

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 165**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/53** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2010 PCT/US2010/030836**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010 WO10123720**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2010 E 10767527 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2422199**

54 Título: **Formas monoméricas y diméricas de fragmentos de receptores de adiponectina y métodos de uso**

30 Prioridad:

**23.04.2009 US 171979 P**

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

**07.12.2018**

73 Titular/es:

**SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC.  
(100.0%)**

**511 Benedict Avenue  
Tarrytown, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

**PUGIA, MICHAEL, J. y  
MA, RUI**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 693 165 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**

Formas monoméricas y diméricas de fragmentos de receptores de adiponectina y métodos de uso

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud también está relacionada con:

- 5 (1) Solicitud de los Estados Unidos No. 10/572,882, que es la entrada en la etapa nacional de PCT/EP04/10383 presentada el 16 de septiembre de 2004;
- (2) Solicitud de los Estados Unidos No. 10/572,883, que es la entrada de la etapa nacional de PCT/EP04/10384 presentada el 16 de septiembre de 2004;
- (3) Solicitud de los Estados Unidos No. 60/748,305 presentada el 7 de diciembre de 2005;
- 10 (4) Documento WO 2007/ 120,311 presentado el 4 de diciembre de 2006;
- (5) Solicitud de los Estados Unidos No. 60/ 991,328 presentada el 30 de noviembre de 2007; y
- (6) Solicitud de los Estados Unidos No. 12/ 169,983 presentada el 9 de julio de 2008.

Campo de la invención

- 15 La presente invención se refiere en general a fragmentos de receptores de adiponectina. Más particularmente, la invención se refiere a formas monoméricas y diméricas de fragmentos del receptor de adiponectina, a métodos para usar las formas monoméricas y diméricas de los fragmentos del receptor de adiponectina diagnóstica y terapéuticamente, y a composiciones, formas de dosificación y kits que comprenden las formas monoméricas y diméricas de los fragmentos del receptor de adiponectina.

Antecedentes de la invención

- 20 El receptor 1 de adiponectina (ADIPOR1) es un receptor acoplado a proteína G transmembrana (GPCR). Véase, por ejemplo, WO 01/012662 y WO 01/090304. Muchos procesos biológicos médicamente significativos están mediados por vías de transducción de señales que implican proteínas G [Lefkowitz, Nature 351, 353-354 (1991)]. Ciertos mensajeros extracelulares (ECM) o fragmentos C-terminales (CTF), que son fragmentos peptídicos del C-terminal de ADIPOR1 (R1 CTF) y ADIPOR2 (R2 CTF), tienen valor diagnóstico en sangre humana. Su utilidad se confirmó usando
- 25 un anticuerpo policlonal con una masa que mide el método de inmunoafinidad SELDI-TOF. Esas invenciones son el asunto de la solicitud relacionada WO 2007/120,311. En ese trabajo, se identificó una secuencia peptídica larga particular de 32 aminoácidos de R1 CTF que estaba completamente ausente de todos los pacientes diabéticos probados. Las secuencias de péptidos más cortas también se encontraron en sangre, pero en pacientes sanos y diabéticos. Los niveles de las secuencias peptídicas más cortas en general se incrementaron con el estado de la enfermedad.
- 30

- También se descubrió previamente que la ECM32 monomérica (SEQ ID NO: 1) (R1 CTF32), un fragmento de 3473 Da confirmado por dos anticuerpos monoclonales separados, cuando se administraba a pacientes, actuaba como un agente sensibilizante a la insulina. Dicha invención es objeto de la solicitud copendiente US 12/169,983 presentada el
- 35 9 de julio de 2008. Como tal, este fragmento C-terminal de ADIPOR1 puede ser un agente terapéutico útil para aumentar la secreción de insulina en pacientes que lo necesitan, incluyendo, entre otros, pacientes que sufren diabetes, actividad anormal de los adipocitos y resistencia a la insulina.

- Ahora se ha descubierto que las formas diméricas de ECM32 y las formas diméricas de ECM25 son biológicamente activas. También se ha descubierto que la forma heterodimérica de ECM32, o R1 CTF32 R2 CTF32 (SEQ ID NO: 1 enlazada a través de un enlace disulfuro a SEQ ID NO: 2), es más activa que las formas homodiméricas de ECM32
- 40 (R1 CTF32 R1 CTF32) (SEQ ID NO: 1 enlazado a través de un enlace disulfuro a SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2 enlazada mediante un enlace disulfuro a SEQ ID NO: 2)). Los métodos, composiciones, formas de dosificación y kits de la presente invención se dirigen hacia estos, así como a otros fines importantes.

Resumen de la invención

- 45 Se ha descubierto inesperadamente que ciertas formas diméricas de fragmentos C-terminales de ADIPOR1 inhiben la actividad enzimática de ADAM-17 y la enzima de degradación de insulina (IDE) y por lo tanto afectan los niveles de insulina y los péptidos de señalización impactados por estas enzimas tales como TNF- $\alpha$ . Por consiguiente, estas formas diméricas de fragmentos C-terminales son útiles en métodos terapéuticos para tratar diabetes, actividad anormal de adipocitos y resistencia a la insulina. La determinación del nivel de las formas diméricas de los fragmentos C-terminales se puede usar de forma diagnóstica. También se han descubierto composiciones útiles, formas de dosificación y kits.
- 50

La presente invención se dirige, en parte, a un método como se reivindica en la reivindicación 1.

En este documento, se describen métodos para tratar la diabetes en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;  
un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 10 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;  
un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 15 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 25 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 30 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 35 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 40 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 45 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un dímero de dicho primer heterodímero;
- un dímero de dicho primer homodímero;
- un dímero de dicho segundo homodímero;
- un dímero de dicho segundo heterodímero;
- 50 un dímero de dicho tercer homodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;  
un dímero de dicho tercer heterodímero;  
un dímero de dicho cuarto heterodímero;  
un dímero de dicho quinto heterodímero; y

5 un dímero de dicho sexto heterodímero.

Además, se describen métodos para tratar la actividad anormal de los adipocitos en un paciente que los necesita, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

10 un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

15 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

20 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

25 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

30 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

35 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

40 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

45 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

50 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- un dímero de dicho primer heterodímero;
- un dímero de dicho primer homodímero;
- un dímero de dicho segundo homodímero;
- un dímero de dicho segundo heterodímero;
- 5 un dímero de dicho tercer homodímero;
- un dímero de dicho cuarto homodímero;
- un dímero de dicho tercer heterodímero;
- un dímero de dicho cuarto heterodímero;
- un dímero de dicho quinto heterodímero; y
- 10 un dímero de dicho sexto heterodímero.

Además, se describen métodos para tratar la resistencia a la insulina en un paciente que los necesita, que comprende la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;
  - un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 25 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 30 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 35 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 40 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 45 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 5 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un dímero de dicho primer heterodímero;
- 10 un dímero de dicho primer homodímero;
- un dímero de dicho segundo homodímero;
- un dímero de dicho segundo heterodímero;
- un dímero de dicho tercer homodímero;
- un dímero de dicho cuarto homodímero;
- 15 un dímero de dicho tercer heterodímero;
- un dímero de dicho cuarto heterodímero;
- un dímero de dicho quinto heterodímero; y
- un dímero de dicho sexto heterodímero.
- Además, se describen métodos para tratar el síndrome metabólico en un paciente que lo necesita; que comprende el paso de:
- 20 administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:
- un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;
- 25 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 30 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 35 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 40 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 45 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

5 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

10 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

15 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

un dímero de dicho primer homodímero;

un dímero de dicho segundo homodímero;

20 un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho tercer homodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;

un dímero de dicho tercer heterodímero;

un dímero de dicho cuarto heterodímero;

25 un dímero de dicho quinto heterodímero; y

un dímero de dicho sexto heterodímero.

Además, se describen métodos para inhibir la enzima de degradación de la insulina (IDE) en un paciente, que comprende la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

30 en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

35 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

40 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

45 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 5 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 10 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 15 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 25 un dímero de dicho primer heterodímero;  
un dímero de dicho primer homodímero;  
un dímero de dicho segundo homodímero;  
un dímero de dicho segundo heterodímero;  
un dímero de dicho tercer homodímero;
- 30 un dímero de dicho cuarto homodímero;  
un dímero de dicho tercer heterodímero;  
un dímero de dicho cuarto heterodímero;  
un dímero de dicho quinto heterodímero; y  
un dímero de dicho sexto heterodímero.
- 35 Además, se describen métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprenden el paso de:  
administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:  
un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;
- 40 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 45 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha



segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

5 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

10 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

15 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

20 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

25 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

30 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

un dímero de dicho primer homodímero;

un dímero de dicho segundo homodímero;

un dímero de dicho segundo heterodímero;

35 un dímero de dicho tercer homodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;

un dímero de dicho tercer heterodímero;

un dímero de dicho cuarto heterodímero;

un dímero de dicho quinto heterodímero; y

40 un dímero de dicho sexto heterodímero.

Además, se describen métodos para tratar la enfermedad cardiovascular asociados con los niveles de adiponectina en un paciente, que comprenden el paso de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

45 un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda

- unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 5 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 10 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 15 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 25 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 30 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 35 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 40 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 45 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un dímero de dicho primer heterodímero;
- un dímero de dicho primer homodímero;
- un dímero de dicho segundo homodímero;
- un dímero de dicho segundo heterodímero;
- un dímero de dicho tercer homodímero;
- un dímero de dicho cuarto homodímero;
- un dímero de dicho tercer heterodímero;
- un dímero de dicho cuarto heterodímero;
- un dímero de dicho quinto heterodímero; y
- un dímero de dicho sexto heterodímero.

Además, se describen métodos para inhibir la enzima ADAM-17 en un paciente, que comprende la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

5 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

10 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

15 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

20 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

25 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

30 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

35 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

40 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

45 un dímero de dicho primer homodímero;

un dímero de dicho segundo homodímero;

un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho tercer homodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;

50 un dímero de dicho tercer heterodímero;

un dímero de dicho cuarto heterodímero;

un dímero de dicho quinto heterodímero; y

un dímero de dicho sexto heterodímero.

5 Por lo tanto, los péptidos de la invención son útiles como una terapia anti-TNF alfa y como una terapia anti-HER2 neu. La terapia anti-TNF alfa es importante para tratar la inflamación y enfermedades autoinmunes, como lupus, artritis reumatoide y diabetes tipo 1. La terapia anti-HER2 neu es importante para afectar el crecimiento tumoral, especialmente en el cáncer de mama.

Además, se describen métodos para tratar una afección asociada con TNF-alfa en un paciente, que comprende la etapa de:

10 administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

15 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

20 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

25 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

30 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

35 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

40 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

45 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

50 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- un dímero de dicho primer heterodímero;
- un dímero de dicho primer homodímero;
- un dímero de dicho segundo homodímero;
- un dímero de dicho segundo heterodímero;
- 5 un dímero de dicho tercer homodímero;
- un dímero de dicho cuarto homodímero;
- un dímero de dicho tercer heterodímero;
- un dímero de dicho cuarto heterodímero;
- un dímero de dicho quinto heterodímero; y
- 10 un dímero de dicho sexto heterodímero.

Además, se describen métodos para tratar una afección asociada con HER2 neu en un paciente, que comprende el paso de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;
  - un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 25 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 30 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 35 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 40 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 45 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- 5 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

- 10 un dímero de dicho primer homodímero;

un dímero de dicho segundo homodímero;

un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho tercer homodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;

- 15 un dímero de dicho tercer heterodímero;

un dímero de dicho cuarto heterodímero;

un dímero de dicho quinto heterodímero; y

un dímero de dicho sexto heterodímero.

Además, se describen métodos para inhibir una proteasa en un paciente, que comprenden:

- 20 administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1;

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

- 25 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- 30 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- 35 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- 40 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- 45 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

5 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

10 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

15 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

un dímero de dicho primer homodímero;

un dímero de dicho segundo homodímero;

20 un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho tercer homodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;

un dímero de dicho tercer heterodímero;

un dímero de dicho cuarto heterodímero;

25 un dímero de dicho quinto heterodímero; y

un dímero de dicho sexto heterodímero; y

30 en el presente documento dicha proteasa es insulinsina/enzima de degradación de insulina (IDE), ADAM-17 peptidasa, omtina, aureolisina, falcilisina, pepsina A, pepsina B, catepsina D, catepsina E, catepsina G, catepsina H, catepsina L, acrocilindropepsina, peptidasa ácida (Cladosporium), rodroidulapepsina, grifolisina, fisarolisina, peptidasa K, subtilisina aprM, subtilisina BPN', alta proteasa alcalina, M-peptidasa sp. KSM-K16, subtilisina de Carlsberg, mepripeptidasa, estreptogrisina B, quimiotripsina C, peptidasa Ci, camelisis, deuterolisina, aminopeptidasa Ap1, enzima convertidora de endotelina 1, neprilinsina, leucolisina, presenilina, termopsina, retropepsina (virus de leucemia de células T humanas), virus de la inmunodeficiencia bovina retropepsina, candidapepsina SAP2, candidapepsina SAP3, candidapepsina SAP6, candiparapsina SAP1, o rizopuspepsina, con la condición de que dicha proteasa no sea  
35 IDE o ADAM-17 peptidasa cuando dicho péptido es un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1.

Además, se describen métodos para tratar la resistencia a la insulina en un paciente que los necesita, que comprende la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

40 en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

45 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 5 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 10 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 15 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 25 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 30 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un dímero de dicho primer heterodímero;
- un dímero de dicho primer homodímero;
- 35 un dímero de dicho segundo homodímero;
- un dímero de dicho segundo heterodímero;
- un dímero de dicho tercer homodímero;
- un dímero de dicho cuarto homodímero;
- un dímero de dicho tercer heterodímero;
- 40 un dímero de dicho cuarto heterodímero;
- un dímero de dicho quinto heterodímero; y
- un dímero de dicho sexto heterodímero.
- Además, se describen métodos para provocar la secreción de insulina en un paciente, que comprende el paso de:
- administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 45 en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:
- un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;
- un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda



- unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 5 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 10 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 15 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 25 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 30 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 35 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 40 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 45 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un dímero de dicho primer heterodímero;
- 40 un dímero de dicho primer homodímero;
- un dímero de dicho segundo homodímero;
- un dímero de dicho segundo heterodímero;
- un dímero de dicho tercer homodímero;
- un dímero de dicho cuarto homodímero;
- 45 un dímero de dicho tercer heterodímero;
- un dímero de dicho cuarto heterodímero;
- un dímero de dicho quinto heterodímero; y
- un dímero de dicho sexto heterodímero.
- 50 Además, se describen métodos para aumentar el nivel de insulina en un paciente, en donde dicho paciente no sufre diabetes, que comprende la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

5 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

10 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

15 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

20 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

25 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

30 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

35 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

40 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

45 un dímero de dicho primer homodímero;

un dímero de dicho segundo homodímero;

un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho tercer homodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;

50 un dímero de dicho tercer heterodímero;

un dímero de dicho cuarto heterodímero;

un dímero de dicho quinto heterodímero; y

un dímero de dicho sexto heterodímero.

En otra realización, la invención se refiere a composiciones de acuerdo con la reivindicación 6, que comprenden:

5 un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

10 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 5 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

15 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y

20 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 2 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

un dímero de dicho primer homodímero;

un dímero de dicho segundo heterodímero;

25 un dímero de dicho tercer heterodímero; y

al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, se describen composiciones que comprenden:

un péptido purificado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

30 un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

35 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

40 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

45 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 5 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 10 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 15 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 25 un dímero de dicho primer heterodímero;  
un dímero de dicho primer homodímero;  
un dímero de dicho segundo homodímero;  
un dímero de dicho segundo heterodímero;  
un dímero de dicho tercer homodímero;
- 30 un dímero de dicho cuarto homodímero;  
un dímero de dicho tercer heterodímero;  
un dímero de dicho cuarto heterodímero;  
un dímero de dicho quinto heterodímero; y  
un dímero de dicho sexto heterodímero; y
- 35 opcionalmente, al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En otras realizaciones más, la invención se dirige a formas de dosificación inyectables, que comprenden:  
la composición de la invención descrita aquí; y  
al menos un disolvente para dicho péptido.
- En otras realizaciones, la invención se dirige a formas de dosificación inhalables, que comprenden:  
40 la composición de la invención descrita aquí; y  
al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración de dicho péptido mediante inhalación.
- En otra realización, la invención está dirigida a kits, que comprende:  
instrucciones para administrar una forma de dosificación inyectable a un paciente;  
un recipiente que comprende una composición de la invención descrita aquí;
- 45 un recipiente que comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable para dichas composiciones.

