<211> 21

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 59

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp
20

<210> 60

<211> 21

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 60

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Arg Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp
20

<210> 61

15 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogos de GIP

20 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(21)

<223> GIP5-25 H18A

<400> 61

25

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Ala Gln Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp
20

<210> 62

<211> 40

<212> PRT

30 <213> Homo sapiens

<400> 62

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys Lys Asn
20 25 30

Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 63

<211> 40

35 <212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 63

ES 2 685 987 T3

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Arg
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys Lys Asn
20 25 30

Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 64

<211> 40

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 64

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Arg
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg Gly Lys Lys Asn
20 25 30

Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 65

<211> 42

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 66

15 <211> 42

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 66

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile Arg Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

20 <210> 67

<211> 42

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 67

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile Arg Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

25

ES 2 685 987 T3

<210> 68
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Análogos de GIP
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(30)
 10 <223> GIP1-30 de consenso; X es de forma independiente cualquier aminoácido
 <400> 68

Tyr	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Lys
1				5					10					15	
Ile	Xaa	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Xaa		
			20					25						30	

<210> 69
 <211> 30
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 69

Tyr	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Lys
1				5					10					15	
Ile	His	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Lys		
			20					25					30		

<210> 70
 20 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 70

Tyr	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Lys
1				5					10					15	
Ile	Arg	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Lys		
			20					25					30		

25 <210> 71
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 71

Tyr	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Lys
1				5					10					15	
Ile	Arg	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Arg		
			20					25					30		

30 <210> 72
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Análogos de GIP
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(21)
 40 <223> GIP5-25 (H18K)
 <400> 72

Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Lys	Ile	Lys	Gln	Gln
1				5					10					15	
Asp	Phe	Val	Asn	Trp											
			20												

<210> 73
 <211> 21

ES 2 685 987 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Análogos de GIP
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(21)
 <223> GIP5-25 (variante); X es de forma independiente cualquier aminoácido
 <400> 73
 Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Xaa Xaa Ile Xaa Gln Gln
 1 5 10 15

 Asp Phe Val Asn Trp
 10 20
 <210> 74
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Análogos de GIP
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(28)
 20 <223> GIP3-30 (variante); X es de forma independiente cualquier aminoácido
 <400> 74
 Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Xaa Xaa Ile Xaa
 1 5 10 15

 Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa
 20 25
 <210> 75
 <211> 27
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Análogos de GIP
 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(27)
 <223> GIP4-30 (variante); X es de forma independiente cualquier aminoácido
 <400> 75
 Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Xaa Xaa Ile Xaa Gln
 1 5 10 15

 Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa
 20 25
 35 <210> 76
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Análogos de GIP
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(26)
 <223> GIP5-30 (variante); X es de forma independiente cualquier aminoácido
 45 <400> 76
 Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Xaa Xaa Ile Xaa Gln Gln
 1 5 10 15

 Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Xaa
 20 25
 <210> 77
 <211> 27

ES 2 685 987 T3

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 77

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln
 1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

5 <210> 78
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 78

Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln
 1 5 10 15

Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

10 <210> 79
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 79

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Ala
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

<210> 80
 <211> 28
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 80

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Lys
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

<210> 81
 <211> 28
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 81

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Glu Lys Ile Ala
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

30 <210> 82
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 82

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Ala Ile Ala
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

35 <210> 83
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 83

ES 2 685 987 T3

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Glu Lys Ile His
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

<210> 84
 <211> 28
 <212> PRT

5 <213> Homo sapiens
 <400> 84

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asn Lys Ile His
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

<210> 85
 <211> 28
 <212> PRT

10 <213> Homo sapiens
 <400> 85

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Ala Ile His
 1 5 10 15
 Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

15 <210> 86
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 86

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp His Ile His
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

20 <210> 87
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 87

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Arg Ile His
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

<210> 88
 <211> 28
 <212> PRT

30 <213> Homo sapiens
 <400> 88

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Phe
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

<210> 89
 <211> 28
 <212> PRT

35 <213> Homo sapiens
 <400> 89

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile Trp
 1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
 20 25

ES 2 685 987 T3

<210> 90

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 90

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Arg
20 25

<210> 91

<211> 28

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 91

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His
1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln His
20 25

REIVINDICACIONES

1. Un péptido seleccionado del grupo que consiste en
EGTFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP3-30; SEQ ID NO: 74),
5 GTFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP4-30; SEQ ID NO: 75),
TFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP5-30; SEQ ID NO: 76),
donde X_{0a}, X_{0b}, X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido,
- 10 o una variante funcional de estos que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido, donde dicha variante es un antagonista del receptor de GIP humano,
para el uso en un procedimiento para inhibir o reducir uno o más de i) secreción de glucagón inducida por GIP, ii) secreción de insulina inducida por GIP, iii) secreción de somatostatina inducida por GIP, iv) absorción de glucosa inducida por GIP, v) síntesis de ácidos grasos y/o incorporación de ácidos grasos inducida por GIP, vi) expresión o
15 actividad alta o aumentada de un GIPR, vii) liberación de GIP postprandial, viii) niveles séricos de ácidos grasos y/o triglicéridos libres, ix) reducción de la reabsorción ósea inducida por GIP.
2. Un péptido seleccionado del grupo que consiste en
20 EGTFSIDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP3-30; SEQ ID NO: 74),
GTFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP4-30; SEQ ID NO: 75),
TFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}IX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP5-30; SEQ ID NO: 76),
donde X_{0a}, X_{0b}, X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido,
25 o una variante funcional de estos que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido, donde dicha variante es un antagonista del receptor de GIP humano,
para el uso en un procedimiento para tratar un síndrome metabólico.
- 30 3. El péptido para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicho síndrome metabólico se selecciona del grupo que consiste en obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, prediabetes (alteración de la glucosa en ayunas), diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2), trastornos relacionados con la diabetes, resistencia a la insulina, glucosa elevada en ayunas (hiperglicemia), nivel elevado de triglicéridos séricos en ayunas (triglicérido
35 VLDL), niveles de lipoproteína de alta densidad baja (HDL), trastorno del metabolismo de ácidos grasos, enfermedad cardiovascular, presión arterial elevada y aterosclerosis.
4. El péptido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en
40 EGTFSIDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP3-30; SEQ ID NO: 11),
GTFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP4-30; SEQ ID NO: 28),
TFISDYSIAMDKIX₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP5-30; SEQ ID NO: 45),
donde X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido,
45 o una variante funcional de estos que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido, donde dicha variante es un antagonista del receptor de GIP humano.
5. El péptido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde
50 i) X₁ se selecciona del grupo que consiste en His, Arg, Ala y Lys,
ii) X₂ se selecciona del grupo que consiste en Lys, Arg y Ala,
iii) X_{0a} se selecciona del grupo que consiste en Asp, Ala y Glu y/o
iv) X_{0b} se selecciona del grupo que consiste en Lys y Ala.
6. El péptido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en
60 i) un péptido que consiste en EGTFSIDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP3-30, SEQ ID NO: 1) o una variante funcional de estos que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido, donde dicha variante es un antagonista del receptor de GIP humano,
ii) un péptido que consiste en EGTFSIDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQK (rGIP3-30, SEQ ID NO: 2) o una variante funcional de estos que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido, donde dicha variante es un antagonista del receptor de GIP humano,
65 iii) un péptido que consiste en EGTFSIDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQR (mGIP3-30, SEQ ID NO: 3) o una variante funcional de estos que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido, donde dicha variante es

