

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 970**

51 Int. Cl.:

A61K 38/04 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

C07K 14/575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2014 PCT/DK2014/050086**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO14166497**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2014 E 14722535 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2983690**

54 Título: **Péptidos derivados de neuropéptidos Y**

30 Prioridad:

10.04.2013 DK 201370193

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

07.11.2019

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF COPENHAGEN (50.0%)
Nørregade 10
1165 Copenhagen K, DK y
NÆSTVED HOSPITAL (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WOLDBYE, DAVID PAUL DRUCKER;
GØTZSCHE, CASPER RENE;
KLEMP, KRISTIAN;
BEREZIN, VLADIMIR y
BOCK, ELISABETH**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 729 970 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Péptidos derivados de neuropéptidos Y

5 Campo técnico

La presente descripción proporciona fragmentos de péptidos derivados de neuropéptido Y (NPY) y su uso para tratar enfermedades y trastornos del ojo y del sistema nervioso central.

10 Antecedentes

El neuropéptido Y (NPY) es un polipéptido de 36 aminoácidos de largo (NPY1-36; SEQ ID NO: 22) ampliamente distribuido en el sistema nervioso central y periférico de los mamíferos. El NPY es el neuropéptido más abundante en el cerebro y se sabe que induce la vasoconstricción, inhibe la liberación de noradrenalina a nivel pre-sináptico y regula diversas funciones, como la presión arterial, el estrés, el dolor, la secreción hormonal, la reproducción, el ritmo circadiano y la ingesta de alimentos. El NPY ha estado implicado en trastornos de la alimentación, epilepsia, hipertensión, trastornos del dolor, depresión y ansiedad.

Se sabe que el NPY se une y estimula los receptores que pertenecen a la familia de GPCR, también conocidos como receptores transmembrana de siete dominios (7TM); incluidos Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 y Y6 (también conocido como y6). En el sistema nervioso central, el NPY actúa predominantemente a través de Y1, Y2 e Y5. Estos receptores 7TM muestran diferentes afinidades para NPY de longitud completa y sus fragmentos truncados en el extremo N, tales como NPY3-36; un producto de escisión fisiológica que pierde afinidad por el receptor Y1 para convertirse en un agonista del receptor Y2 / Y5. Se sabe que el NPY ejerce efectos neuroprotectores y neurogénicos que se ha informado que ocurren a través de la activación de los receptores NPY de GPCR.

El documento WO 2004/009628 describe análogos de NPY con propiedades inhibitoras del ciclo celular y la angiogénesis basadas en un fragmento NPY18-36 donde Tyr en la posición 36 es sustituido por un Thr.

Nyce y col. (Documento US 6.426.330) describe fragmentos NPY de entre 8 y 18 aminoácidos de longitud con una sustitución de aminoácidos D-Thr de la posición Thr32. Se mencionan algunas secuencias peptídicas específicas que comprenden la mayoría del aminoácido C-terminal en la posición 36 de NPY, tal como NPY27-36. Los péptidos se utilizan para inducir la saciedad y disminuir la presión arterial.

During y col. (documento US2010/0168215) describe vectores de expresión que comprenden un ácido nucleico que codifica NPY o un fragmento funcional de los mismos. El vector es para tratar una enfermedad neurológica. El fragmento funcional de NPY se define como la actividad de retención de NPY de longitud completa, es decir, que es capaz de unirse a receptores NPY afines (especialmente Y2). Los fragmentos específicos incluyen NPY2-36, NPY13-36, NPY16-36 y NPY18-36, por lo que los fragmentos descritos incluyen el aminoácido más C-terminal en la posición 36 del NPY.

Boublik y col. (documento US 5.026.685 y el documento US 5.328.899) describe análogos de NPY (NPY19-36 y NPY 17-36, respectivamente) acortados en el extremo N, y su uso, entre otros, para bajar la presión arterial.

Abid y col. (J Biol Chem Vol 284, No 37, pp. 24715-24724, 2009) describe que NPY1-36 se escinde rápidamente en suero para producir tres fragmentos principales, a saber, NPY3-36, NPY3-35 y NPY2-36. Se ha demostrado que NPY3-35 es incapaz de unirse a los receptores NPY Y1, Y2 e Y5 y, por lo tanto, se concluye que representa el principal producto de eliminación metabólica del agonista de Y2 / Y5 NPY3-36.