En otras realizaciones, la invención está dirigida a kits, que comprende:

instrucciones para administrar una forma de dosificación inhalable a un paciente;

un recipiente que comprende una composición de la invención descrita aquí;

un recipiente que comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable para dicha composición.

5 Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incluyen para proporcionar una comprensión adicional de la invención y se incorporan y constituyen una parte de esta especificación, ilustran realizaciones de la invención y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la invención. En los dibujos:

10 La Figura 1 es un gráfico de la actividad de IDE en función del nivel de R2 CTF32 (SEQ ID NO: 2) con una incubación de dos horas.

La Figura 2 es un gráfico de la actividad de TACE/ADAM-17 en función del nivel de R2 CTF32 (SEQ ID NO: 2) con una incubación de dos horas.

15 La Figura 3 muestra los resultados del Ejemplo 4 del ensayo para R1 CTF32 (SEQ ID NO: 1) usando el anticuerpo monoclonal R1 CTF32 y el anticuerpo policlonal R1 CTF 32 descrito en el Ejemplo 2 para determinar niveles en plasma de R1 en pacientes diabéticos y normales. Este ensayo detecta cualquier forma de formas R1 ya sea monomérica, dimérica o unida.

20 La Figura 4 muestra los resultados del Ejemplo 4 del ensayo para R1 CTF32 R2 CTF32 (SEQ ID NO: 1 unido a SEQ ID NO: 2) usando el anticuerpo monoclonal R1 CTF 32 y el anticuerpo policlonal R2 CTF32 descrito en el Ejemplo 2 para determinar en plasma niveles de R1 CTF32 R2 CTF32 heterodimérico en pacientes diabéticos y normales. Este ensayo no detecta la forma monomérica y solo detectaría la forma heterodimérica.

Descripción detallada de la invención

Tal como se emplearon más arriba y a lo largo de la divulgación, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

25 Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" cuando se refiere a un valor medible tal como una cantidad, una duración temporal y similares, pretende abarcar variaciones de  $\pm 20\%$ , preferiblemente  $\pm 10\%$ , más preferiblemente  $\pm 5\%$ , aún más preferiblemente  $\pm 1\%$ , e incluso más preferiblemente  $\pm 0.1\%$  del valor especificado, ya que tales variaciones son apropiadas para realizar los métodos y composiciones divulgados.

30 Como se usa en el presente documento, "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad del ingrediente activo como se describe aquí que puede ser efectiva para prevenir, reducir o eliminar los síntomas o afecciones y, con respecto a esta invención, incluso para tratar la diabetes y cualesquiera otras condiciones descritas aquí que están asociadas con los niveles de adiponectina, TNF-alfa, HER2 neu, para tratar la actividad anormal de los adipocitos, para tratar el síndrome metabólico, para provocar la secreción de insulina, para aumentar los niveles de insulina, para inhibir la enzima de degradación de la insulina, para tratar la enfermedad de Alzheimer para tratar la enfermedad cardiovascular asociada con los niveles de adiponectina, para inhibir la enzima ADAM-17, para tratar una condición asociada con TNF-alfa, y para tratar una condición asociada con HER2 neu. En general, la cantidad efectiva de los fragmentos de ADIPO R1 de la invención varía de aproximadamente 0.25 mg por kg de peso del paciente a aproximadamente 200 mg por kg de peso del paciente, preferiblemente de aproximadamente 25 mg por kg de peso del paciente a aproximadamente 175 mg por kg de peso del paciente y más de preferencia aproximadamente 30 mg por kg de peso del paciente a aproximadamente 150 mg por kg de peso del paciente (y todas las combinaciones y subcombinaciones de los mismos).

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" se refiere al tratamiento preventivo, curativo y paliativo de una afección y, como mínimo, requiere un efecto paliativo.

45 Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están dentro del alcance de un juicio médico sólido, adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones de problemas acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

50 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto original se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo, que incluyen sales de adición ácida y sales de adición básica. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. El término "sal de adición ácida" se refiere

al derivado de sal correspondiente de un compuesto original que se ha preparado mediante la adición de un ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, tales sales convencionales incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, adípico, alginico, aspártico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, hemisfínico, heptanoico, hexanoico, clorhídrico, hidrobromico, hidroyódico, 2-hidroxietanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, pectínico, fosfórico, sulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, tiocianico, p-toluensulfónico, butírico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, bisulfúrico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico y undecanoico y similares. Por lo tanto, el término "sal de adición básica" se refiere al derivado de sal correspondiente de un compuesto original que se ha preparado mediante la adición de una base. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Por ejemplo, tales sales convencionales incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio e hidróxido de amonio y las sales preparadas a partir de aminos orgánicas, tales como metilamina, etil amina, isopropilamina, piperidina, piperizina, pirrolidina, etanolamina, morfolina, diazapina, etilendiamina, piridina, quinolina, quinuclidina y similares.

Tal como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende incluir cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla su uso en las composiciones. Compuestos activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones.

Como se usa en el presente documento, "unidad de dosificación" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el paciente particular a tratar. Cada unidad puede contener una cantidad predeterminada de compuesto(s) activo(s) calculados para producir los efectos terapéuticos deseados en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de unidad de dosificación de la invención puede estar dictada por (a) las características únicas de los compuestos activos y los efectos terapéuticos particulares buscados, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de componer dichos compuestos activos.

Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un animal, que incluye un mamífero, preferiblemente un humano.

Como se usa en el presente documento, "saludable" se refiere a un paciente que actualmente no sufre una afección o enfermedad e incluye un paciente que está predispuesto a padecer una afección. Por ejemplo, un paciente prediabético se consideraría un paciente sano para los propósitos de esta invención.

Como se usa en el presente documento, "polipéptido", "péptido" y "fragmento de proteína" se usan de forma intercambiable en el presente documento para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos. Los términos incluyen polímeros de aminoácidos en donde uno o más residuos de aminoácidos es un mimético químico artificial de un aminoácido natural correspondiente, así como polímeros de aminoácidos naturales y polímeros de aminoácidos no naturales.

Como se usa en el presente documento, "polinucleótido" significa una forma polimérica de nucleótidos de al menos aproximadamente 10 bases o pares de bases de longitud, ya sea ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos o una forma modificada de los mismos.

Como se usa en este documento, "porcentaje de identidad" se refiere a la proporción de la secuencia polipeptídica que coincide con la secuencia polipeptídica de referencia y puede determinarse comparando dos secuencias óptimamente alineadas sobre una ventana de comparación, en donde la secuencia polipeptídica en la ventana de comparación puede comprender adiciones, eliminaciones (es decir, brechas), derivación, y/o sustituciones de aminoácidos conservadoras en comparación con la secuencia de referencia (que no comprende adiciones o eliminaciones) para la alineación óptima de las dos secuencias. El porcentaje se calcula determinando el número de posiciones en las que se produce el residuo de aminoácido idéntico en ambas secuencias para obtener el número de posiciones coincidentes, dividiendo el número de posiciones coincidentes por el número total de posiciones en el intervalo de comparación, y multiplicando el resultado por 100 para obtener el porcentaje de identidad de secuencia. La identidad se evalúa usando cualquiera de la variedad de algoritmos y programas de comparación de secuencias conocidos en la técnica. Tales algoritmos y programas incluyen, pero no están limitados a, TBLASTN, BLASTP, FASTA, TFASTA, CLUSTALW, FASTDB. Véase, también, Pearson, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 85: 2444-

2448, 1988; Atlschul, et al., J. Mol. Biol., 215: 403410, 1990; Thompson, et al., Nucleic Acids Res., 22: 4673-4680, 1994; Higgins, et al., Meth. Enzymol., 266: 383402, 1996; Altschul, et al., Nature Genetics, 3: 266-272, 1993; Brutlag, et al., Comp. Aplicación Biosci., 6: 237-44, 1990.

5 Como se usa en el presente documento, "derivación" se refiere al proceso de modificación química mediante técnicas tales como ubiquitinación, marcaje, pegilación (es decir, derivación con polietilenglicol) e inserción química o sustitución de aminoácidos, tales como ornitina, que normalmente no se producen proteínas en humanos.

Como se usa en el presente documento, "sustitución de aminoácidos conservadora" se refiere a la sustitución de un aminoácido por otro que tiene una estructura y/o propiedades químicas similares, tales como la sustitución de una leucina por una isoleucina o valina, un aspartato con un glutamato, o una treonina con una serina.

10 Como se usa en el presente documento, "TACE" se refiere a la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , y puede usarse indistintamente con "ADAM-17", que se refiere al dominio desintegrina y metaloproteasa 17, una enzima que escinde TNF y HERn.

15 Como se usa en el presente documento, "diabetes" se refiere a diabetes mellitus, una hiperglucemia crónica debida a una secreción y/o acción de insulina defectuosa. La Organización Mundial de la Salud reconoce tres formas principales de diabetes mellitus: tipo I, tipo II y diabetes gestacional. Si bien todas las formas se deben a que las células beta del páncreas no pueden producir suficiente insulina para prevenir la hiperglucemia, las causas son diferentes. La diabetes tipo I generalmente se debe a la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas. La diabetes tipo II se caracteriza por la resistencia a la insulina en los tejidos diana, lo que crea una necesidad de cantidades anormalmente altas de insulina y la diabetes se desarrolla cuando las células beta no pueden satisfacer esta demanda. La diabetes gestacional es similar a la diabetes tipo II porque implica resistencia a la insulina; las hormonas del embarazo pueden causar resistencia a la insulina en mujeres genéticamente predispuestas a desarrollar esta condición. La diabetes gestacional generalmente se resuelve con la entrega del niño, sin embargo, la diabetes tipo I y II son enfermedades crónicas. Todos los tipos son tratables con insulina. La diabetes tipo I, en la cual el páncreas no secreta insulina, es directamente tratable solo con insulina inyectada o inhalada, aunque los ajustes dietéticos y otros estilos de vida son parte del tratamiento. El tipo II se puede tratar con una combinación de tratamiento dietético, tabletas e inyecciones y, con frecuencia, suplementos de insulina.

20 La sensibilidad normal a la insulina se produce cuando la insulina causa que las células grasas produzcan adiponectina. La adiponectina interactúa con el receptor de adiponectina 2 en el hígado y el receptor de adiponectina 1 en el músculo para detener la producción de glucosa y causar la glucólisis y la oxidación de los ácidos grasos. El receptor de adiponectina 1 reacciona con una forma escindida de adiponectina llamada adiponectina globular, mientras que el receptor 2 de adiponectina reacciona con adiponectina de longitud completa.

25 La resistencia a la insulina se produce cuando los adipocitos se vuelven hipertróficos y producen menos adiponectina en respuesta a la insulina. En este estado, las células se vuelven más apoptóticas y la división celular se ralentiza. Como resultado, los niveles plasmáticos de adiponectina disminuyen. Los niveles de insulina aumentan en un esfuerzo por hacer que las células liberen más adiponectina. Sin embargo, a medida que la resistencia a la insulina empeora, se produce más insulina y se produce menos adiponectina. El nivel más bajo de adiponectina produce menos glucólisis y oxidación de ácidos grasos en el músculo y evita que la producción de glucosa en el hígado se detenga. Como se usa en este documento, "resistencia a la insulina" se refiere a una disminución en un individuo en la acción biológica de la insulina *in vivo* según la tasa de eliminación de glucosa del torrente sanguíneo (por ejemplo, en tejido sensible a la insulina, como músculo, grasa, e hígado).

30 Como se usa en el presente documento, "síndrome metabólico" o "síndrome X" se refiere a un conjunto de factores de riesgo que se atribuye al exceso de morbilidad de enfermedad cardiovascular entre pacientes con sobrepeso y obesidad y pacientes con diabetes mellitus tipo II. Tanto la Organización Mundial de la Salud como el National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Patent (NCEP-ATP III) han establecido criterios de diagnóstico para el síndrome metabólico (Darwin Deen, American Family Physician, 69(12): 2875-2882 (2004):

Tabla 1

| Criterios diagnósticos para el síndrome metabólico según la OMS y el ATP III |  |  |
|--|--|--|
| Componente   | Criterios de diagnóstico de la OMS (resistencia a la insulina* más dos de los siguientes)  | Criterios diagnósticos de ATP III (tres de los siguientes)                                   |
| Obesidad abdominal/central   | Relación cintura-cadera: >0.90 (hombres), >0.85 (mujeres), o IMC >30 kg por m <sup>2</sup> | Circunferencia de cintura: >102 cm (40 pulgadas) en hombres, >88 cm (35 pulgadas) en mujeres |

| Criterios diagnósticos para el síndrome metabólico según la OMS y el ATP III |   |  |
|--|---|--|
| Componente   | Criterios de diagnóstico de la OMS (resistencia a la insulina* más dos de los siguientes)                         | Criterios diagnósticos de ATP III (tres de los siguientes)   |
| Hipertrigliceridemia   | $\geq 150$ mg por dL ( $\geq 1.7$ mmol por L)   | $\geq 150$ mg por dL   |
| Bajo colesterol HDL  | $< 35$ mg por dL ( $< 0.9$ mmol por L) para hombres, $< 39$ mg por dL ( $< 1.0$ mmol por L) para mujeres          | $< 40$ mg por dL ( $< 1.036$ mmol por L) para hombres, $< 50$ mg por dL ( $< 1.295$ mmol por L) para mujeres |
| Alta presión sanguínea   | $\geq 140/90$ mm Hg o uso documentado de terapia antihipertensiva   | $\geq 130/85$ mm Hg o uso documentado de terapia antihipertensiva  |
| Alta glucosa en ayunas   | Deterioro de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayunas, resistencia a la insulina o diabetes | $\geq 110$ mg por dL ( $\geq 6.1$ mmol por L)†   |
| Microalbuminuria   | Proporción de albúmina en orina a creatinina: 30 mg por g, o tasa de excreción de albúmina: 20 mcg por minuto     |  |

OMS = Organización Mundial de la Salud; ATP = Panel de tratamiento de adultos; IMC = índice de masa corporal; HDL = lipoproteína de alta densidad.

\*-La resistencia a la insulina se identifica por diabetes mellitus tipo 2 o glucosa alterada en ayunas.

5 Como se usa en el presente documento, "enfermedad cardiovascular" se refiere a cualquier enfermedad que afecte al corazón y los vasos sanguíneos, incluyendo enfermedades relacionadas con la aterosclerosis (enfermedad arterial) que pueden causar ataques cardíacos y ciertos tipos de accidentes cerebrovasculares y que incluyen específicamente, pero no se limitan a, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio agudo, enfermedad de la arteria coronaria, bloqueo vascular, arteriosclerosis, aterosclerosis, isquemia y combinaciones de los mismos.

10 Como se usa en este documento, "afección asociada con TNF-alfa" se refiere a cualquier afección o enfermedad patológica mediada por la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE) en un mamífero. Ejemplos de tales afecciones y enfermedades incluyen, pero no están limitados a: VIH; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria en adultos; enfermedades de resorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; dermatitis; fibrosis quística; choque séptico; septicemia; choque endotóxico; choque hemodinámico; síndrome de sepsis; lesión por reperfusión postisquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; enfermedad de injerto contra huésped (GVHD); rechazo del injerto; enfermedad autoinmune; espondilitis reumatoidea; afecciones artríticas, tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide y osteoartritis; osteoporosis; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; ENL en lepra; daño por radiación; asma; diabetes tipo 1 y lesión alveolar hiperóxica, y combinaciones de los mismos. Tracey, et al., 1987, Nature 330: 662 664 and Hinshaw, et al., 1990, Circ. Shock 30: 279 292 (choque endotóxico); Dezube, et al., 1990, Lancet, 335: 662 (caquexia); Millar, et al., 1989, Lancet 2: 712 714 y Ferrai-Baliviera, et al., 1989, Arch. Surg. 124: 1400 1405 (síndrome de dificultad respiratoria en adultos); Bertolini, et al., 1986, Nature 319: 516 518, Johnson, et al., 1989, Endocrinology 124: 1424 1427, Holler, et al., 1990, Blood 75: 1011 1016, and Grau, et al., 1989., N. Engl. J. Med. 320: 1586 1591 (enfermedades de resorción ósea); Pignet, et al., 1990, Nature, 344: 245 247, Bissonnette, et al., 1989, Inflammation 13: 329 339 y Baughman, et al., 1990, J. Lab. Clin. Med. 115: 36 42 (enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas); Elliot, et al., 1995, Int. J. Pharmac. 17: 141, 145 (artritis reumatoide); von Dullemen, et al., 1995, Gastroenterology, 109: 129 135 (enfermedad de Crohn); Duh, et al., 1989, Proc. Nat. Acad. Sci. 86: 5974 5978, Poll, et al., 1990, Proc. Nat. Acad. Sci. 87: 782 785, Monto, et al., 1990, Blood 79: 2670, Clouse, et al., 1989, J. Immunol. 142, 431 438, Poll, et al., 1992, AIDS Res. Hum. Retrovirus, 191, 197, Poli, et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. 87: 782 784, Folks, et al., 1989, PNAS 86: 2365 2368 (VIH e infecciones oportunistas resultantes del VIH).