un antagonista del receptor de GIP humano,

iv) un péptido que consiste en GTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP4-30, SEQ ID NO: 77) o una variante funcional de estos que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido, donde dicha variante es un antagonista del receptor de GIP humano y

5 v) un péptido que consiste en TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP5-30, SEQ ID NO: 78) o una variante funcional de estos que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido, donde dicha variante es un antagonista del receptor de GIP humano.

7. El péptido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho

10 péptido se selecciona del grupo que consiste en

EGTFISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)H18A; SEQ ID NO:79),

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)H18K; SEQ ID NO:80),

EGTFISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)D15EH18A; SEQ ID NO: 81),

EGTFISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)K16AH18A; SEQ ID NO: 82),

15 EGTFSIDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)D15E; SEQ ID NO: 83),

EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)D15N; SEQ ID NO:84),

EGTFISDYSIAMDKIAHQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)K16A; SEQ ID NO:85),

EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)K16H; SEQ ID NO:86),

EGTFISDYSIAMDKIRHQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)K16R; SEQ ID NO:87),

20 EGTFSIDYSIAMDKIFQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)H18F; SEQ ID NO:88),

EGTFISDYSIAMDKIWWQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)H18W; SEQ ID NO:89),

EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP(3-30)K30R SEQ ID NO:90) y

EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQH (hGIP(3-30)K30H; SEQ ID NO:91).

25 8. El péptido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho péptido es (-NH₂) amidado de extremo C.

9. El péptido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho

péptido se selecciona del grupo que consiste en EGTFSIDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-NH₂,

30 GTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-NH₂ y TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-NH₂.

10. El péptido para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho péptido está codificado por una construcción de ácido nucleico, que está comprendida opcionalmente en un vehículo de administración.

35

11. Un péptido seleccionado del grupo que consiste en GTFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}X₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP4-30; SEQ ID NO: 75), TFISDYSIAMX_{0a}X_{0b}X₁QQDFVNWLLAQX₂ (GIP5-30; SEQ ID NO: 76),

donde X_{0a}, X_{0b}, X₁ y X₂ son de forma individual cualquier aminoácido,

40

o una variante funcional de estos que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido, donde dicha variante es un antagonista del receptor de GIP humano.

12. El péptido de acuerdo con la reivindicación 11, donde

45

a. X₁ se selecciona del grupo que consiste en His, Arg, Ala y Lys,

b. X₂ se selecciona del grupo que consiste en Lys, Arg y Ala,

c. X_{0a} se selecciona del grupo que consiste en Asp, Ala y Glu y/o

d. X_{0b} se selecciona del grupo que consiste en Lys y Ala.

50

13. El péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-12, donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en

i) GTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP4-30, SEQ ID NO: 77) o una variante funcional de estos que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido, donde dicha variante es un antagonista del receptor de GIP humano,

55

ii) TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP5-30, SEQ ID NO: 78) o una variante funcional de estos que tiene al menos el 75 % de identidad de secuencia con dicho péptido, donde dicha variante es un antagonista del receptor de GIP humano,

60

14. Un péptido seleccionado del grupo que consiste en

EGTFISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)H18A; SEQ ID NO:79),

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)H18K; SEQ ID NO:80),

65 EGTFSIDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)D15EH18A; SEQ ID NO: 81),

EGTFISDYSIAMDKIAQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)K16AH18A; SEQ ID NO: 82),

- EGTFISDYSIAMEKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)D15E; SEQ ID NO: 83),
EGTFISDYSIAMNKIHQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)D15N; SEQ ID NO:84),
EGTFISDYSIAMDAIHQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)K16A; SEQ ID NO:85),
EGTFISDYSIAMDHIHQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)K16H; SEQ ID NO:86),
5 EGTFISDYSIAMDRIHQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)K16R; SEQ ID NO:87),
EGTFISDYSIAMDKIFQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)H18F; SEQ ID NO:88),
EGTFISDYSIAMDKIWQQDFVNWLLAQK (hGIP(3-30)H18W; SEQ ID NO:89),
EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQR (hGIP(3-30)K30R SEQ ID NO:90),
EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQH (hGIP(3-30)K30H; SEQ ID NO:91),
10 EGTFISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQK (rGIP3-30, SEQ ID NO: 2) y
EGTFISDYSIAMDKIRQQDFVNWLLAQR (mGIP3-30, SEQ ID NO: 3).