Como se usa en este documento, "afección asociada con HER2-neu" se refiere a cualquier afección o enfermedad patológica mediada por el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-neu) en un mamífero, incluido el crecimiento tumoral, especialmente en cáncer de mama.

5 La secuencia de nucleótidos de ADIPOR1 es accesible en bases de datos públicas por el número de acceso NM\_015999 y se proporciona en la SEQ ID NO: 3. La secuencia de aminoácidos de ADIPOR1 se representa en SEQ ID NO: 4. Los receptores de adiponectina, ADIPOR1 y ADIPOR2, sirven como receptores para la adiponectina globular y de longitud completa y median las actividades de AMPK y ligando de PPAR-alfa, así como la oxidación de ácidos grasos y la absorción de glucosa por adiponectina [Yamauchi, et al., Nature 423: 762-769 (2003)]. Yamauchi, et al. [Yamauchi, et al., Nature 423: 762-769 (2003)] ADNc aislados que codifican ADIPOR1 y ADIPOR2 por clonación de expresión. El receptor ADIPOR1 se publica en [Yamauchi, et al., Nature 423: 762-769 (2003)].

Las formas monoméricas, homodiméricas y heterodiméricas de los fragmentos C-terminales de ADIPOR1 y ADIPOR2 pueden usarse de forma diagnóstica y terapéutica.

En un aspecto, la invención se refiere a un método de acuerdo con la reivindicación 1.

15 En una realización preferida, el nivel de péptido se determina usando un inmunoensayo, especialmente un ensayo ELISA. En ciertas realizaciones preferidas, se emplean anticuerpos policlonales y monoclonales, que son específicos para R1 CTF o R2 CTF. Las siguientes secuencias de antígenos pueden usarse para generar anticuerpos que son específicos en la detección de R1 CTF o R2 CTF sin reactividad cruzada:

SEQ ID NO:9 (R1 CTF9):

GGCTDDTLL

20 SEQ ID NO:10 (R2 CTF9):

GGCSEEDAL

SEQ ID NO:13 (R1 CTF34):

HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAHVLVVAADFV

SEQ ID NO:14 (R2 CTF34):

25 HFYGVSNLQEFRYGLGGCTDDTLHIFVVAGAFV

Se describe un método de diagnóstico en donde la forma dimérica del péptido se une a la proteína vehículo o la forma dimérica del péptido no está unida.

30 El método de diagnóstico puede comprender además determinar el nivel de adiponectina en una muestra biológica obtenida del sujeto y correlacionar el nivel de adiponectina con la progresión de la afección, el inicio de la afección o la eficacia del tratamiento de la afección.

35 El método de diagnóstico puede comprender además determinar el nivel de bikunina en una muestra biológica obtenida del sujeto y correlacionar el nivel de bikunina con la progresión de la afección, el inicio de la afección o la eficacia del tratamiento de la afección. El método de diagnóstico puede comprender además determinar el nivel del péptido dimérico en una muestra biológica obtenida del sujeto y correlacionar el nivel del péptido dimérico con la progresión del estado, el inicio del estado o la eficacia del tratamiento del trastorno.

El método de diagnóstico puede comprender además determinar el nivel de glóbulos blancos en una muestra biológica obtenida del sujeto y correlacionar el nivel de glóbulos blancos con la progresión de la condición, el inicio de la afección o la eficacia del tratamiento de la afección.

40 El método de diagnóstico puede comprender además determinar el nivel del péptido dimérico en una muestra biológica obtenida del sujeto y correlacionar el nivel del péptido dimérico con la progresión de la afección, el inicio de la afección o la eficacia del tratamiento de la afección.

45 Se describe un método de diagnóstico para determinar el inicio de la afección caracterizada por un desequilibrio de adipocitos. Además, se describe un método de diagnóstico para determinar la progresión de la afección caracterizada por un desequilibrio de adipocitos. Además, se describe un método de diagnóstico para determinar la eficacia del tratamiento de la afección caracterizada por un desequilibrio de adipocitos. El tratamiento puede ser la administración de un agonista de PPAR gamma.

En ciertas realizaciones del método de diagnóstico, la condición es diabetes tipo I, diabetes tipo II, o una combinación de las mismas.

50 La presente invención proporciona métodos para analizar la presencia o ausencia y/o determinar el nivel de los péptidos de la invención en fluido corporal. La frase "determinar el nivel" significa detectar la presencia o ausencia de

un analito en una muestra o cuantificar la cantidad en términos relativos o absolutos. Una cantidad relativa podría ser, por ejemplo, alta, media o baja. Una cantidad absoluta podría reflejar la intensidad medida de una señal o la traducción de esta intensidad de señal en otro formato cuantitativo, como microgramos/ml.

5 Las formas monoméricas, homodiméricas y heterodiméricas de los fragmentos C-terminales de ADIPOR1 y ADIPOR2  
 útiles en los métodos, composiciones y kits de la invención se pueden detectar mediante cualquier método adecuado.  
 Los paradigmas de detección que se pueden emplear incluyen, por ejemplo, métodos ópticos, métodos  
 electroquímicos (técnicas de voltametría y amperometría), microscopía de fuerza atómica y métodos de  
 radiofrecuencia, por ejemplo, espectroscopía de resonancia multipolar. Los métodos ópticos incluyen, por ejemplo,  
 10 ensayos colorimétricos, espectroscopía de impedancia de electrones y microscopía, tanto confocal como no confocal,  
 detección de fluorescencia, luminiscencia, absorbancia por quimioluminiscencia, reflectancia, transmitancia y  
 birrefringencia o índice de refracción, (por ejemplo, resonancia de plasmón superficial, elipsometría, un método de  
 espejo resonante, un método de guía de onda de acoplador de rejilla o interferometría).

15 En ciertas realizaciones preferidas, el nivel de expresión, que incluye la presencia o ausencia de formas monoméricas,  
 homodiméricas y heterodiméricas de los fragmentos C-terminales de ADIPOR1 y ADIPOR2 de la invención, se ensaya  
 mediante un inmunoensayo. Los expertos en la técnica saben que, en su contexto más amplio, un "inmunoensayo"  
 comprende incubar una muestra de prueba con una o más moléculas inmunointeractivas específicas para un objetivo  
 durante un tiempo y en condiciones suficientes para unirse a ellas y detectar dicha unión. Como se usa en el presente  
 documento, el término "diana" se refiere al analito que una sonda está diseñada para unirse. En ciertas realizaciones  
 20 preferidas, la molécula inmunointeractiva será un anticuerpo. Las condiciones para incubar un anticuerpo con una  
 muestra de prueba varían, dependiendo del formato empleado en el ensayo, los métodos de detección empleados y  
 el tipo y naturaleza de la molécula de anticuerpo utilizada en el ensayo. Los expertos en la materia reconocerán que  
 cualquiera de los formatos de ensayo inmunológico comúnmente disponibles, por ejemplo, radioinmunoensayo,  
 ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), inmunturbimétricos e inmunonefrómicos,  
 inmunoseparación magnética de partículas, inmunocromatografía, inmunofluorescencia, inmunocentrifugación,  
 25 Ouchterlony basada en difusión, inmunoelectroforesis en gel de cohete o inmunoensayo in situ, pueden adaptarse  
 fácilmente al presente propósito.

Los inmunoensayos son útiles en la cuantificación de las formas monoméricas, homodiméricas y heterodiméricas de  
 los fragmentos C-terminales de ADIPOR1 y ADIPOR2 de la invención en una muestra de prueba, en particular para  
 30 determinar si el nivel de los péptidos de la invención es alterado en comparación con niveles normales detectables en  
 individuos no enfermos. Como consecuencia, dicho inmunoensayo es de uso particular para determinar si un paciente  
 puede tener una enfermedad o predisposición a la enfermedad. El inmunoensayo también puede tener otros usos,  
 como, por ejemplo, el uso en el control de la progresión de la enfermedad o el control de la respuesta a intervenciones  
 terapéuticas. La invención descrita en este documento se extiende a todos los usos de moléculas inmunointeractivas  
 y ensayos de diagnóstico que requieren dichos inmunoensayos para su rendimiento.

35 A modo de ejemplo solamente, en ciertas realizaciones, un anticuerpo levantado contra el fragmento se inmoviliza  
 sobre un sustrato sólido para formar un primer complejo y una muestra de prueba biológica de un paciente se pone  
 en contacto con la molécula unida. Después de un período adecuado de incubación, durante un período de tiempo  
 suficiente para permitir la formación de un complejo secundario de anticuerpo, se agrega entonces un segundo  
 anticuerpo marcado con una molécula indicadora capaz de producir una señal detectable y se incuba, permitiendo mg  
 40 de tiempo suficiente para la formación de un complejo terciario. Cualquier material sin reaccionar se elimina por lavado,  
 y la presencia del complejo terciario se determina mediante la observación de una señal producida por la molécula  
 indicadora. Los resultados pueden ser cualitativos, por simple observación de la señal visible o pueden cuantificarse  
 mediante comparación con una muestra de control que contiene cantidades conocidas de hapteno. Las variaciones  
 de este ensayo incluyen un ensayo simultáneo, en torno tanto la muestra como el anticuerpo marcado se añaden  
 45 simultáneamente al anticuerpo unido, o un ensayo inverso en donde el anticuerpo marcado y la muestra a analizar se  
 combinan primero, se incuban y luego se agregan simultáneamente al anticuerpo unido. Estas técnicas son bien  
 conocidas por los expertos en el arte y la posibilidad de variaciones será fácilmente evidente.

Por "molécula indicadora", como se usa en la presente especificación, se entiende una molécula que, por su naturaleza  
 química, produce una señal identificable analíticamente que permite la detección del anticuerpo unido al antígeno. La  
 50 detección puede ser cualitativa o cuantitativa. La molécula indicadora más comúnmente utilizada en este tipo de  
 ensayo son partículas de látex coloreadas, partículas de metal, enzimas, fluoróforos o moléculas que contienen  
 radionucleidos (es decir, radioisótopos).

El sustrato sólido es típicamente vidrio o un polímero, siendo los polímeros más comúnmente usados celulosa,  
 55 poliacrilamida, nylon, nitrocelulosa, poliestireno, cloruro de polivinilo o polipropileno. Los soportes sólidos pueden estar  
 en forma de tiras, casetes, tubos, perlas, discos o microplacas, o cualquier otra superficie adecuada para realizar un  
 inmunoensayo. Los procesos de unión son bien conocidos en la técnica y generalmente consisten en  
 entrecruzamiento, unión covalente o adsorción física de la molécula al vehículo insoluble.

Se pueden usar diversos formatos de inmunoensayo, que incluyen, por ejemplo, formatos de inmunoensayo  
 60 competitivos y no competitivos, ensayos de captura de antígenos y ensayos de sándwich de dos anticuerpos en los  
 métodos de la invención (Self and Cook, Curr. Opin. Biotechnol. 7: 60-65 (1996)). En un ensayo de captura de

antígeno, el anticuerpo se une a una fase sólida, y se agrega muestra de manera que el anticuerpo admita una forma monomérica, homodimérica o heterodimérica de los fragmentos C-terminales de ADIPOR1 y ADIPOR2 de la invención. Después de eliminar las proteínas no unidas por lavado, la cantidad de antígeno unido se puede cuantificar, si se desea, usando, por ejemplo, un radioensayo (Harlow and Lane, *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York, (1988)). Los inmunoensayos pueden realizarse en condiciones de exceso de anticuerpo, o como competiciones de antígenos, para cuantificar la cantidad de antígeno y, por lo tanto, determinar un nivel de los péptidos de la invención.

Los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) pueden ser útiles en ciertos métodos de la invención. En el caso de un inmunoensayo enzimático, se conjuga una enzima con el segundo anticuerpo, generalmente por medio de glutaraldehído o peryodato. Como se reconocerá fácilmente, sin embargo, existe una amplia variedad de técnicas de conjugación diferentes que están fácilmente disponibles para un experto en la técnica. Las enzimas utilizadas comúnmente incluyen, por ejemplo, peroxidasa de rábano picante, glucosa oxidasa,  $\beta$ -galactosidasa y fosfatasa alcalina, entre otros. Los sustratos que se usen con las enzimas específicas generalmente se eligen para la producción, después de la hidrólisis por la enzima correspondiente, de un cambio de color detectable. También es posible emplear sustratos fluorogénicos, por ejemplo, que producen un producto fluorescente. Una enzima, como la peroxidasa de rábano picante (HRP), la fosfatasa alcalina (AP), la  $\beta$ -galactosidasa o la ureasa, se puede unir, por ejemplo, a un fragmento terminal del receptor C anti-adiponectina o a un anticuerpo secundario para usar en un método de la invención. Puede usarse un sistema de detección de peroxidasa de rábano picante, por ejemplo, con el sustrato cromogénico tetrametilbencidina (TMB), que produce un producto soluble en presencia de peróxido de hidrógeno que es detectable a 450 nm. Otros sistemas convenientes ligados a enzimas incluyen, por ejemplo, el sistema de detección de fosfatasa alcalina, que se puede usar, por ejemplo, con el sustrato cromogénico p-nitrofenil fosfato para producir un producto soluble fácilmente detectable a 405 nm. De forma similar, se puede usar un sistema de detección de  $\beta$ -galactosidasa con, por ejemplo, el sustrato cromogénico o-nitrofenil- $\beta$ -D-galactopiranosido (ONPG) para producir un producto soluble detectable a 410 nm, o puede usarse un sistema de detección de ureasa con, por ejemplo, un sustrato tal como urea-bromocresol púrpura (Sigma Immunochemicals, St. Louis, Missouri). Se pueden obtener anticuerpos primarios y secundarios ligados a enzimas útiles a partir de varias fuentes comerciales tales como Jackson Immuno-Research (West Grove, Pensilvania).

En ciertas realizaciones, las formas monoméricas, homodiméricas y heterodiméricas de los fragmentos C-terminales de ADIPOR1 y ADIPOR2 de la invención pueden detectarse y medirse usando detección quimioluminiscente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los anticuerpos específicos para formas monoméricas, homodiméricas y heterodiméricas de los fragmentos C-terminales de ADIPOR1 y ADIPOR2 de la invención se usan para capturar los fragmentos presentes en la muestra biológica y un anticuerpo específico para los anticuerpos específicos y etiquetado con una etiqueta quimioluminiscente se utiliza para detectar los fragmentos presentes en la muestra. Se puede usar cualquier etiqueta quimioluminiscente y sistema de detección en los presentes métodos. Los anticuerpos secundarios quimioluminiscentes pueden obtenerse comercialmente de diversas fuentes, tales como Amersham. Los métodos para detectar anticuerpos secundarios quimioluminiscentes son conocidos en la técnica y no se describen en este documento en detalle.

La detección fluorescente también puede ser útil para detectar los péptidos de la invención en ciertos métodos de la invención. Los fluorocromos útiles incluyen, por ejemplo, DAPI, fluoresceína, metales lantánidos, Hoechst 33258, R-ficocianina, B-ficoeritrina, R-ficoeritrina, rodamina, rojo Texas y lisamina. Fluoresceína o rodamina etiquetados como  $\alpha$ 2-MG-, HA-, TIMP-1- o YKL-40, agentes de unión específicos tales como anticuerpos anti- $\alpha$ 2-MG, anti-HA, anti-TIMP-1, o anti-YKL-40, o los anticuerpos secundarios marcados con fluoresceína o rodamina pueden ser útiles en la invención. Los anticuerpos fluorescentes útiles se pueden obtener comercialmente, por ejemplo, de Tago Immunologicals (Burlingame, California) como se describe más adelante. Los compuestos fluorescentes se pueden unir químicamente a anticuerpos sin alterar su capacidad de unión. Cuando se activa por iluminación con luz de una longitud de onda particular, el anticuerpo marcado con fluorocromo adsorbe la energía de la luz, induciendo un estado de excitabilidad en la molécula, seguido por la emisión de la luz a un color característico visualmente detectable con un microscopio óptico.