15. El péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-14, donde dicho péptido es (-NH₂) amidado en el extremo C.

15

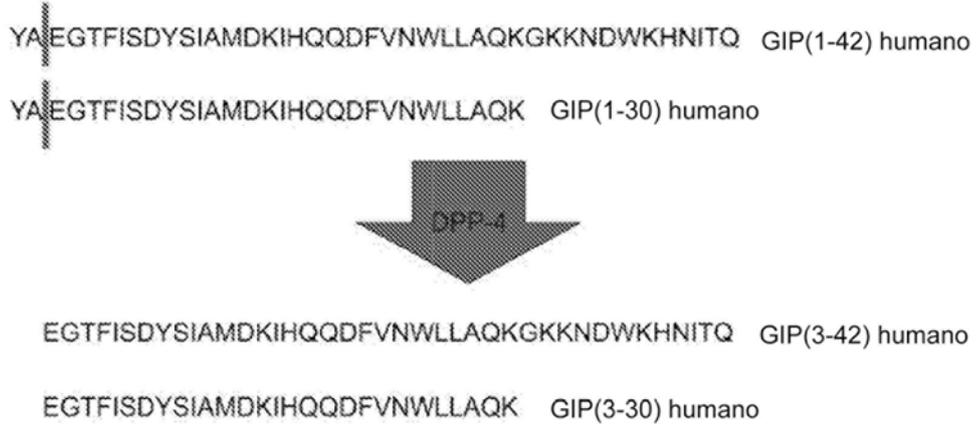