Los radioinmunoensayos (RIA) también pueden ser útiles en ciertos métodos de la invención. Tales ensayos son bien conocidos en la técnica. Se pueden realizar radioinmunoensayos, por ejemplo, con anticuerpo primario o secundario marcado con  $^{125}\text{I}$  (Harlow y Lane, *supra*, 1988).

Se puede analizar una señal de un reactivo detectable, por ejemplo, usando un espectrofotómetro para detectar el color de un sustrato cromogénico; un contador de radiación para detectar radiación, como un contador gamma para la detección de  $^{125}\text{I}$ , o un fluorómetro para detectar fluorescencia en presencia de luz de una cierta longitud de onda. Cuando se usa un ensayo ligado a enzimas, el análisis cuantitativo de la cantidad de las formas monoméricas, homodiméricas y heterodiméricas de los fragmentos C-terminales de ADIPOR1 y ADIPOR2 de la invención se puede realizar usando un espectrofotómetro tal como un lector de microplacas EMAX (Molecular Devices; Menlo Park, California) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los ensayos de la invención se pueden automatizar o realizar robóticamente, si se desea, y se puede hacer que pueda detectarse simultáneamente la señal de múltiples muestras.

Los métodos de la invención también abarcan el uso de inmunoensayos basados en electroforesis capilar (CEIA), que pueden automatizarse si se desea. Los inmunoensayos también se pueden usar junto con la fluorescencia inducida por láser como se describe, por ejemplo, en Schmalzing and Nashabeh, *Electroforesis* 18: 2184-93 (1997) y Bao, J. *Chromatogr. B, Biomed Sci.* 699: 463-80 (1997). Los inmunoensayos de liposomas, tales como inmunoensayos de liposomas de inyección de flujo e inmunosensores de liposomas, también pueden usarse para detectar péptidos de la invención o para determinar un nivel de péptidos de la invención de acuerdo con ciertos métodos de la invención (Rongen, et al., *J. Immunol. Methods* 204: 105-133 (1997)).

Los inmunoensayos de enzimas sándwich también pueden ser útiles en ciertos métodos de la invención. En un ensayo en sándwich de dos anticuerpos, se une un primer anticuerpo a un soporte sólido y se permite que el antígeno se una al primer anticuerpo. La cantidad de fragmentos de adiponectina C terminales solubles se puede cuantificar midiendo la cantidad de un segundo anticuerpo que lo atraviesa.

La inmunotransferencia Western cuantitativa también puede usarse para determinar un nivel de fragmentos de adiponectina C terminales solubles en un método de la invención. Las inmunotransferencias Western se pueden cuantificar mediante métodos bien conocidos tales como la densitometría de barrido. Como ejemplo, las muestras de proteínas se someten a electroforesis en geles Laemmli SDS-PAGE al 10%. Los anticuerpos monoclonales murinos primarios se hacen reaccionar con la inmunotransferencia, y se confirma que la unión del anticuerpo es lineal usando un experimento preliminar de transferencia de ranura. Se usan anticuerpos acoplados a peroxidasa de rábano picante de cabra (BioRad) como anticuerpo secundario, y detección de señal usando luminiscencia química, por ejemplo, con el kit de luminiscencia renacentista (New England Nuclear: Boston, Massachusetts) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las autorradiografías de las inmunotransferencias se analizan usando un densitómetro de barrido (Molecular Dynamics, Sunnyvale, California) y se normalizan a un control positivo. Los valores se informan, por ejemplo, como una relación entre el valor real y el control positivo (índice densitométrico). Tales métodos son bien conocidos en la técnica como se describe, por ejemplo, en Parra et al., *J. Vasc. Surg.* 28: 669-675 {1998}.

Los niveles de los péptidos de la invención también se pueden determinar usando micromatrices de proteínas. Los métodos para producir micromatrices de proteínas que pueden adaptarse para detectar niveles de proteína en una muestra clínica se describen en la técnica (véase, por ejemplo, de Xiao, et al., (2005) *Mol. Cell Endocrinol.* 230 (1-2): 95-10; *Protein Microarrays* (2004) Mark Schena (Ed) Jones and Bartlett Publishers, Inc.). La Publicación de Patente de los Estados Unidos 2003/0153013 describe métodos de proteínas defectuosas, por ejemplo, antígenos o anticuerpos, mediante la inmovilización de anticuerpos en un microarreglo de proteínas en una membrana y en contacto con el microarreglo con proteínas de detección que pueden unirse a las proteínas para formar complejos proteicos. De forma similar, la Publicación de Patente de los Estados Unidos 2004/0038428 describe métodos para construir micromatrices de proteínas.

En ciertas realizaciones preferidas, se analiza una muestra por medio de un biochip. Los biochips generalmente comprenden sustratos sólidos y tienen una superficie generalmente plana, a la que se une un reactivo de captura (también llamado un adsorbente o reactivo de afinidad). Con frecuencia, la superficie de un biochip comprende una pluralidad de ubicaciones direccionables, cada una de las cuales tiene el reactivo de captura unido allí.

Los biochips de proteínas son biochips adaptados para la captura de péptidos. Muchos biochips de proteínas se describen en la técnica. Estos incluyen, por ejemplo, biochips de proteínas producidos por CIPHERGEN Biosystems, Inc. (Fremont, CA), Packard BioScience Company (Meriden, CT), Zyomyx (Hayward, CA), Phylos (Lexington, MA) y Biacore (Uppsala, Suecia). Ejemplos de tales biochips de proteínas se describen en las siguientes patentes o solicitudes de patente publicadas: US-A-6,225,047, WO 99/51773, US-B-6329,209, WO 00/56934 y US-A-5,242,828.

Para su uso aquí, los métodos de ensayo pueden implicar capturar los péptidos de la invención sobre un sustrato sólido. Típicamente, serán capturados usando un reactivo de captura bioespecífico tal como un anticuerpo y, en particular, un anticuerpo usado en un inmunoensayo. Los reactivos de captura bioespecíficos incluyen aquellas moléculas que se unen a un analito objetivo con una afinidad de, por ejemplo, al menos  $10^{-9}$  M,  $10^{-10}$  M,  $10^{-11}$  M o  $10^{-12}$  M. Estas moléculas también se pueden capturar con métodos no específicos, como materiales cromatográficos.

En ciertas realizaciones de la presente invención, los péptidos de la invención se detectarán mediante espectrometría de masas. Ejemplos de espectrómetros de masas son el sector magnético del tiempo de vuelo, el filtro cuadrupolar, la trampa de iones, la resonancia de ciclotrón de iones, el analizador de sector electrostático y los híbridos de estos.

Una técnica de espectrometría de masas preferida para uso en la invención es "Desorción e ionización láser mejorada en superficie" o "SELDI", como se describe, por ejemplo, en los documentos US-A-5,719,060 y US-A-6,225,047. Esto se refiere a un método de desorción/ionización espectrometría de fase gaseosa (por ejemplo, espectrometría de masas de desorción/ionización por láser) en donde se captura un analito en la superficie de una sonda SELDI que se acopla a la interfaz de sonda del espectrómetro de masas.

Una versión de SELDI se denomina "espectrometría de masas de afinidad". Esta versión implica el uso de sondas que comprenden una superficie absorbente (una "sonda de espectrometría de masas de afinidad"). En este contexto, "sonda" se refiere a un dispositivo adaptado para acoplar una interfaz de sonda y presentar un analito a energía ionizante para ionización e introducción en un espectrómetro de masas. Una sonda típicamente incluye un sustrato

sólido, flexible o rígido, que tiene una superficie de presentación de muestra, sobre la cual se presenta un analito a la fuente de energía ionizante.

Otra versión de SELDI es la Desorción ordenada mejorada en superficie ("SEND"), que implica el uso de sondas que comprenden moléculas que absorben energía unidas a la superficie de la sonda ("sonda SEND"). La expresión "moléculas que absorben energía" (EAM) denota moléculas que son capaces de absorber energía de una fuente de desorción/ionización por láser y, a continuación, contribuyen a la desorción e ionización de moléculas de analito en contacto con ellas. La categoría EAM incluye moléculas usadas en MALDI a menudo denominadas "matriz", y está ejemplificada por derivados de ácido cinámico, ácido sinapínico (SPA), ácido cianohidroxicinámico (CHCA) y ácido dihidroxibenzoico, ácido ferúlico y derivados de hidroxiaacetofenona. En ciertas realizaciones, la molécula que absorbe energía se incorpora a un polímero lineal o reticulado, por ejemplo, un polimetacrilato. Por ejemplo, la composición puede ser un copolímero de ácido y acrilato de a-ciano-4-metacrililoxicinámico. En otra realización, la composición es un copolímero de ácido a-ciano-4-metacrilillocinámico, acrilato y metacrilato de 3-(tri-etoxi)sililpropilo. En otra realización, la composición es un copolímero de ácido a-ciano-4-metacrilillocinámico y metacrilato de octadecilo ("C18 SEND"). SEND se describe con más detalle en US-A-6,124,137.

Se puede usar una "superficie selectiva" para capturar los fragmentos para el análisis por SELDI. La superficie selectiva tiene un "adsorbente", también llamado "unidad estructural de unión" o "reactivo de captura" unido a la superficie. Un "adsorbente" o "reactivo de captura" o "unidad estructural de unión" puede ser cualquier material capaz de unirse a un analito. El reactivo de captura se puede unir directamente al sustrato de la superficie selectiva, o el sustrato puede ser una "superficie reactiva" que porta una "unidad estructural" que es capaz de unirse al reactivo de captura, por ejemplo, a través de una reacción que forma un enlace covalente o covalente coordinado. El epóxido y el carbodiimidazol son unidades estructurales reactivas útiles para unirse covalentemente a reactivos de captura de polipéptidos tales como anticuerpos o receptores celulares. El ácido nitriloacético y el ácido iminodiacético son unidades estructurales reactivas útiles que funcionan como agentes quelantes para unirse a iones metálicos que interaccionan de forma no covalente con péptidos que contienen histidina.

En ciertas realizaciones, el adsorbente utilizado para capturar los péptidos de la invención comprende un reactivo de captura bioespecífico. Un "adsorbente bioespecífico" se refiere a un adsorbente que se une a un analito con una afinidad de al menos  $10^{-9}$  M,  $10^{-10}$  M,  $10^{-11}$  M o  $10^{-12}$  M. El reactivo de captura bioespecífico preferido es un anticuerpo o un fragmento de unión del mismo. Esto incluye inmunoglobulinas intactas y las variantes y porciones de ellas bien conocidas en la técnica tales como. Fragmentos Fab', fragmentos F(ab)'<sub>2</sub> y proteínas scFv. Otros reactivos de captura bioespecíficos incluyen anticuerpos (Affibody, Teknikringen 30, piso 6, Box 700 04. Stockholm SE, 10044, Sweden, US-A-5,831,012; véase también Surface Logix, Inc., 50 Soldiers Held Place, Brighton, MA 02135 y Hodneland, C. D, et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci. 99: 5048-5052).

Los fragmentos de la presente invención se pueden capturar en adsorbentes cromatográficos. "Adsorbente cromatográfico" se refiere a un material adsorbente usado típicamente en cromatografía. Los adsorbentes cromatográficos incluyen, por ejemplo, membranas de nitrocelulosa, materiales de intercambio iónico, quelantes de metales (por ejemplo, ácido nitriloacético o ácido iminodiacético), quelatos de metales inmovilizados, adsorbentes de interacción hidrófobos, adsorbentes de interacción hidrófilos, colorantes, biomoléculas simples (por ejemplo, nucleótidos, aminoácidos, azúcares simples y ácidos grasos) y adsorbentes de modo mixto (por ejemplo, adsorbentes de atracción hidrofóbica/repulsión electrostática).

En ciertas realizaciones, un sustrato con un adsorbente se pone en contacto con la muestra, por ejemplo, suero del paciente, durante un período de tiempo suficiente para permitir que los analitos objetivo que pueden estar presentes se unan al adsorbente. Después de un período de incubación, el sustrato se lava para eliminar el material no unido. Se puede usar cualquier solución de lavado adecuada; preferiblemente, se emplean soluciones acuosas. El grado en que las moléculas permanecen unidas puede manipularse ajustando la rigurosidad del lavado. Las características de elución de una solución de lavado pueden depender, por ejemplo, del pH, la fuerza iónica, la hidrofobicidad, el grado de caotropismo, la fuerza del detergente y la temperatura. A menos que la sonda tenga las propiedades SEAC y SEND, entonces se aplica una molécula de absorción de energía al sustrato con los analitos objetivo enlazados.

Las biomoléculas unidas a los sustratos pueden detectarse en un espectrómetro de iones en fase gaseosa tal como un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo. Los analitos objetivo pueden ser ionizados por una fuente de ionización tal como un láser, los iones generados son recogidos por un conjunto de iones ópticos, y luego un analizador de masas dispersa y analiza los iones que pasan. El detector traduce la información de los iones detectados en relaciones de masa a carga. La detección de un analito objetivo generalmente implicará la detección de la intensidad de la señal. Por lo tanto, se pueden determinar tanto la cantidad como la masa del analito objetivo.

En otro método de espectrometría de masas, los analitos objetivo pueden capturarse primero en una resina cromatográfica que tiene propiedades cromatográficas que se unen a los analitos objetivo, por ejemplo, un anticuerpo o anticuerpos. En el presente ejemplo, esto puede incluir una resina inmuncromatográfica que comprende anticuerpos que unen fragmentos del receptor de adiponectina C-terminal. El material no unido se puede lavar de la resina. Entonces los analitos objetivo pueden eluirse de la resina. Finalmente, los analitos objetivo eluidos pueden ser detectados por MALDI o por SELDI.

El análisis de analitos por espectrometría de masas de tiempo de vuelo genera un espectro de tiempo de vuelo. El espectro del tiempo de vuelo analizado en última instancia generalmente no representa la señal de un solo pulso de energía ionizante contra una muestra, sino más bien la suma de señales de un número de pulsos. Esto reduce el ruido y aumenta el rango dinámico. Estos datos de tiempo de vuelo son sometidos luego al procesamiento de datos.

5 Los datos generados por desorción y detección de analitos objetivo se pueden analizar con el uso de un ordenador digital programable. El programa de ordenador analiza los datos para indicar el número de proteínas detectadas, ayuda opcionalmente a la intensidad de la señal y la masa molecular determinada para cada analito objetivo detectado. El análisis de datos puede incluir pasos para determinar la intensidad de señal de un analito objetivo y eliminar datos que se desvían de una distribución estadística predeterminada. Por ejemplo, los picos observados se pueden normalizar, calculando la altura de cada pico con respecto a alguna referencia. La referencia puede ser el ruido de fondo generado por el instrumento y sustancias químicas como la molécula que absorbe energía, que se establece como cero en la escala.

15 El análisis generalmente implica la identificación de picos en el espectro que representan la señal de un analito. La selección de picos se puede realizar visualmente, pero hay software disponible que puede automatizar la detección de picos. En general, este software funciona mediante señales de identificación que tienen una relación señal a ruido por encima de un umbral seleccionado y etiquetando la masa del pico en el centroide de la señal de pico. En una aplicación útil, muchos espectros se comparan para identificar picos idénticos presentes en algún porcentaje seleccionado de los espectros de masas. Una versión de este software agrupa todos los picos que aparecen en los diferentes espectros dentro de un intervalo de masa definido, y les asigna una masa (M/Z) a todos los picos que están cerca del punto medio del agrupamiento de masa (M/Z).

20 El software utilizado para analizar los datos puede incluir un código que aplica un algoritmo al análisis de la señal para determinar si la señal representa un pico en una señal que corresponde a un analito grande de acuerdo con la presente invención. El software también puede someter los datos relativos a los picos de analitos objetivo observados al árbol de clasificación o al análisis ANN para determinar si está presente un pico de analito objetivo o una combinación de picos de analito objetivo que indique el estado de enfermedad cardiovascular. El análisis de los datos puede ser "codificado" a una variedad de parámetros que se obtienen, directa o indirectamente, del análisis de espectrometría de masas de la muestra. Estos parámetros incluyen, pero no están limitados a, la presencia o ausencia de uno o más picos, la forma de un pico o grupo de picos, la altura de uno o más picos, el registro de la altura de uno o más picos, y otras manipulaciones aritméticas de datos de altura de pico.