FIG. 1

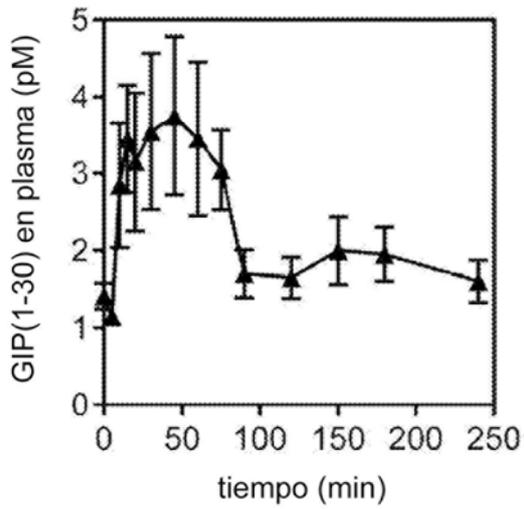


FIG. 2

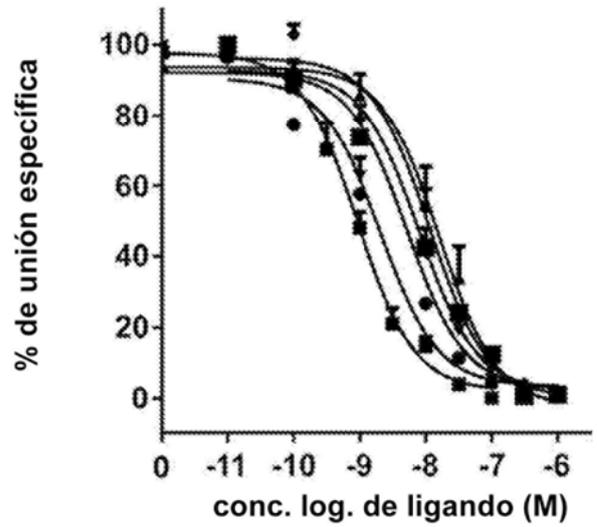


FIG. 3

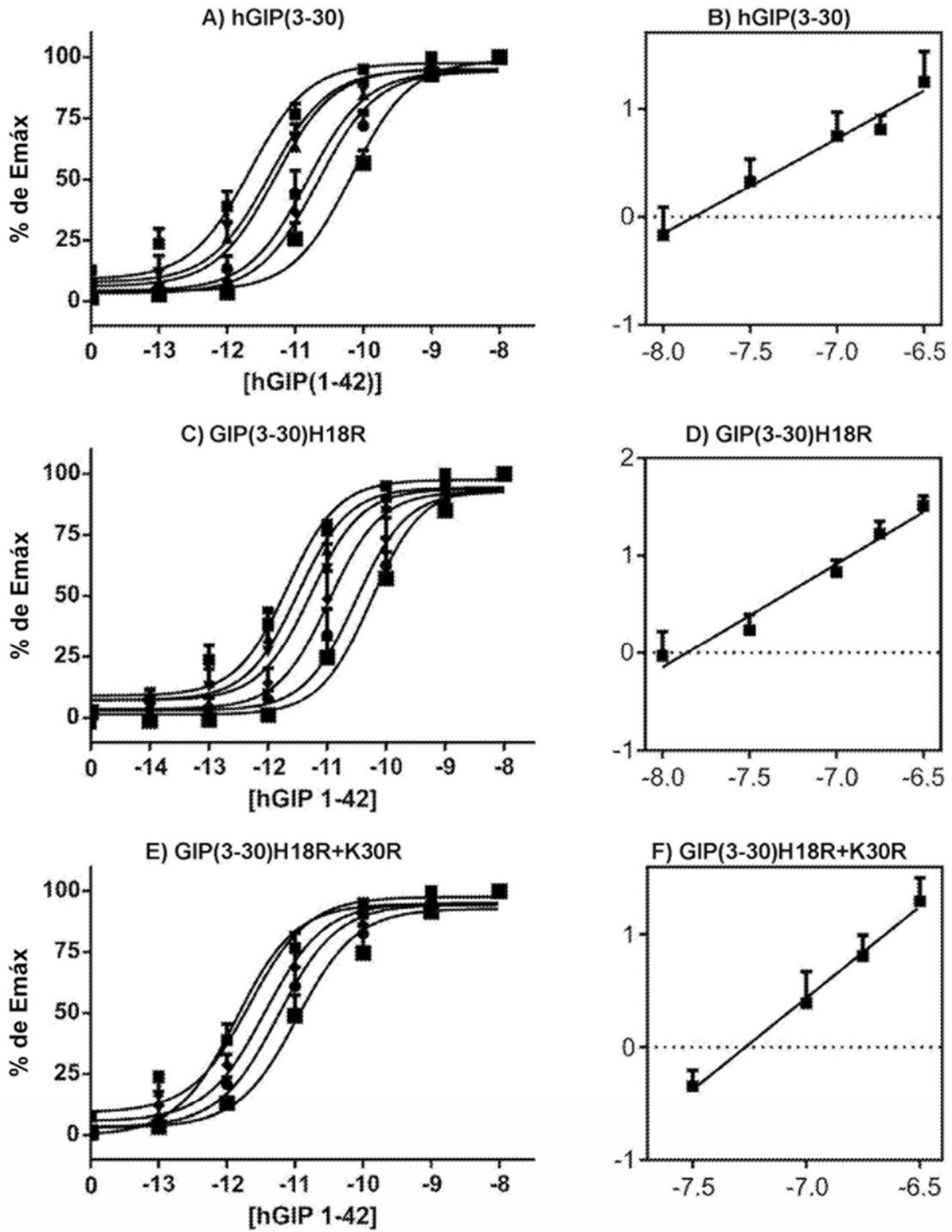


FIG. 4

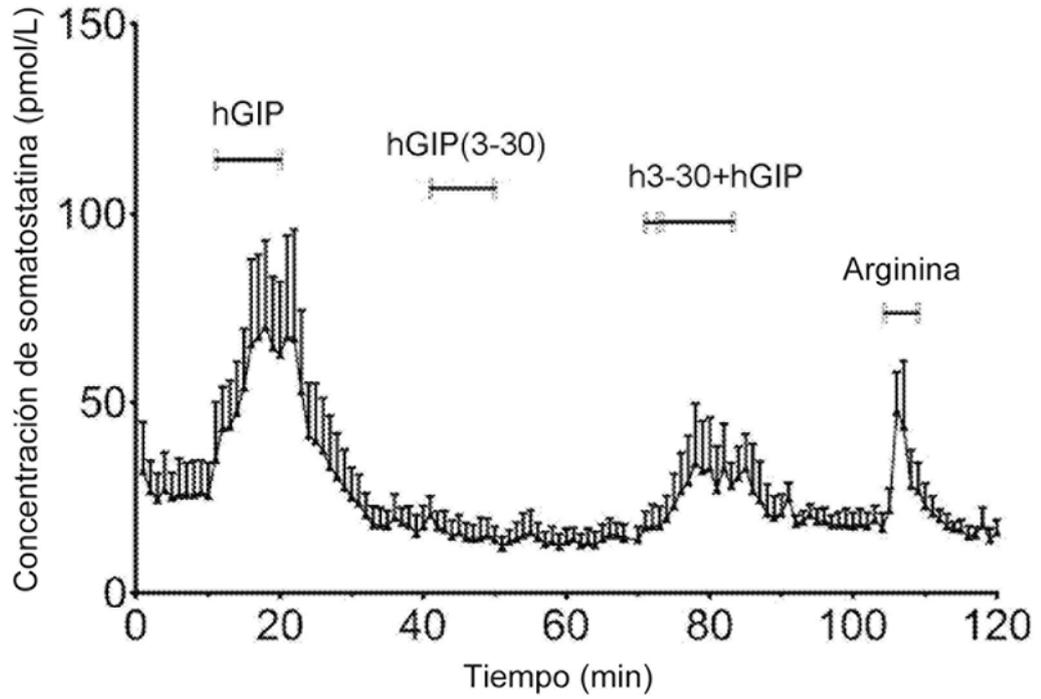


FIG. 5

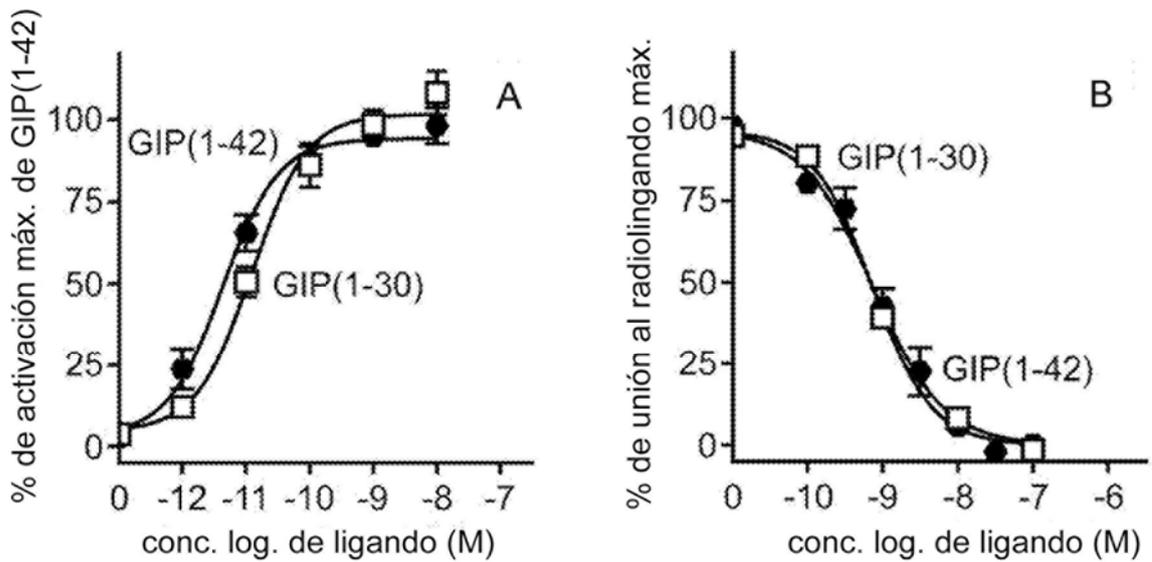


FIG. 6