25 Esta invención proporciona adicionalmente anticuerpos que se unen específicamente a los fragmentos C-terminales del receptor de adiponectina. Los métodos para preparar anticuerpos que tienen especificidad de unión para seleccionar péptidos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, tales anticuerpos se pueden seleccionar inmunizando un animal con la molécula objetivo, generando anticuerpos y probando los anticuerpos para identificar si un anticuerpo particular se une a la molécula objetivo. Se pueden seleccionar anticuerpos que se unen con la molécula objetivo. Por ejemplo, se pueden generar anticuerpos monoclonales contra estas moléculas.

30 La expresión "se une específicamente a" se refiere a una reacción de unión que es determinante de la presencia de un objetivo en presencia de una población heterogénea de otros compuestos biológicos. De este modo, en condiciones de ensayo designadas, la región de unión especificada se une preferentemente a un objetivo particular y no se une en una cantidad significativa a otros componentes presentes en una muestra de prueba. La unión específica a un objetivo en tales condiciones puede requerir una unidad estructural de unión que se selecciona por su especificidad para un objetivo particular. Se puede usar una variedad de formatos de ensayo para seleccionar regiones de unión que sean específicamente reactivas con un analito particular. Típicamente, una reacción específica o selectiva será al menos dos veces la señal de fondo o el ruido y más típicamente más de 10 veces el fondo.

35 El término "anticuerpo" se usa en el sentido más amplio y abarca específicamente anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, composiciones de anticuerpos con especificidad poliepitópica, anticuerpos biespecíficos, diacuerpos, anticuerpos quiméricos, de cadena sencilla y humanizados, así como fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, Fab, F(ab')<sub>2</sub> y Fv), siempre que muestren la actividad biológica deseada. Los anticuerpos pueden marcarse para su uso en ensayos biológicos (por ejemplo, marcadores de radioisótopos, marcadores fluorescentes) para ayudar en la detección del anticuerpo.

40 Los anticuerpos pueden marcarse/conjugarse con moléculas indicadoras para su uso en ensayos biológicos (por ejemplo, marcadores de radioisótopos, marcadores fluorescentes) para ayudar a la detección de los fragmentos descritos en este documento.

45 El término "anticuerpo monoclonal" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones naturales que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos y se dirigen contra un solo sitio antigénico. Además, a diferencia de las preparaciones de anticuerpos (policlonales) convencionales que típicamente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítomos), cada anticuerpo monoclonal se dirige contra un único determinante en el antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales son

ventajosos porque son sintetizados por el cultivo de hibridoma, no contaminados por otras inmunoglobulinas. El modificador "monoclonal" indica que el carácter del anticuerpo se obtiene a partir de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos, y no se debe interpretar que requiere la producción del anticuerpo por ningún método particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales para usar de acuerdo con la presente invención pueden prepararse por el método de hibridoma descrito por primera vez por Kohler, et al., *Nature*, 256: 495, 1975, o pueden prepararse por métodos de ADN recombinante (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 4,816,567, Cabilly, et al.). Los "anticuerpos monoclonales" también pueden aislarse a partir de bibliotecas de anticuerpos de fagos usando las técnicas descritas en Clackson, et al., 624-628, 1991; Marks, et al., *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597, 1991, por ejemplo.

Los anticuerpos monoclonales en este documento incluyen específicamente anticuerpos "quiméricos" (inmunoglobulinas) en donde una porción de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o que pertenecen a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la(s) cadena(s) es idéntica u homóloga a las secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de otra especie o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpos, así como a fragmentos de dichos anticuerpos, siempre que muestren la actividad biológica deseada ( Cabilly, et al., *Supra*, Morrison, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 6851-6855, 1984).

Los anticuerpos monoclonales se pueden obtener mediante diversas técnicas familiares para los expertos en la técnica. En resumen, las células del bazo de un animal inmunizado con un antígeno deseado se immortalizan, comúnmente por fusión con una célula de mieloma (véase, Kohler, et al., *Eur. J. Immunol.*, 6: 511-519, 1976). Los métodos alternativos de immortalización incluyen transformación con virus de Epstein Barr, oncogenes o retrovirus u otros métodos bien conocidos en la técnica. Las colonias que surgen de células individuales immortalizadas se rastrean para la producción de anticuerpos de la especificidad y afinidad deseadas por el antígeno, y el rendimiento de los anticuerpos monoclonales producidos por tales células se puede potenciar mediante diversas técnicas, incluida la inyección en la cavidad peritoneal de un huésped vertebrado. Alternativamente, se pueden aislar secuencias de ADN que codifican un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión del mismo seleccionando una biblioteca de ADN de células B humanas de acuerdo con el protocolo general delineado por Huse, et al., *Science*, 246: 1275-1281, 1989.

Los anticuerpos monoclonales y los sueros policlonales pueden recolectarse y valorarse frente a la proteína inmunógena en un inmunoensayo, por ejemplo, un inmunoensayo en fase sólida con el inmunógeno inmovilizado sobre un soporte sólido. Típicamente, los antisueros policlonales con un título de  $10^4$  o mayor se seleccionan y prueban por su reactividad cruzada contraria, usando un inmunoensayo competitivo de unión. Los antisueros policlonales y los anticuerpos monoclonales específicos se unirán habitualmente con una  $K_d$  de al menos aproximadamente 0.1 mM, más habitualmente al menos aproximadamente 1  $\mu$ M, preferiblemente al menos aproximadamente 0.1  $\mu$ M o mejor, y lo más preferiblemente, 0.01  $\mu$ M o mejor.

Las formas "humanizadas" de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) son inmunoglobulinas quiméricas, cadenas de inmunoglobulinas o fragmentos de las mismas (tales como Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> u otras subsecuencias de anticuerpos que se unen a anticuerpos) que contienen una secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. En su mayor parte, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas (anticuerpo receptor) en las que los residuos de una región determinante de la complementariedad (CDR) del receptor se reemplazan por residuos de una CDR de una especie no humana (anticuerpo donante) como ratón, rata o conejo que tiene la especificidad, afinidad y capacidad deseadas. En algunos casos, los residuos de la región marco Fv (FR) de la inmunoglobulina humana se reemplazan por residuos no humanos correspondientes. Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se encuentran ni en el anticuerpo receptor ni en las secuencias de CDR o marco importadas. Estas modificaciones se realizan para refinar aún más y optimizar el rendimiento del anticuerpo. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente todos al menos uno, y típicamente dos, dominios variables, en donde todas o sustancialmente todas las regiones CDR corresponden a las de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las regiones FR son las de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado también comprenderá óptimamente al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), típicamente la de una inmunoglobulina humana. Para más detalles, ver Jones, et al., *Nature*, 321: 522-525, 1986; Reichmann, et al., *Nature*, 332: 323-329, 1988; Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2: 593-596, 1992. El anticuerpo humanizado incluye un anticuerpo Primatized™ en donde la región de unión al antígeno del anticuerpo se deriva de un anticuerpo producido por inmunización de monos macacos con el antígeno de interés.

Se pueden usar varios inmunógenos que comprenden porciones de los fragmentos descritos en el presente documento para producir anticuerpos específicamente reactivos con los fragmentos. Por ejemplo, un fragmento de la presente invención se puede aislar usando técnicas conocidas en el arte. La proteína recombinante puede expresarse en células eucarióticas o procariontas como se describió anteriormente, y purificarse como se describe en general anteriormente. La proteína recombinante es el inmunógeno preferido para la producción de anticuerpos monoclonales o policlonales. Alternativamente, un péptido sintético derivado de las secuencias descritas aquí y conjugado con una proteína vehículo puede usarse como un inmunógeno. La proteína de origen natural también puede usarse en forma pura o impura. El producto luego se inyecta en un animal capaz de producir anticuerpos. Se pueden generar anticuerpos monoclonales o policlonales para uso posterior en inmunoensayos para medir la proteína.

5 Los expertos en la técnica conocen métodos de producción de anticuerpos policlonales. Se inmuniza una cepa endogámica de ratones (por ejemplo, ratones BALB/C) o conejos con la proteína usando un adyuvante estándar, tal como adyuvante de Freund, y un protocolo de inmunización estándar. La respuesta inmune del animal a la preparación de inmunógeno se controla tomando muestras de sangre y determinando el título de reactividad a las subunidades beta. Cuando se obtienen títulos apropiadamente altos de anticuerpo para el inmunógeno, se recoge sangre del animal y se preparan antisueros. Se puede realizar un fraccionamiento adicional del antisuero para enriquecer los anticuerpos reactivos con la proteína si se desea (véase, Harlow and Lane, supra).

10 En una realización adicional, se pueden aislar anticuerpos o fragmentos de anticuerpos a partir de bibliotecas de fagos de anticuerpos generadas usando las técnicas descritas en McCafferty, et al., Nature, 348: 552-554, 1990; Clackson, et al., Nature, 352: 624-628, 1991; Marks, et al., J. Mol. Biol., 222: 581-597, 1991, describen el aislamiento de anticuerpos murinos y humanos, respectivamente, usando bibliotecas de fagos. Publicaciones posteriores describen la producción de anticuerpos humanos de alta afinidad (rango nM) por mezcla de cadenas (Mark, et al., Bio/Technology, 10: 779-783, 1992), así como infección combinatoria y recombinación *in vivo* como una estrategia para construir bibliotecas de fagos muy grandes (Waterhouse, et al., Nuc. Acids. Res., 21: 2265-2266, 1993). Por lo tanto, estas técnicas son alternativas viables a las técnicas tradicionales de hibridoma de anticuerpos monoclonales para el aislamiento de anticuerpos monoclonales.

15 En ciertas realizaciones, los anticuerpos se seleccionan para distinguir entre un fragmento de receptor de adiponectina C-terminal y otro, es decir, se seleccionan los anticuerpos que se unen específicamente a una forma, pero no a otra, en las mismas condiciones de ensayo.

20 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un anticuerpo que se une específicamente a un epítipo de un fragmento de receptor de adiponectina que tiene SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6.

La afección es diabetes (que incluye diabetes tipo I, diabetes tipo II y diabetes gestacional).

Por consiguiente, la presente invención se dirige, en parte, a un método como se reivindica en la reivindicación 1.

25 Además, se describen métodos para tratar la actividad anormal de los adipocitos en un paciente que los necesita, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

30 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

35 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

40 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

45 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

50 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;



un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

5 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

10 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

15 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

un dímero de dicho primer homodímero;

un dímero de dicho segundo homodímero;

20 un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho tercer homodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;

un dímero de dicho tercer heterodímero;

un dímero de dicho cuarto heterodímero;

25 un dímero de dicho quinto heterodímero; y

un dímero de dicho sexto heterodímero.

Además, se describen métodos para tratar la resistencia a la insulina en un paciente que los necesita, que comprende la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

30 en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

35 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

40 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

45 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 5 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 10 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 15 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 25 un dímero de dicho primer heterodímero;  
un dímero de dicho primer homodímero;  
un dímero de dicho segundo homodímero;  
un dímero de dicho segundo heterodímero;  
un dímero de dicho tercer homodímero;
- 30 un dímero de dicho cuarto homodímero;  
un dímero de dicho tercer heterodímero;  
un dímero de dicho cuarto heterodímero;  
un dímero de dicho quinto heterodímero; y  
un dímero de dicho sexto heterodímero.
- 35 Además, se describen métodos para tratar el síndrome metabólico en un paciente que lo necesita; que comprende el paso de:  
administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:  
un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;
- 40 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 45 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 5 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 10 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 15 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 25 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 30 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un dímero de dicho primer heterodímero;
- un dímero de dicho primer homodímero;
- 35 un dímero de dicho segundo homodímero;
- un dímero de dicho segundo heterodímero;
- un dímero de dicho tercer homodímero;
- un dímero de dicho cuarto homodímero;
- un dímero de dicho tercer heterodímero;
- 40 un dímero de dicho cuarto heterodímero;
- un dímero de dicho quinto heterodímero; y
- un dímero de dicho sexto heterodímero.
- En ciertas realizaciones de la invención, el paciente sufre de diabetes tipo I o tipo II. En otras realizaciones de la invención, el paciente sufre diabetes gestacional.
- 45 Además, se describen métodos para inhibir la enzima de degradación de la insulina (IDE) en un paciente, que comprenden la etapa de:
- administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:



un dímero de dicho sexto heterodímero.

Además, se describen métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprenden el paso de: administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;
  - un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 10 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
  - 15 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
  - 20 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
  - 25 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
  - un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
  - 30 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
  - 35 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
  - 40 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
  - 45 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 50 un dímero de dicho primer heterodímero;
  - un dímero de dicho primer homodímero;
  - un dímero de dicho segundo homodímero;
  - un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;  
 un dímero de dicho tercer heterodímero;  
 un dímero de dicho cuarto heterodímero;  
 un dímero de dicho quinto heterodímero; y

5 un dímero de dicho sexto heterodímero.

Además, se describen métodos para tratar la enfermedad cardiovascular asociados con los niveles de adiponectina en un paciente, que comprenden el paso de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
 en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

10 un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

15 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

20 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

25 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

30 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

35 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

40 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

45 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

50 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- un dímero de dicho primer heterodímero;
- un dímero de dicho primer homodímero;
- un dímero de dicho segundo homodímero;
- un dímero de dicho segundo heterodímero;
- 5 un dímero de dicho tercer homodímero;
- un dímero de dicho cuarto homodímero;
- un dímero de dicho tercer heterodímero;
- un dímero de dicho cuarto heterodímero;
- un dímero de dicho quinto heterodímero; y
- 10 un dímero de dicho sexto heterodímero.

Además, se describen métodos para inhibir la enzima ADAM-17 en un paciente, que comprende la etapa de:  
administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

- 15 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 25 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 30 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 35 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 40 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 45 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda

unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

5 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

un dímero de dicho primer homodímero;

un dímero de dicho segundo homodímero;

10 un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho tercer homodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;

un dímero de dicho tercer heterodímero;

un dímero de dicho cuarto heterodímero;

15 un dímero de dicho quinto heterodímero; y

un dímero de dicho sexto heterodímero.

20 Por lo tanto, los péptidos de la invención son útiles como una terapia anti-TNF alfa y como una terapia anti-HER2 neu. La terapia anti-TNF alfa es importante para tratar la inflamación y las enfermedades autoinmunes, como el lupus, la artritis reumatoide y la diabetes tipo 1. La terapia anti-HER2 neu es importante para afectar el crecimiento tumoral, especialmente en el cáncer de mama.

Además, se describen métodos para tratar una afección asociada con TNF-alfa en un paciente, que comprende la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

25 un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

30 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

35 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

40 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

45 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda



- unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 5 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 10 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 15 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un dímero de dicho primer heterodímero;
- 20 un dímero de dicho primer homodímero;
- un dímero de dicho segundo homodímero;
- un dímero de dicho segundo heterodímero;
- un dímero de dicho tercer homodímero;
- un dímero de dicho cuarto homodímero;
- 25 un dímero de dicho tercer heterodímero;
- un dímero de dicho cuarto heterodímero;
- un dímero de dicho quinto heterodímero; y
- un dímero de dicho sexto heterodímero.
- 30 Además, se describen métodos para tratar una afección asociada con HER2 neu en un paciente, que comprende el paso de:
- administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:
- un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;
- 35 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 40 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 45 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha

segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

5 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

10 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

15 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

20 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

25 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

un dímero de dicho primer homodímero;

un dímero de dicho segundo homodímero;

30 un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho tercer homodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;

un dímero de dicho tercer heterodímero;

un dímero de dicho cuarto heterodímero;

35 un dímero de dicho quinto heterodímero; y

un dímero de dicho sexto heterodímero.

Además, se describen métodos para inhibir una proteasa en un paciente, que comprenden:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

40 un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1;

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

45 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda

- unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 5 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 10 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 15 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 25 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 30 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 35 un dímero de dicho primer heterodímero;  
 un dímero de dicho primer homodímero;  
 un dímero de dicho segundo homodímero;  
 un dímero de dicho segundo heterodímero;  
 un dímero de dicho tercer homodímero;
- 40 un dímero de dicho cuarto homodímero;  
 un dímero de dicho tercer heterodímero;  
 un dímero de dicho cuarto heterodímero;  
 un dímero de dicho quinto heterodímero; y  
 un dímero de dicho sexto heterodímero; y
- 45 en donde dicha proteasa es insulいたina/enzima de degradación de insulina (IDE), ADAM-17 peptidasa, omtin, aureolisina, falcilisina, pepsina A, pepsina B, catepsina D, catepsina E, catepsina G, catepsina H, catepsina L, acrocilindropepsina, peptidasa ácida (Cladosporium), rodroidulapepsina, grifolisina, fisarolisina, peptidasa K, subtilisina aprM, subtilisina BPN', alta proteasa alcalina, M-peptidasa sp. KSM-K16, subtilisina Carlsberg, meprinpeptidasa, estreptogrisina B, quimiotripsina C, peptidasa Ci, camelisis, deuterolisina, aminopeptidasa Ap1,  
 50 enzima convertidora de endotelina 1, neprilisin, leucolisina, presenilina, termopsina, retropepsina (virus de la leucemia

de células T humanas), virus de la inmunodeficiencia bovina retropepsina, candidapepsina SAP2, candidapepsina SAP3, candidapepsina SAP6, candiparapsina SAP1, o rizopuspepsina, con la condición de que dicha proteasa no sea IDE o ADAM-17 peptidasa cuando dicho péptido es un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1.