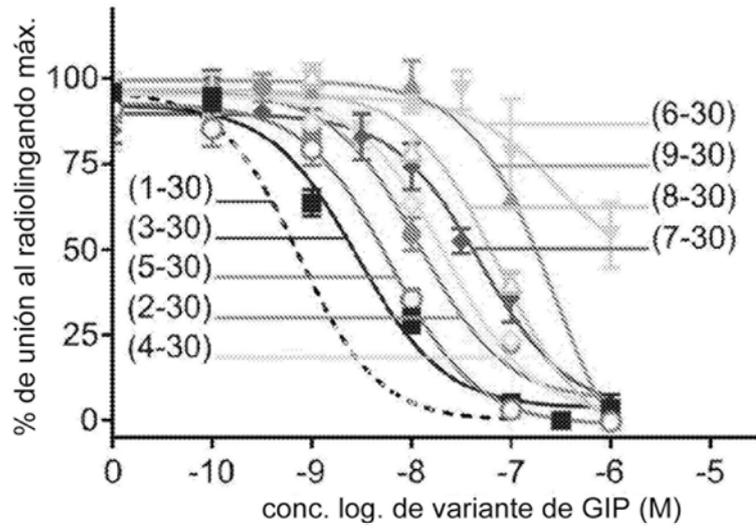


FIG. 7

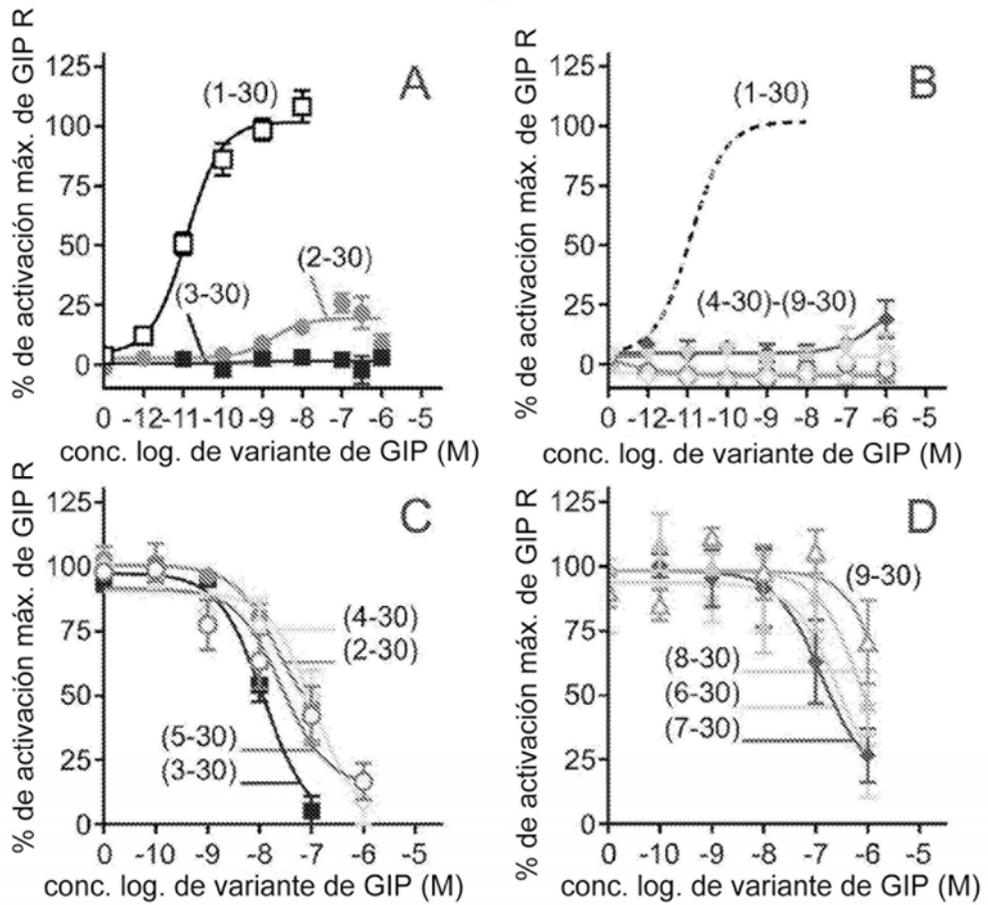


FIG. 8

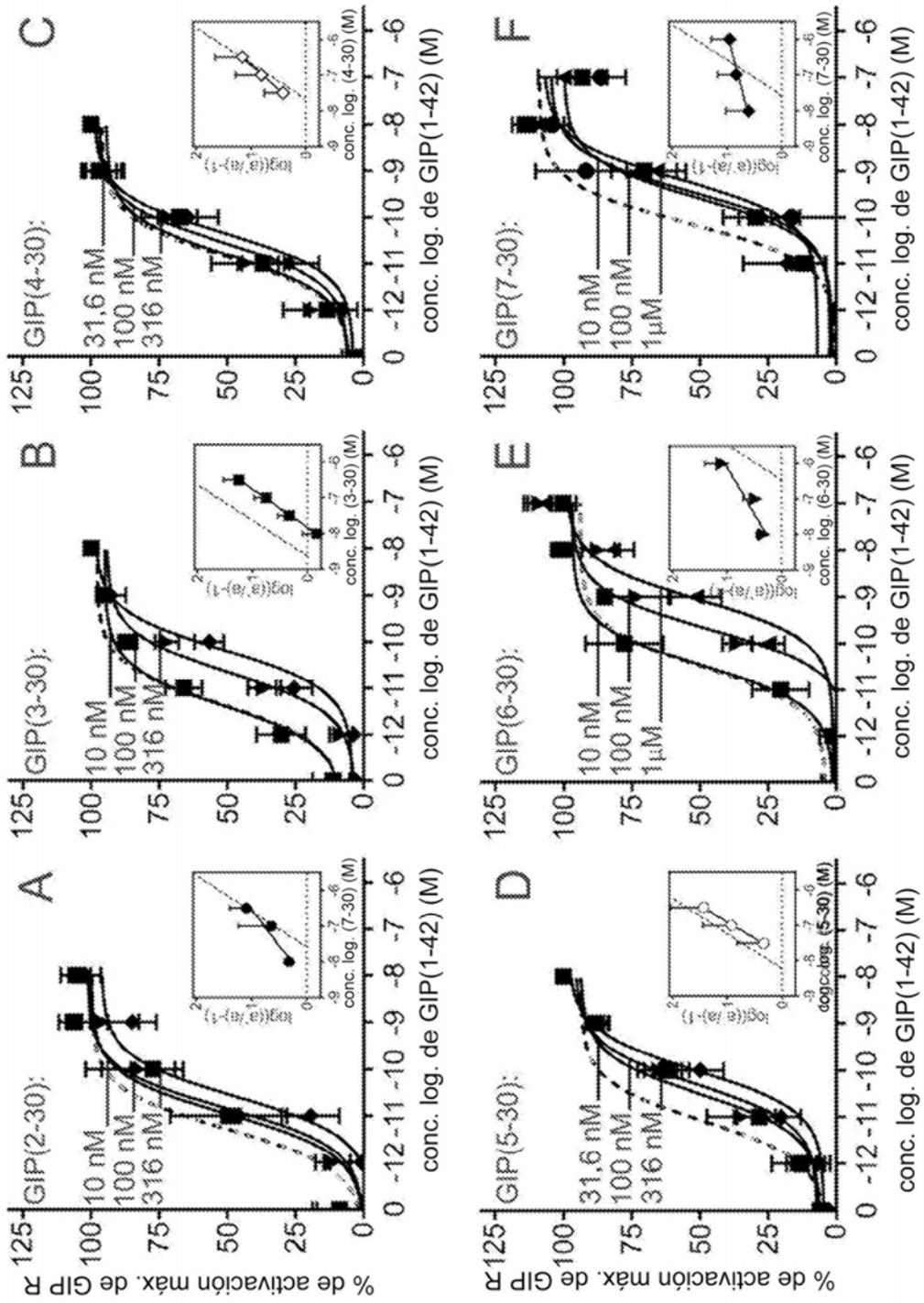


FIG. 9