5 Además, se describen métodos para tratar la resistencia a la insulina en un paciente que los necesita, que comprende la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

10 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

15 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

20 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

25 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

30 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

35 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

40 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

45 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

50 un dímero de dicho primer heterodímero;

un dímero de dicho primer homodímero;

un dímero de dicho segundo homodímero;

un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho tercer homodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;

un dímero de dicho tercer heterodímero;

5 un dímero de dicho cuarto heterodímero;

un dímero de dicho quinto heterodímero; y

un dímero de dicho sexto heterodímero.

Además, se describen métodos para provocar la secreción de insulina en un paciente, que comprende el paso de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

15 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

20 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

25 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

30 un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

35 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

40 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

45 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda

unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

un dímero de dicho primer homodímero;

5 un dímero de dicho segundo homodímero;

un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho tercer homodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;

un dímero de dicho tercer heterodímero;

10 un dímero de dicho cuarto heterodímero;

un dímero de dicho quinto heterodímero; y

un dímero de dicho sexto heterodímero.

El paciente puede padecer diabetes, actividad anormal de los adipocitos, resistencia a la insulina o síndrome metabólico.

15 Además, se describen métodos para aumentar el nivel de insulina en un paciente, en donde dicho paciente no sufre diabetes, que comprende la etapa de:

administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

20 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

25 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

30 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

35 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un tercer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

40 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

45 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

5 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

10 un sexto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

un dímero de dicho primer homodímero;

15 un dímero de dicho segundo homodímero;

un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho tercer homodímero;

un dímero de dicho cuarto homodímero;

un dímero de dicho tercer heterodímero;

20 un dímero de dicho cuarto heterodímero;

un dímero de dicho quinto heterodímero; y

un dímero de dicho sexto heterodímero.

25 En ciertos casos, las formas monoméricas, homodiméricas y heterodiméricas de los fragmentos C-terminales de ADIPOR1 y ADIPOR2 útiles en los métodos, composiciones, formas de dosificación y kits de la invención no tienen la secuencia exacta como se describe en el presente documento, pero están presentes como una forma variante. Por ejemplo, las formas monoméricas, homodiméricas y heterodiméricas de los fragmentos C-terminales de ADIPOR1 y ADIPOR2 de la invención pueden sustituir al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, o incluso al menos aproximadamente 25% de sus aminoácidos sin tener una pérdida de función. Por consiguiente, al menos algunos de los aminoácidos en los péptidos de los heterodímeros se pueden sustituir con otros aminoácidos.

30 Se describe un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente 78% de identidad con la SEQ ID NO: 1, preferiblemente, el péptido monomérico tiene al menos aproximadamente 81% de identidad con SEQ ID NO: 1, más preferiblemente, el péptido monomérico tiene a al menos aproximadamente 84% de identidad con SEQ ID NO: 1, aún más preferiblemente, el péptido monomérico tiene al menos aproximadamente 87% de identidad con SEQ ID NO: 1, incluso más preferiblemente, el péptido monomérico tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 1, aún más preferiblemente, el péptido monomérico tiene al menos aproximadamente 93% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y aún más preferiblemente, el péptido monomérico tiene al menos aproximadamente 96% de identidad con la SEQ ID NO: 1.

40 Cuando el péptido es heterodímero de un CTF32, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 78% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 78% de identidad con SEQ ID NO: 2, preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 81% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 81% de identidad con SEQ ID NO: 2, más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 84% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 84% de identidad con SEQ ID NO: 2, aún más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 87% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 87% de identidad con la SEQ ID NO: 2, incluso más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 2, aún más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 93% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 93% de identidad con SEQ ID NO: 2, y aún más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 96% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 96% de identidad con SEQ ID NO: 2.

50 Cuando el péptido es homodímero de R1 CTF32, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 78% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 78% de identidad con SEQ





5 SEQ ID NO: 5, más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 5, aún más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 95% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 5, incluso más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente el 98% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 98 % de identidad con la SEQ ID NO: 5.

10 En ciertas realizaciones de la invención donde el péptido es un heterodímero de un R2 CTF25 y un R1 CTF32, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 80% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 80% de identidad con SEQ ID NO: 6, preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 85% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 85% de identidad con SEQ ID NO: 6, más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, aún más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 95% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 95% de identidad con SEQ ID NO: 6, incluso más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con SEQ ID NO: 1 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente el 98% de identidad con la SEQ ID NO: 6.

20 Cuando el péptido es un heterodímero de R1 CTF25 y R2 CTF32, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 80% de identidad con SEQ ID NO: 2 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 80% de identidad con SEQ ID NO: 5, preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 85% de identidad con SEQ ID NO: 2 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 85% de identidad con SEQ ID NO: 5, más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 2 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 5, aún más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 95% de identidad con SEQ ID NO: 2 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 95% de identidad con SEQ ID NO: 5, incluso más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con SEQ ID NO: 2 y la segunda unidad mero tiene a al menos aproximadamente el 98% de identidad con la SEQ ID NO: 5.

30 En ciertas realizaciones de la invención donde el péptido es heterodímero de un R2 CTF25 y un R2 CTF32, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 80% de identidad con SEQ ID NO: 2 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 80% de identidad con SEQ ID NO: 6, preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 85% de identidad con SEQ ID NO: 2 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 85% de identidad con SEQ ID NO: 6, más preferiblemente, la primera mero la unidad tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 2 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, aún más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 95% de identidad con SEQ ID NO: 2 y la segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 95% de identidad con SEQ ID NO: 6, incluso más preferiblemente, la primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con SEQ ID NO: 2 y la segunda unidad mero. tiene al menos aproximadamente el 98% de identidad con la SEQ ID NO: 6.

En ciertas realizaciones, los métodos están dirigidos a tratar pacientes que padecen diabetes.

40 En ciertas realizaciones de la invención, el péptido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía parenteral. En ciertas realizaciones preferidas, el péptido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra mediante inyección. En otras realizaciones preferidas, el péptido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por infusión. En aún otras realizaciones preferidas, el péptido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por inhalación.

45 En otra realización, la invención se refiere a composiciones como se reivindica en la reivindicación 6.

Además, se divulgan composiciones que comprenden:

un péptido purificado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un péptido monomérico que tiene al menos aproximadamente el 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2;

50 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

55 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda

- unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 5 un segundo homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 10 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 15 un cuarto homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 20 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 25 un cuarto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 30 un quinto heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente un 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;
- 35 un dímero de dicho primer heterodímero;  
un dímero de dicho primer homodímero;  
un dímero de dicho segundo homodímero;  
un dímero de dicho segundo heterodímero;  
un dímero de dicho tercer homodímero;
- 40 un dímero de dicho cuarto homodímero;  
un dímero de dicho tercer heterodímero;  
un dímero de dicho cuarto heterodímero;  
un dímero de dicho quinto heterodímero; y  
un dímero de dicho sexto heterodímero;
- 45 opcionalmente, al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En otras formas de realización más, la invención se dirige a formas de dosificación inyectables, que comprenden:  
La composición de la invención descrita aquí; y  
al menos un disolvente para dicho péptido.

En otras realizaciones, la invención se dirige a formas de dosificación inhalables, que comprenden:

la composición de la invención descrita aquí; y

al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración de dicho péptido mediante inhalación.

En otra realización, la invención se dirige a kits, que comprende:

5 instrucciones para administrar una forma de dosificación inyectable a un paciente;

un recipiente que comprende una composición de la invención descrita aquí;

un recipiente que comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable para dichas composiciones.

En otras realizaciones, la invención está dirigida a kits, que comprende:

instrucciones para administrar una forma de dosificación inhalable a un paciente;

10 un recipiente que comprende una composición de la invención descrita aquí;

un recipiente que comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable para dicha composición.

En ciertas realizaciones de la invención, la composición se liofiliza.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con su ruta de administración prevista, que preferiblemente es una ruta parenteral, especialmente intravenosa (mediante inyección o mediante infusión) o mediante inhalación. Las soluciones o suspensiones usadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijados, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético; reguladores, como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para ajustar la tonicidad, como el cloruro de sodio o la dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral se puede envasar en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EM™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina regulada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista facilidad de inyección. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, un poliol farmacéuticamente aceptable como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes, tales como manitol, sorbitol y cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de la composición inyectable puede realizarse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el ingrediente activo (es decir, el polipéptido) en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más e ingredientes deseados a partir de una solución previamente esterilizada del mismo.

Para la administración por inhalación, los péptidos se suministran en forma de aerosol desde un recipiente presurizado o dispensador que contiene un propelente adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono o un nebulizador.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de unidad de dosificación, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el paciente que se va a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del péptido calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de unidad de dosificación de la invención está dictada y depende directamente de las características únicas del compuesto activo

y del efecto terapéutico particular que debe lograrse, y las limitaciones inherentes en la técnica de composición de dicho compuesto activo para el tratamiento de los pacientes.

Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para la administración.

5 En ciertas realizaciones de la invención, las composiciones comprenden además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones preferidas, el vehículo farmacéuticamente aceptable es lactato de sodio. Otros vehículos farmacéuticos útiles en las soluciones y composiciones útiles en la práctica de la presente invención incluyen, pero sin limitación, proteínas, péptidos, aminoácidos, lípidos, polímeros e hidratos de carbono (por ejemplo, azúcares, incluyendo monosacáridos, di-, tri-, tetra- y oligosacáridos, azúcares derivados tales como alditoles, 10 ácidos aldónicos, azúcares esterificados y polisacáridos o polímeros de azúcar), que pueden estar presentes solos o en combinación. Portadores de proteína de ejemplo incluyen albúmina de suero tal como albúmina de suero humano (HSA), albúmina humana recombinante (rHA), gelatina y caseína. Los componentes representativos de aminoácidos/polipéptidos, que también pueden funcionar en una capacidad de regulación, incluyen alanina, glicina, arginina, betaína, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, prolina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina y aspartame. Los poliaminoácidos de los aminoácidos representativos tales como di-leucina y tri-leucina también son adecuados para uso con la presente invención. Los vehículos carbohidrato adecuados para usar en la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa y sorbosa; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa; polisacáridos, tales como rafinosa, melecitosa, maltodextrinas, dextranos y almidones; y alditoles, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol sorbitol 20 (glucitol) y mioinositol. Adicionalmente, las soluciones y composiciones útiles en la invención pueden incluir vehículos poliméricos tales como polivinilpirrolidonas, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, Ficolls (un azúcar polimérico), dextrano, dextratos (por ejemplo, ciclodextrinas, tales como 2-hidroxipropil-P-ciclodextrina, hidroxietilalmidón), polietilenglicoles, pectina, sales (por ejemplo, cloruro de sodio), antioxidantes, agentes antiestáticos, surfactantes (por ejemplo, polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80", lecitina, ácido oleico, 25 cloruro de benzalconio y ésteres de sorbitán), lípidos (por ejemplo, fosfolípidos, ácidos grasos), esteroides (por ejemplo, colesterol) y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA). Otros ejemplos de vehículos farmacéuticos y/o aditivos adecuados para uso en las soluciones y composiciones de la invención se enumeran en Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> ed., Williams & Williams, (2000), y en Physician's Desk Reference, 52<sup>a</sup> ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (1998).

30 En ciertas realizaciones de la invención, el disolvente farmacéuticamente aceptable para los péptidos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es agua, solución acuosa de cloruro de sodio, solución acuosa de cloruro de potasio, solución acuosa de cloruro de magnesio hexahidratado, solución acuosa de trihidrato de acetato de sodio, solución acuosa de gluconato de sodio, solución acuosa de hidróxido de sodio, solución acuosa de dextrosa, solución de lactato Ringer, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones de la invención, el disolvente farmacéuticamente aceptable para los péptidos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es alcohol acuoso, tal como, por ejemplo, etanol al 20%.

En ciertas realizaciones de la invención, la solución que comprende los péptidos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tiene un pH de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 5.5. La solución también puede incluir un regulador o un agente de ajuste del pH; típicamente, el regulador es una sal preparada a partir de un ácido o base orgánico. Reguladores representativos incluyen sales de ácidos orgánicos tales como sales de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético o ácido ftálico; Tris, clorhidrato de trometamina o reguladores de fosfato.

En ciertas realizaciones de la invención, los péptidos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o las composiciones que comprenden estos heterodímeros se liofilizan.

45 Las diversas formas de dosificación se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, (2000).

Además, las composiciones de la invención pueden comprender además un segundo ingrediente activo además de los péptidos de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable, que es útil para el tratamiento simultáneo o sinérgico de la diabetes, la actividad anormal de los adipocitos y la resistencia a la insulina. Estos compuestos, y sus composiciones, pueden incluir compuestos adicionales que se sabe que son útiles para el tratamiento de la diabetes, la actividad anormal de los adipocitos y la resistencia a la insulina. Compuestos adicionales adecuados incluyen sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, tiazolidindionas, inhibidores de DPP-4, inhibidores de alfa-glucosidasa, péptido similar al glucagón (GLP-1)/exendina-4, y combinaciones de los mismos.

55 Los péptidos de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable de la invención se pueden preparar de varias maneras bien conocidas por los expertos en la técnica. Los péptidos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden sintetizar, por ejemplo, mediante los métodos descritos a continuación, o variaciones de los mismos, como apreciará el experto en la técnica. Se contempla que todos los procesos descritos en asociación con la

presente invención se practiquen a cualquier escala, incluyendo miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramo o escala industrial comercial.

Los heterodímeros útiles en la invención pueden prepararse de forma recombinante o sintetizarse por métodos convencionales en fase líquida o en fase sólida, usando técnicas manuales o automáticas. Los métodos adecuados se describen en general, por ejemplo, en:

Atherton, E. and Sheppard, R.C., *Solid Phase peptide synthesis: a practical approach*. Oxford, England: IRL Press (1989);

Stewart, J.M. and Young, J.D., *Solid phase peptide synthesis*, 2nd edition, Rockford: Pierce Chemical Company, 91 (1984);

R. B. Merrifield, "Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide", *J. Am. Chem. Soc.* 85 (14): 2149-2154 (1963); and

L. A. Carpino "1-Hydroxy-7-azabenzotriazole. An efficient peptide coupling additive", *J. Am. Chem. Soc.* 115 (10): 4397-4398 (1993).

Adicionalmente, cualquier porción de la secuencia de aminoácidos de los péptidos puede alterarse durante la síntesis directa y/o combinarse usando métodos químicos con secuencias con otras proteínas para producir un péptido variante.

Preferiblemente, los péptidos se preparan por metodología convencional de síntesis de péptidos en fase sólida. Se pueden usar protocolos de síntesis estándar basados en química Fmoc. Después de la síntesis, los péptidos crudos se escinden del soporte sólido y se eliminan los grupos protectores de la cadena lateral. Los péptidos crudos pueden purificarse, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta resolución preparativa, tal como HPLC de fase reversa C18. El péptido purificado puede desalinizarse adicionalmente mediante HPLC y liofilizarse en forma seca. Preferiblemente, los péptidos se almacenan en contenedores sellados bajo nitrógeno.

Se contempla que todas las formas de los péptidos de la invención, incluyendo ácido libre, base libre, forma zwitteriónica, formas cristalinas isomórficas, todas las formas quirales, enantioméricas, racémicas, hidratos, solvatos, sales e hidratos de sales ácidas están dentro del alcance de la presente invención. El ácido libre y las sales de sodio, potasio y calcio son las formas preferidas.

Los péptidos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos, y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Por lo tanto, están previstas todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que esté específicamente indicada la estereoquímica o la forma isomérica. Es bien conocido en la técnica cómo preparar y aislar tales formas ópticamente activas. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas estándar que incluyen, pero no se limitan a, resolución de formas racémicas, cromatografía quiral, de fase reversa y quiral, formación de sal preferencial, recristalización y similares, o por síntesis quiral cualquiera de materiales de partida quirales o por síntesis deliberada de centros quirales objetivo.