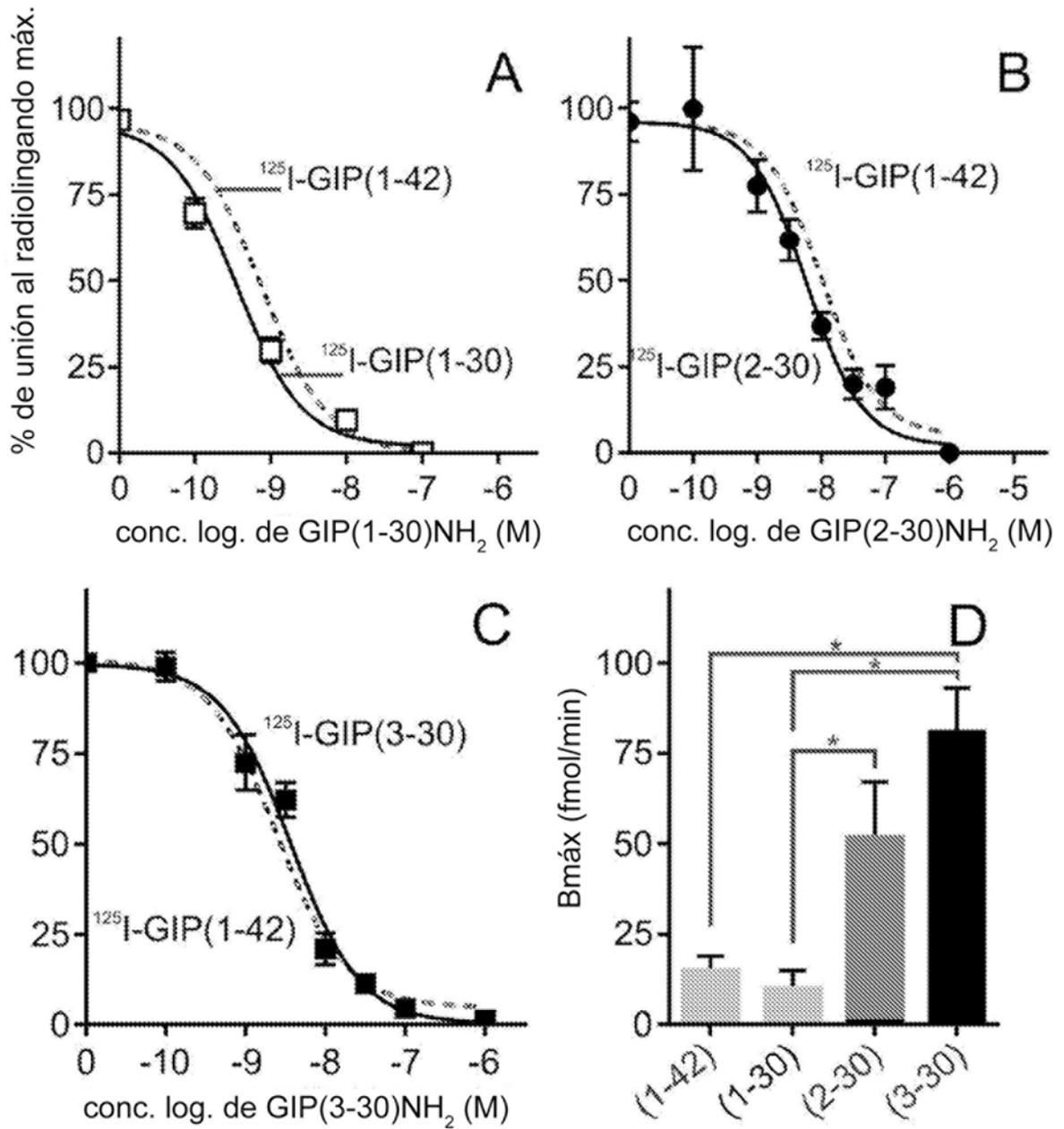


FIG. 10

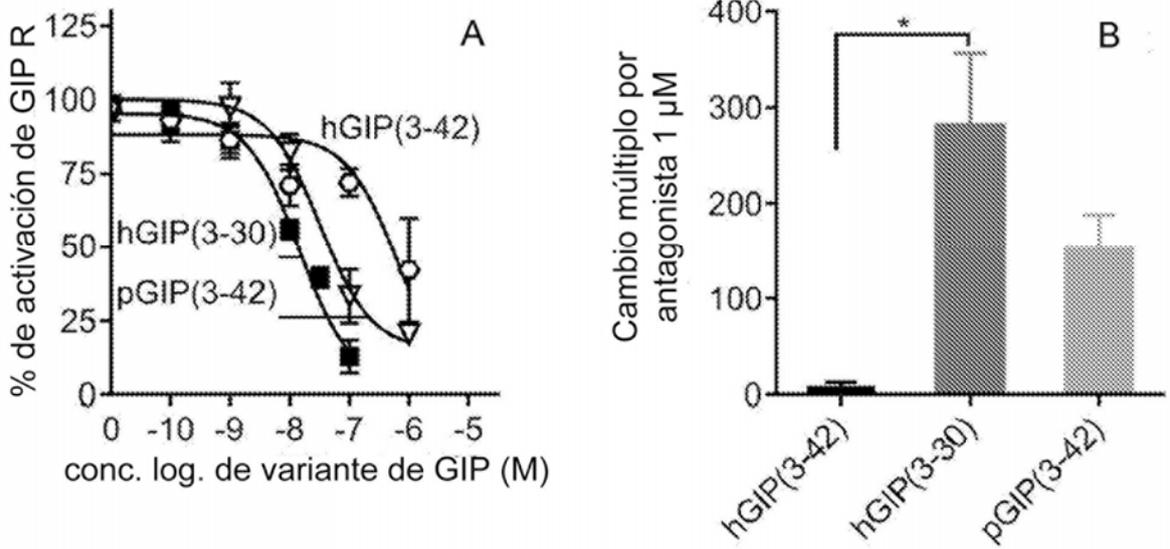


FIG. 11

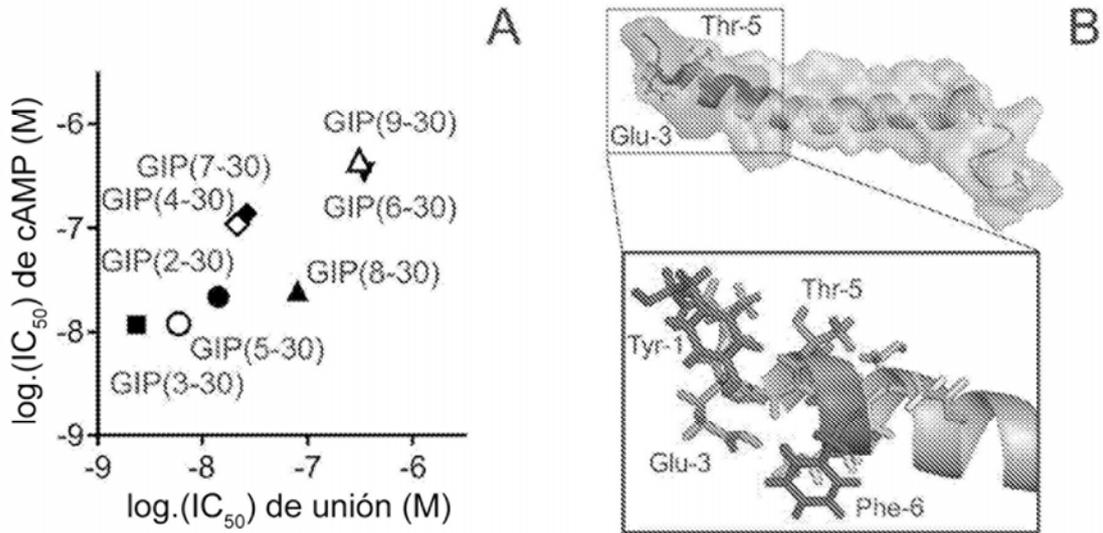


FIG. 12