Como se comprenderá fácilmente, los grupos funcionales presentes pueden contener grupos protectores durante el curso de la síntesis. Los grupos protectores son en sí mismos conocidos como grupos funcionales químicos que se pueden unir y eliminar selectivamente de funcionalidades, tales como grupos hidroxilo y grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para hacer que dicha funcionalidad sea inerte a las condiciones de reacción química a las que está expuesto el compuesto. Cualquiera de una variedad de grupos protectores se puede emplear con la presente invención. Grupos protectores preferidos incluyen el grupo benciloxicarbonilo y el grupo tert-butiloxicarbonilo. Otros grupos protectores preferidos que se pueden emplear de acuerdo con la presente invención pueden estar descritos en Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991.

Kits farmacéuticos útiles en, por ejemplo, el tratamiento de la diabetes, la actividad anormal de los adipocitos y la resistencia a la insulina, que comprenden una cantidad eficaz de péptidos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en uno o más envases estériles, también se encuentran en el ámbito de la presente invención. La esterilización del recipiente se puede llevar a cabo usando la metodología de esterilización convencional bien conocida por los expertos en la técnica. Los recipientes estériles de materiales pueden comprender recipientes separados, o uno o más recipientes de partes múltiples, como se ejemplifica por el contenedor de dos partes UNIVIAL™ (disponible en Abbott Labs, Chicago, Illinois), según se desee. Dichos kits pueden incluir adicionalmente, si se desea, uno o más de diversos componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, viales adicionales para mezclar los componentes, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Las instrucciones, ya sea como inserciones o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes que se administrarán, las pautas para la administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

La presente invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos, en donde todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario.

**Ejemplos**

**Ejemplo 1: Síntesis de péptidos monoméricos y péptidos diméricos**

5 Los péptidos monoméricos (R1 CTF32, R2 CTF32, R1 CTF 30, R1 CTF25, R2 CTF 25, R1 CTF18, R2 CTF18, R1 CTF9, R2 CTF9), péptidos homodiméricos (R1 CTF32 R1 CTF32, R2 CTF32 R2 CTF32, R1 CTF25 R1 CTF25, R2 CTF25 R2 CTF25) y péptidos heterodiméricos (R1 CTF32 R2 CTF32, R1 CTF25 R2 CTF25) se sintetizaron usando la metodología convencional de síntesis de péptidos en fase sólida:

Unidades monoméricas de péptidos

10 SEQ ID NO:1 (ECM32; R1 CTF32):

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

SEQ ID NO:2 (R2 CTF32):

VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

SEQ ID NO:11 (R1 CTF30):

15 HVLVVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCT

SEQ ID NO:12 (R2 CTF30):

HIFVVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCS

SEQ ID NO:5 (R1 CTF25):

HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

20 SEQ ID NO:6 (R2 CTF25):

HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

SEQ ID NO:7 (R1 CTF18):

LQEFRYGLEGGCTDDTLL

SEQ ID NO:8 (R2 CTF18):

25 LQEFRFMIGGGCSEEDAL

SEQ ID NO:9 (R1 CTF9):

GGCTDDTLL

SEQ ID NO:10 (R2 CTF9):

GGCSEEDAL

30 Péptidos homodiméricos

(las unidades monoméricas se unen a través de un enlace disulfuro entre la cisteína en la primera unidad mero y la cisteína en la segunda unidad mero)

SEQ ID NO:1 enlazada a SEQ ID NO:1 (R1 CTF32 R1 CTF32):

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

|

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

35 SEQ ID NO:2 enlazada a SEQ ID NO:2 (R2 CTF32 R2 CTF32):

VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

SEQ ID NO:5 enlazada a SEQ ID NO:5 (R1 CTF25 R1 CTF25):

HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

SEQ ID NO:6 enlazada a SEQ ID NO:6 (R2 CTF25 R2 CTF25):

HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

5 HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

Péptidos heterodiméricos

(las unidades monoméricas se unen a través de un enlace disulfuro entre la cisteína en la primera unidad mero y la cisteína en la segunda unidad mero)

SEQ ID NO:1 enlazada a SEQ ID NO:2 (R1 CTF32 R1 CTF32):

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

10 VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

SEQ ID NO:5 enlazada a SEQ ID NO:6 (R1 CTF25 R2 CTF25):

HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

SEQ ID NO:1 enlazada a SEQ ID NO:5 (R1 CTF32 R1 CTF25):

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

15 SEQ ID NO:1 enlazada a SEQ ID NO:6 (R1 CTF32 R2 CTF25):

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

SEQ ID NO:2 enlazada a SEQ ID NO:5 (R2 CTF32 R1 CTF25):

VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

SEQ ID NO:2 enlazada a SEQ ID NO:6 (R2 CTF32 R2 CTF25):

VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

|  
HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

- Se usaron protocolos de síntesis estándar basados en química Fmoc para preparar los péptidos monoméricos, que a su vez se usan para preparar los péptidos diméricos. Después de la síntesis, los péptidos crudos se escindieron del soporte sólido y se eliminaron los grupos protectores de la cadena lateral. Los péptidos crudos se purificaron mediante HPLC de fase reversa C18 usando el instrumento Varian SD-2. Los péptidos se eluyeron con un gradiente de Regulador B durante 30 minutos (Regulador A: fase acuosa con TFA al 0.1%, pH 2.5 y Regulador B: acetonitrilo, rata de flujo de 600 ml/min y detección a 230 nm). El péptido purificado se desaló adicionalmente por HPLC y se liofilizó en forma seca. Los péptidos se caracterizaron por análisis HPLC analítico y análisis de espectrometría de masas, y luego se envasaron en viales sellados llenos de nitrógeno.
- Para formar los péptidos homodiméricos o heterodiméricos, se forma primero el péptido monomérico apropiado y luego los grupos tiol de las unidades de cisteína en cada péptido monomérico se oxidan para formar un enlace disulfuro.
- Si hay más de una cisteína en una unidad mero, todas las cisteínas se pueden oxidar para formar productos termodinámicamente estables mezclando con un reactivo oxidativo adecuado en un proceso discontinuo. Alternativamente, si hay más de una cisteína en una unidad mero, el par deseado de cisteínas (una de la primera unidad mero y la otra de la segunda unidad mero) se forma selectivamente a la vez mientras que otras cisteínas aún están protegidas. Los reactivos oxidantes adecuados para convertir los dos tioles en un enlace disulfuro incluyen, pero sin limitación, oxígeno (aire), dimetilsulfóxido, glutatión oxidado, ferricianuro de potasio, trifluoroacetato de talio (III). Se puede usar  $\text{trans-[Pt(en)}_2\text{Cl}_2\text{]}^{2+}$  para la formación cuantitativa de enlaces disulfuro intramoleculares en péptidos [J. Am. Chem. Soc., (2001), 122, 6809-6815].
- Los dímeros de los dímeros se forman a través de una reacción de asociación (enlace de hidrógeno) entre las diversas unidades mero de los dímeros. Por ejemplo, para un dímero de un heterodímero, existe una asociación entre el mero R1 CTF y el mero R2 CTF que mantiene los dos dímeros en una orientación de unión preferida. La reacción de asociación se produce de forma natural en el plasma en condiciones de pH fisiológicas. Los dímeros de los dímeros se pueden formar ajustando el pH de la solución a las condiciones fisiológicas del pH de la sangre, es decir, a aproximadamente pH 7.4.

### Ejemplo 2: Prueba de heterodímero

- La presencia del heterodímero R1 CTF32 R2 CTF32 (SEQ ID NO: 1 unido a SEQ ID NO: 2) en muestras clínicas se determinó usando pruebas ELISA con anticuerpos específicos para R1 CTF32 (SEQ ID NO: 1) o R2 CTF32 (SEQ ID NO: 2). Las placas de ELISA se recubrieron con anticuerpo monoclonal para R1 CTF25 (SEQ ID NO: 5). Este anticuerpo monoclonal no captura el R2 CTF32 (SEQ ID NO: 2). El enlace del analito se detectó con un segundo anticuerpo policlonal. Este experimento fue hecho dos veces; una vez con un anticuerpo policlonal que detectó R1 CTF32 (SEQ ID NO: 1) y otra vez con un anticuerpo policlonal que detectó R2 CTF32 (SEQ ID NO: 2). Ninguno de los anticuerpos reaccionó de forma cruzada con el otro fragmento del receptor.

### Ejemplo 3: inhibición de enzimas

- La inhibición de la enzima de degradación de insulina (IDE) es una función biológica de CTF. La inhibición reduce la degradación de la insulina en el hígado y otros tejidos y por lo tanto aumenta los niveles de insulina en la sangre. Las enzimas para la escisión de los dímeros también son posibles dianas terapéuticas. Cada uno de los péptidos sintetizados en el Ejemplo 1 se ensayó en cuanto a su efecto sobre la escisión y las enzimas diana (ADAM-17 e IDE a un nivel de 400 ng/ml). Los resultados se muestran en la TABLA 2 a continuación:

Tabla 2

| Unidades | Descripción | Inhibición de ADAM-17 (observada) | Inhibición de IDE (90% de inhibición con...) |
|----------|-------------|-----------------------------------|--|
| Monómero | R1 CTF30    | Negativa                          | Negativa                                     |
| Monómero | R1 CTF32    | Positiva                          | 50.0 µg/ml                                   |
| Monómero | R1 CTF25    | Negativa                          | 12.4 µg/ml                                   |
| Monómero | R1 CTF17    | Negativa                          | negativa                                     |



| Unidades     | Descripción       | Inhibición de ADAM-17 (observada) | Inhibición de IDE (90% de inhibición con...) |
|--------------|-------------------|-----------------------------------|--|
| Monómero     | R1 CTF9           | Negativa                          | negativa                                     |
| Monómero     | R2 CTF32          | Positiva                          | 40.0 µg/ml                                   |
| Monómero     | R2 CTF25          | Negativa                          | 9.0 µg/ml                                    |
| Monómero     | R2 CTF9           | Negativa                          | Negativa                                     |
| Homodímero   | R1 CTF32 R1 CTF32 | Positiva                          | 22.5 µg/ml                                   |
| Homodímero   | R2 CTF32 R2 CTF32 | Positiva                          | 19.0 µg/ml                                   |
| Heterodímero | R1 CTF32 R2 CTF32 | Positivo                          | 1.2 µg/ml                                    |
| Heterodímero | R1 CTF25 R2 CTF25 | Negativa                          | 0.6 µg/ml                                    |

5 Los datos en la TABLA 2 muestran que los homodímeros y heterodímeros de CTF inhiben ADAM-17 e inhiben IDE. Los datos muestran además que el heterodímero (R1 CTF32 R2 CTF32) era más activo que los homodímeros correspondientes (R1 CTF32 R1 CTF32 y R2 CTF32 R2 CTF32). Esto es inesperado porque la homología entre R1 CTF32 y R2 CTF32 es muy alta y no se observaron grandes diferencias de reactividad entre R1 CTF32 y R2 CTF32), con los datos del efecto de la actividad IDE y la actividad TACE para R2 CTF32 mostrados en la Figura 1 y Figura 2.

**Ejemplo 4: Prueba de pacientes diabéticos**

10 El ensayo para R1 CTF32 (SEQ ID NO: 1) usando el anticuerpo monoclonal R1 CTF 32 y el anticuerpo policlonal R1 CTF32 descrito en el Ejemplo 2 se usó para determinar los niveles en plasma de R1 en pacientes diabéticos y normales. Este ensayo detecta cualquier forma de formas R1 ya sea monomérica, dimérica o unida. Los resultados se muestran en la Figura 3.

15 El ensayo para R1 CTF32 R2 CTF32 (SEQ ID NO: 1 unido a SEQ ID NO: 2) usando el anticuerpo monoclonal R1 CTF 32 y el anticuerpo policlonal R2 CTF32 descrito en el Ejemplo 2 se usó para determinar los niveles en plasma de R1 heterodimérico CTF32 R2 CTF32 en pacientes diabéticos y normales. Este ensayo no detecta la forma monomérica y solo detectaría la forma heterodimérica. El filtrado de las muestras para eliminar otras proteínas que se unen al heterodímero R1 CTF32 R2 CTF32 no tuvo impacto en los resultados. Los resultados se muestran en la Figura 4.

20 Cuando los intervalos se usan aquí para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de realizaciones específicas de intervalos en ellas.

20 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Pugia, Michael Ma, Rui

<120> FORMAS MONOMÉRICAS Y DIMÉRICAS DE FRAGMENTOS DE RECEPTORES DE ADIPONECTINA Y MÉTODOS DE USO

<130> 200906490

25 <150> 61/171,979

<151> 2009-04-23

<160> 14

ES 2 693 165 T3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 1

Val Val Ala Ala Ala Phe Val His Phe Tyr Gly Val Ser Asn Leu Gln  
1 5 10 15

Glu Phe Arg Tyr Gly Leu Glu Gly Gly Cys Thr Asp Asp Thr Leu Leu  
20 25 30

<210> 2

<211> 32

10 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 2

Val Val Ala Gly Ala Phe Val His Phe His Gly Val Ser Asn Leu Gln  
1 5 10 15

Glu Phe Arg Phe Met Ile Gly Gly Gly Cys Ser Glu Glu Asp Ala Leu  
20 25 30

<210> 3

15 <211> 2100

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 3

ggcgctgaag atcggggccg ctcggccgca ggccgcctcc agcgccgcgg gatgtagcgc 60

gggggaccgc ggccccagc agagcccgcc tgcccggctt gtctaccatc agagggatgat 120

ctctgcccc tggggctgag agaccccaac ctttcccaaa gctgaagctg cagggtattg 180

ES 2 693 165 T3

aggtaccagc cagatgtctt cccacaaagg atctgtggtg gcacagggga atggggctcc 240  
 tgccagtaac agggaagctg acacgggtgga actggctgaa ctgggacccc tgctagaaga 300  
 gaagggcaaa cgggtaatcg ccaaccacc caaagctgaa gaagagcaaa catgcccagt 360  
 gccccaggaa gaagaggagg aggtgcgggt actgacactt cccctgcaag cccaccacgc 420  
 catggagaag atggaagagt ttgtgtacaa ggtctgggag ggacgttggg gggatcatccc 480  
 atatgatgtg ctccctgact ggctaaagga caacgactat ctgctacatg gtcatagacc 540  
 tcccatgccc tcctttcggg cttgcttcaa gagcatcttc cgcattcata cagaaactgg 600  
 caacatctgg acccatctgc ttggtttctg gctgtttctc tttttgggaa tcttgaccat 660  
 gctcagacca aatatgtact tcatggcccc tctacaggag aagggtggtt ttgggatggt 720  
 ctttttgggt gcagtgtctt gcctcagctt ctctggctc tttcacaccg tctattgtca 780  
 tcagagaaa gtctctcgga ctttttcaa actggactat tcagggattg ctcttctaata 840  
 tatggggagc tttgtcccct ggctctatta ttccttctac tgctccccac agccacggct 900  
 catctacctc tccatcgtct gtgtcctggg catttctgcc atcattgtgg cgcagtggga 960  
 ccggtttgcc actcctaagc accggcagac aagagcaggc gtgttcctgg gacttggctt 1020  
 gagtggcgtc gtgccacca tgcactttac tatecgtgag ggctttgtca aggccaccac 1080  
 agtgggccag atgggctggt tcttctcat ggctgtgatg tacatcactg gagctggcct 1140  
 ttatgctgct cgaattcctg agcgttctt tcctggaaaa tttgacatat ggttccagtc 1200  
 tcatcagatt ttccatgtcc tgggtggtggc agcagccttt gtccacttct atggagtctc 1260  
 caaccttcag gaattccgtt acggcctaga aggcggctgt actgatgaca cccttctctg 1320  
 agccttccca cctgcgggggt ggaggaggaa ctcccaagt gcttttaaaa ataacttctt 1380  
 tgctgaagtg agaggaagag tctgagttgt ctgtttctag aagaaacctc ttagagaatt 1440  
 cagtaccaac caagcttcag cccactttca caccactgg gcaataaact ttccatttcc 1500  
 attctcctag ctggggatgg ggcatggtca aacttagcca tcccctctc agcaaggcat 1560  
 ctaccggccc ctcacagaga cagtactttg aaactcatgt tgagatttta ccctctctc 1620  
 caaccatttt gggaaaatta tggactggga ctcttcagaa attctgtctt ttcttctgga 1680  
 agaaaatgtc cctcccttac ccccatcctt aactttgtat cctggcttat aacaggccat 1740  
 ccatttttgt agcacacttt tcaaaaacaa ttatataccc tgggcccatc tttctagggc 1800  
 ctggatctgc ttatagagca ggaagaataa agccaccaac ttttacctag cccggctaata 1860  
 catggaagtg tgtccaggct tcaagtaact tgagttttaa tttttttttt ttcttggcag 1920  
 agtaatgtaa aatttaaagtg gggaaagata tttaatattt aataactaagc tttaaaaaga 1980  
 aacctgctat cattgctatg tatcttgatg caaagactat gatgttaata aaagaaagta 2040  
 cagaagagac ttggcattca aagatttcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

<210> 4

<211> 375

ES 2 693 165 T3

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 4

Met Ser Ser His Lys Gly Ser Val Val Ala Gln Gly Asn Gly Ala Pro  
1 5 10 15

Ala Ser Asn Arg Glu Ala Asp Thr Val Glu Leu Ala Glu Leu Gly Pro  
20 25 30

Leu Leu Glu Glu Lys Gly Lys Arg Val Ile Ala Asn Pro Pro Lys Ala  
35 40 45

Glu Glu Glu Gln Thr Cys Pro Val Pro Gln Glu Glu Glu Glu Val  
50 55 60

Arg Val Leu Thr Leu Pro Leu Gln Ala His His Ala Met Glu Lys Met  
65 70 75 80

Glu Glu Phe Val Tyr Lys Val Trp Glu Gly Arg Trp Arg Val Ile Pro  
85 90 95

Tyr Asp Val Leu Pro Asp Trp Leu Lys Asp Asn Asp Tyr Leu Leu His  
100 105 110

Gly His Arg Pro Pro Met Pro Ser Phe Arg Ala Cys Phe Lys Ser Ile  
115 120 125

Phe Arg Ile His Thr Glu Thr Gly Asn Ile Trp Thr His Leu Leu Gly  
130 135 140

Phe Val Leu Phe Leu Phe Leu Gly Ile Leu Thr Met Leu Arg Pro Asn  
145 150 155 160

Met Tyr Phe Met Ala Pro Leu Gln Glu Lys Val Val Phe Gly Met Phe  
165 170 175

Phe Leu Gly Ala Val Leu Cys Leu Ser Phe Ser Trp Leu Phe His Thr  
180 185 190

ES 2 693 165 T3

Val Tyr Cys His Ser Glu Lys Val Ser Arg Thr Phe Ser Lys Leu Asp  
 195 200 205

Tyr Ser Gly Ile Ala Leu Leu Ile Met Gly Ser Phe Val Pro Trp Leu  
 210 215 220

Tyr Tyr Ser Phe Tyr Cys Ser Pro Gln Pro Arg Leu Ile Tyr Leu Ser  
 225 230 235 240

Ile Val Cys Val Leu Gly Ile Ser Ala Ile Ile Val Ala Gln Trp Asp  
 245 250 255

Arg Phe Ala Thr Pro Lys His Arg Gln Thr Arg Ala Gly Val Phe Leu  
 260 265 270

Gly Leu Gly Leu Ser Gly Val Val Pro Thr Met His Phe Thr Ile Ala  
 275 280 285

Glu Gly Phe Val Lys Ala Thr Thr Val Gly Gln Met Gly Trp Phe Phe  
 290 295 300

Leu Met Ala Val Met Tyr Ile Thr Gly Ala Gly Leu Tyr Ala Ala Arg  
 305 310 315 320

Ile Pro Glu Arg Phe Phe Pro Gly Lys Phe Asp Ile Trp Phe Gln Ser  
 325 330 335

His Gln Ile Phe His Val Leu Val Val Ala Ala Ala Phe Val His Phe  
 340 345 350

Tyr Gly Val Ser Asn Leu Gln Glu Phe Arg Tyr Gly Leu Glu Gly Gly  
 355 360 365

Cys Thr Asp Asp Thr Leu Leu  
 370 375

<210> 5

<211> 25

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 5

His Phe Tyr Gly Val Ser Asn Leu Gln Glu Phe Arg Tyr Gly Leu Glu  
1 5 10 15

Gly Gly Cys Thr Asp Asp Thr Leu Leu  
20 25

<210> 6

<211> 25

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 6

His Phe His Gly Val Ser Asn Leu Gln Glu Phe Arg Phe Met Ile Gly  
1 5 10 15

10 Gly Gly Cys Ser Glu Glu Asp Ala Leu  
20 25

<210> 7

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Constructo sintético

<400> 7

Leu Gln Glu Phe Arg Tyr Gly Leu Glu Gly Gly Cys Thr Asp Asp Thr  
1 5 10 15

Leu Leu

<210> 8

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

25 <400> 8

Leu Gln Glu Phe Arg Phe Met Ile Gly Gly Gly Cys Ser Glu Glu Asp  
1 5 10 15

Ala Leu

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Constructo sintético

<400> 9

**Gly Gly Cys Thr Asp Asp Thr Leu Leu**  
**1 5**

<210> 10

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 10

**Gly Gly Cys Ser Glu Glu Asp Ala Leu**  
**1 5**

15 <210> 11

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Constructo sintético

<400> 11

**His Val Leu Val Val Ala Ala Ala Phe Val His Phe Tyr Gly Val Ser**  
**1 5 10 15**

**Asn Leu Gln Glu Phe Arg Tyr Gly Leu Glu Gly Gly Cys Thr**  
**20 25 30**

<210> 12

25 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

30 <400> 12

**His Ile Phe Val Val Ala Gly Ala Phe Val His Phe His Gly Val Ser**  
**1 5 10 15**

Asn Leu Gln Glu Phe Arg Phe Met Ile Gly Gly Gly Cys Ser  
                                  20                                  25                                  30

<210> 13

<211> 34

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<400> 13

His Phe His Gly Val Ser Asn Leu Gln Glu Phe Arg Phe Met Ile Gly  
1                                  5                                  10                                  15

Gly Gly Cys Ser Glu Glu Asp Ala His Val Leu Val Val Ala Ala Ala  
                                  20                                  25                                  30

Phe Val

10 <210> 14

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Constructo sintético

<400> 14

His Phe Tyr Gly Val Ser Asn Leu Gln Glu Phe Arg Tyr Gly Leu Glu  
1                                  5                                  10                                  15

Gly Gly Cys Thr Asp Asp Thr Leu His Ile Phe Val Val Ala Gly Ala  
                                  20                                  25                                  30

Phe Val



**REIVINDICACIONES**

1. Un método para determinar la progresión, el inicio o la eficacia del tratamiento de la diabetes caracterizado por un desequilibrio de adipocitos en un paciente, que comprende:

determinar un nivel de un péptido en una muestra de fluido biológico obtenida de dicho paciente;

5 en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 5 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

10 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

15 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

20 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 2 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

un dímero de dicho primer homodímero;

un dímero de dicho segundo heterodímero;

25 un dímero de dicho tercer heterodímero;

y

correlacionar el nivel de dicho péptido seleccionado con dicha progresión de aparición de o eficacia del tratamiento de diabetes.

2. Un método como se reivindica en la reivindicación 1, en donde:

30 dicha primera unidad mero de dicho primer heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y dicha segunda unidad mero de dicho primer heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6;

35 dicha primera unidad mero de dicho primer homodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y dicha segunda unidad mero de dicho primer homodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6;

dicha primera unidad mero de dicho segundo heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y dicha segunda unidad mero de dicho segundo heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6;

40 dicha primera unidad mero de dicho tercer heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y dicha segunda unidad mero de dicho tercer heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6.

3. Un método como se reivindica en la reivindicación 1, en donde:

45 dicha primera unidad mero de dicho primer heterodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y dicha segunda unidad mero de dicho primer heterodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con SEQ ID NO: 6;

dicha primera unidad mero de dicho primer homodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y dicha segunda unidad mero de dicho primer homodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con SEQ ID NO: 6;

dicha primera unidad mero de dicho segundo heterodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y dicha segunda unidad mero de dicho segundo heterodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con SEQ ID NO: 6;

5 dicha primera unidad mero de dicho tercer heterodímero tiene al menos aproximadamente un 98% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y dicha segunda unidad mero de dicho tercer heterodímero tiene al menos aproximadamente un 98% de identidad con la SEQ ID NO: 6.

4. El método de la reivindicación 1, 2 o 3

en donde dicho nivel de péptido se determina usando un inmunoensayo.

5. El método de la reivindicación 1, 2 o 3,

10 en donde dicha diabetes es diabetes tipo I, diabetes tipo II o diabetes gestacional.

6. Una composición, que comprende:

un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

15 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 5 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

20 un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y

25 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 2 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

30 un dímero de dicho primer homodímero;

un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho tercer heterodímero;

y

al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 7. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 6, en donde:

dicha primera unidad mero de dicho primer heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y dicha segunda unidad mero de dicho primer heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6;

40 dicha primera unidad mero de dicho primer homodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y dicha segunda unidad mero de dicho primer homodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6;

dicha primera unidad mero de dicho segundo heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y dicha segunda unidad mero de dicho segundo heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6;

45 dicha primera unidad mero de dicho tercer heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 2. y dicha segunda unidad mero de dicho tercer heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6.

8. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 6, en donde:

dicha primera unidad mero de dicho primer heterodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y dicha segunda unidad mero de dicho primer heterodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con SEQ ID NO: 6;

5 dicha primera unidad mero de dicho primer homodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y dicha segunda unidad mero de dicho primer homodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con SEQ ID NO: 6;

10 dicha primera unidad mero de dicho segundo heterodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y dicha segunda unidad mero de dicho segundo heterodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con SEQ ID NO: 6;

dicha primera unidad mero de dicho tercer heterodímero tiene al menos aproximadamente un 98% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y dicha segunda unidad mero de dicho tercer heterodímero tiene al menos aproximadamente un 98% de identidad con la SEQ ID NO: 6.

9. La composición de las reivindicaciones 6, 7 u 8

15 en donde dicha composición está liofilizada.

10. La composición de las reivindicaciones 6, 7 u 8

en donde dicho péptido está purificado y dicho al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable es opcional.

11. La composición de la reivindicación 10,

En donde dicha composición está liofilizada.

20 12. Una forma de dosificación inyectable, que comprende:

dicha composición de la reivindicación 6; y

al menos un disolvente para dicho péptido.

13. La forma de dosificación inyectable de la reivindicación 12,

en donde dicho disolvente es una solución salina isotónica.

25 14. Una forma de dosificación inhalable, que comprende:

dicha composición de la reivindicación 6; y

al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración de dicho péptido mediante inhalación.

15. Un kit, que comprende:

instrucciones para administrar una forma de dosificación inyectable a un paciente;

30 un recipiente que comprende dicha composición de la reivindicación 6; y

un recipiente que comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable para dicha composición de la reivindicación 7.

16. Un kit, que comprende:

instrucciones para administrar una forma de dosificación inhalable a un paciente;

35 un recipiente que comprende dicha composición de la reivindicación 6; y

un recipiente que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable para dicha composición de la reivindicación 6.

17. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la diabetes en un paciente, comprendiendo dicha composición un péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho péptido comprende:

40 un primer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 5 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un primer homodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6 y donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- 5 un segundo heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

- 10 un tercer heterodímero que comprende una primera unidad mero y una segunda unidad mero, en donde dicha primera unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 2 y en donde dicha segunda unidad mero tiene al menos aproximadamente 90% de identidad con SEQ ID NO: 6, y en donde dicha primera unidad mero y dicha segunda unidad mero se unen a través de un enlace disulfuro;

un dímero de dicho primer heterodímero;

un dímero de dicho primer homodímero;

- 15 un dímero de dicho segundo heterodímero;

un dímero de dicho tercer heterodímero.

18. La composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 17, en donde dicha diabetes es diabetes tipo I, diabetes tipo II o diabetes gestacional.

19. Una composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 17 o 18, en donde:

- 20 dicha primera unidad mero de dicho primer heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y dicha segunda unidad mero de dicho primer heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6;

- 25 dicha primera unidad mero de dicho primer homodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y dicha segunda unidad mero de dicho primer homodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6;

dicha primera unidad mero de dicho segundo heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y dicha segunda unidad mero de dicho segundo heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6;

- 30 dicha primera unidad mero de dicho tercer heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y dicha segunda unidad mero de dicho tercer heterodímero tiene al menos aproximadamente el 95% de identidad con la SEQ ID NO: 6.

20. Una composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 17 o 18, en donde:

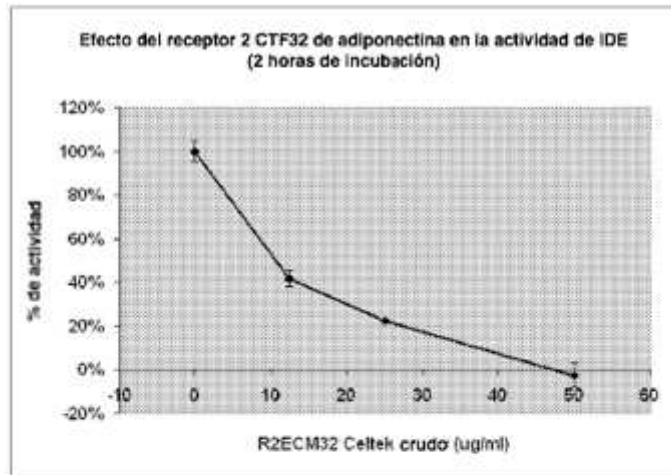
- 35 dicha primera unidad mero de dicho primer heterodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y dicha segunda unidad mero de dicho primer heterodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con SEQ ID NO: 6;

dicha primera unidad mero de dicho primer homodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con la SEQ ID NO: 6 y dicha segunda unidad mero de dicho primer homodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con SEQ ID NO: 6;

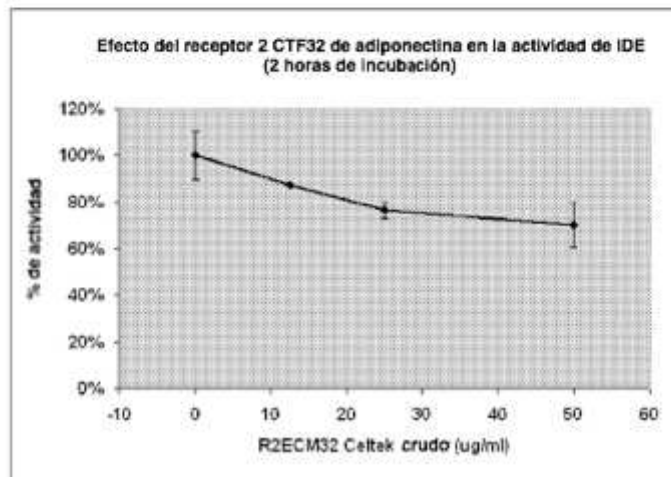
- 40 dicha primera unidad mero de dicho segundo heterodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con la SEQ ID NO: 1 y dicha segunda unidad mero de dicho segundo heterodímero tiene al menos aproximadamente 98% de identidad con SEQ ID NO: 6;

dicha primera unidad mero de dicho tercer heterodímero tiene al menos aproximadamente un 98% de identidad con la SEQ ID NO: 2 y dicha segunda unidad mero de dicho tercer heterodímero tiene al menos aproximadamente un 98% de identidad con la SEQ ID NO: 6.

**FIGURA 1**

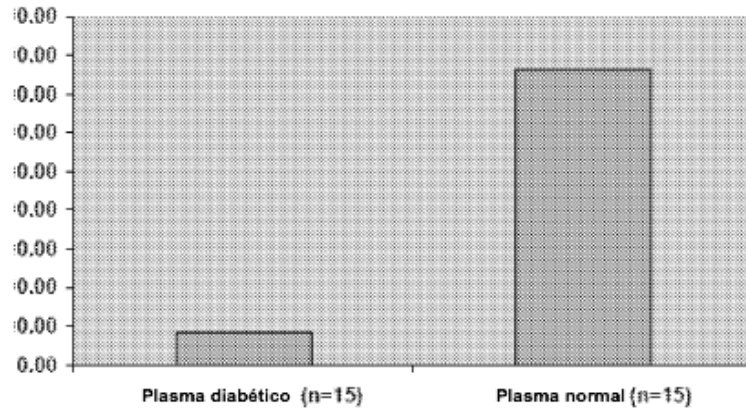


**FIGURA 2**



### FIGURA 3

Ensayo mAb ADIPOR1 para plasma diabético y normal



### FIGURA 4

Dímero R1-R2 en cribado de plasma