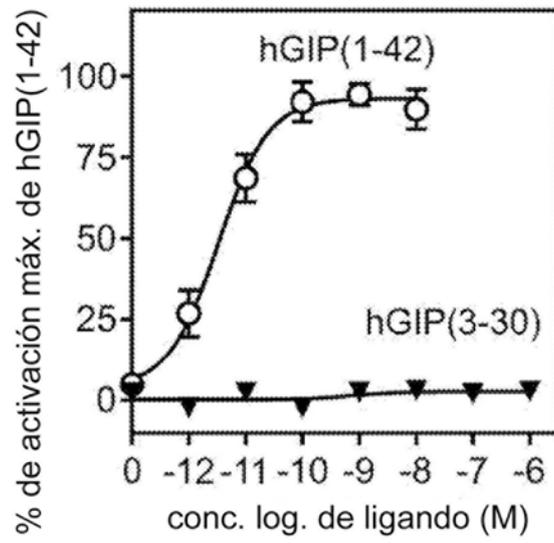


FIG. 13

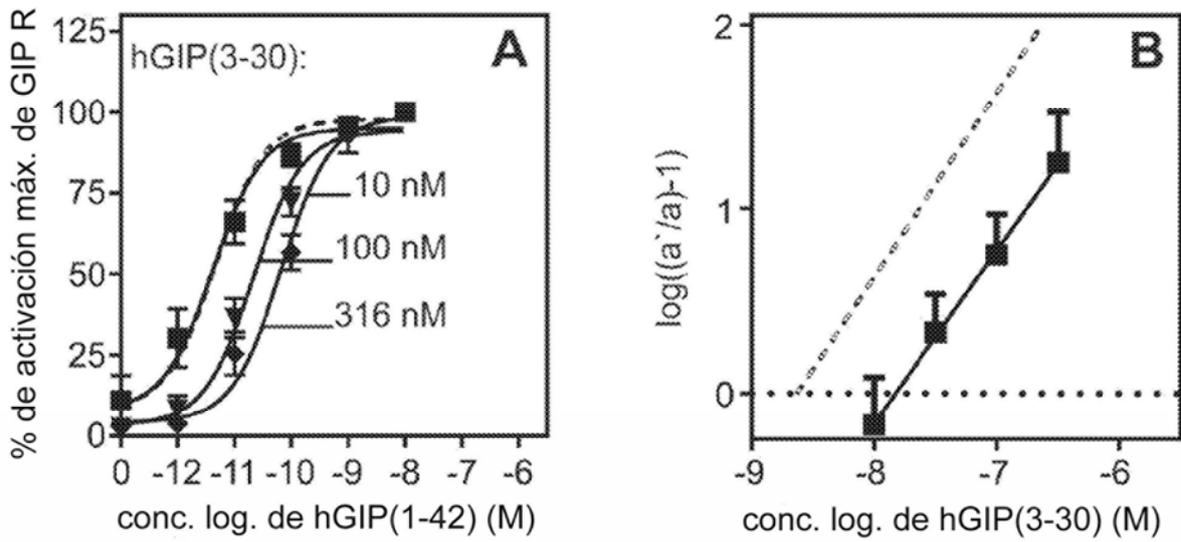


FIG. 14

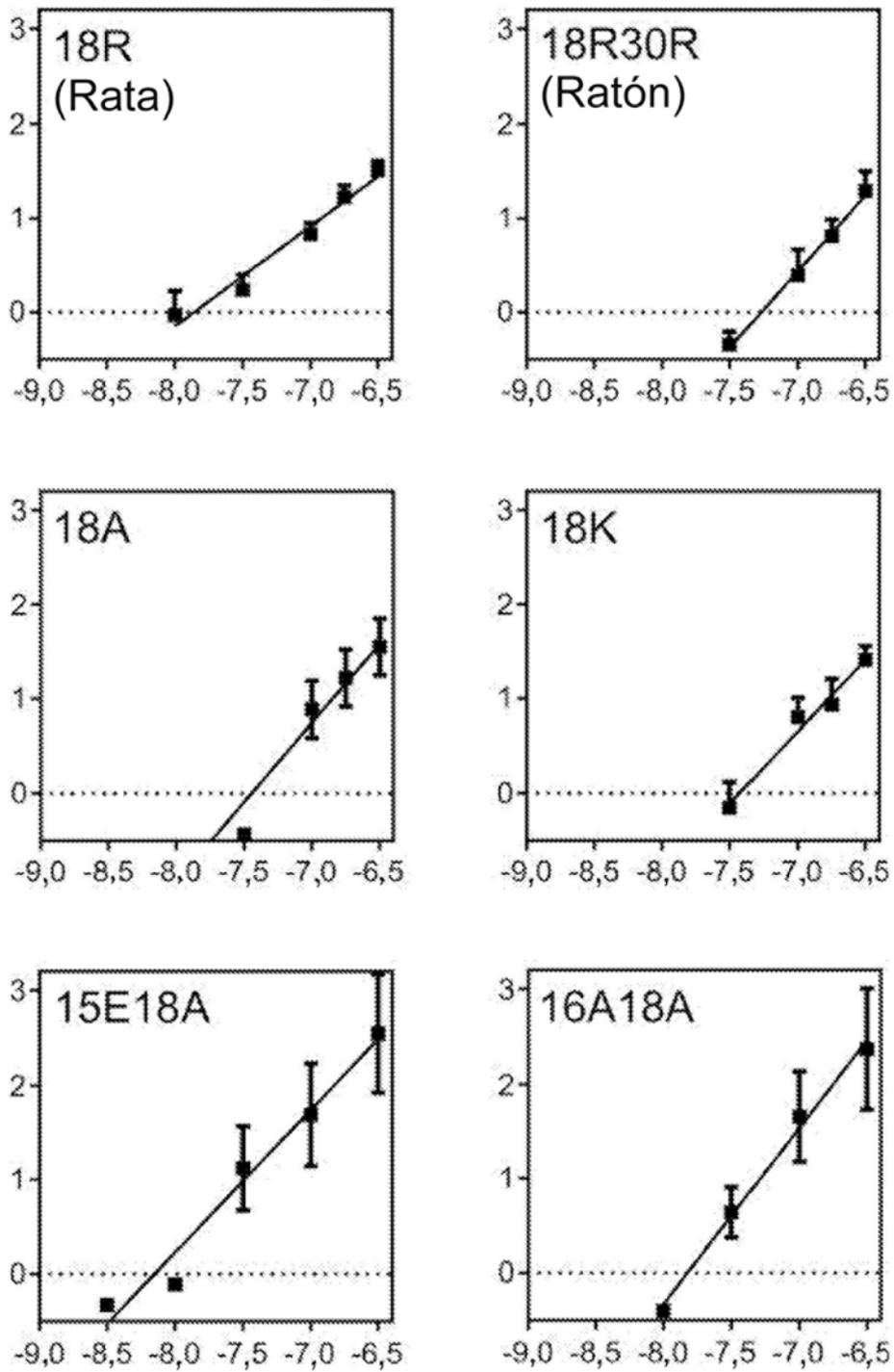


FIG. 15