Los ensayos clínicos actuales que involucran NPY se centran principalmente en el tratamiento de la obesidad, aunque sus efectos neuroprotectores y neurogénicos descubiertos más recientemente lo convierten en un candidato potencial para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso como la depresión, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la epilepsia. Sin embargo, los tratamientos basados en NPY tienen una serie de posibles efectos adversos graves debido a las funciones generales ejercidas por los diversos receptores NPY de GPCR. Como ejemplo, al abordar Y1 a través del NPY es probable que cause hipertensión, ansiedad, depresión y percepción alterada del dolor.

Resumen

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del

alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención.

Se sabe que el NPY se une y ejerce sus diversos efectos biológicos a través de los receptores de NPY Y1-Y6. El NPY como ligando o agonista Y1-Y6 depende del residuo de aminoácido 36 (Tyr36), cuya posición está amidada.

5 Anteriormente se ha demostrado que el NPY que no comprende Tyr36 carece de los efectos clásicos del NPY, como en la ingesta de alimentos que está mediada a través de los receptores NPY clásicos o afines (Y1-Y6). Además, el NPY3-35 es conocido en la técnica como un producto de degradación sin efectos biológicos a través de los receptores NPY conocidos.

10 Los presentes inventores han descubierto ahora de manera sorprendente que no solo NPY / NPY1-36 (SEQ ID NO: 22) sino en particular fragmentos peptídicos especificados de los mismos que no comprenden Tyr36, incluyendo fragmentos tales como NPY3-35 (SEQ ID NO: 1), se unen a NCAM (molécula de adhesión de células neurales), una interacción que no se ha identificada previamente. Específicamente, el NPY y fragmentos específicos del mismo acuerdo con la presente descripción, se unen predominantemente al módulo Ig1 de la NCAM, en el área donde dos
15 moléculas de la NCAM interactuarían de otro modo.

Este nuevo hallazgo de una interacción con NCAM potencialmente promete lograr nuevos efectos de fragmentos NPY específicos, cuyos efectos pueden lograrse incluso en ausencia de Tyr36 de NPY1-36. Sin el residuo Tyr36, los fragmentos NPY no se unirán ni activarán los receptores NPY afines, evitando así eficazmente el riesgo de efectos
20 adversos a través de la activación general de los receptores Y1-Y6.

Los presentes inventores han descubierto de manera sorprendente que los péptidos NPY especificados según la presente descripción tienen varios efectos neuronales, que no se han asociado previamente con dichos péptidos NPY, a saber, la neuritogénesis estimulante, el aumento de la supervivencia neuronal y la neuroplasticidad.

25 Estas propiedades hacen que los fragmentos NPY de la presente descripción sean potencialmente útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos en los que se desean efectos neuritogénicos, neuroplásticos y neuroprotectores, en particular trastornos del sistema nervioso central o cerebro, y el ojo o la retina / nervio óptico.

30 De manera sorprendente, los péptidos NPY según la presente descripción son incluso más potentes que los NPY de longitud completa con respecto a al menos la inducción de la neuritogénesis, y con respecto a la neuroprotección. Además, los péptidos NPY según la presente descripción aumentan o mejoran sorprendentemente la potenciación a largo plazo, mientras que el NPY de longitud completa incluso tiene el efecto contrario.

35 Por lo tanto, en el presente documento se proporciona un péptido aislado que consiste en una secuencia peptídica de 15 a 33 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22), donde dicho péptido comprende la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante funcional que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19, donde dicho péptido no comprende el
40 aminoácido Tyr de la posición 36 de la SEQ ID NO: 22, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo.

Dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo puede seleccionarse del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-19 (NPY3-35 a NPY21-35) o una
45 variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con el mismo.

En el presente documento, también se proporciona un péptido aislado que consiste en una secuencia peptídica de 15 a 32 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22), donde dicho péptido comprende la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante funcional que
50 tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 del NPY (SEQ ID NO: 22).

Dicho péptido aislado puede seleccionarse del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2-19 (NPY4-35 a NPY21-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con el mismo.

55 Los péptidos del fragmento NPY según la presente descripción pueden formularse como un monómero o como un multímero que comprende dos, tres, cuatro o más péptidos.

También es un aspecto de la presente descripción proporcionar un constructo de ácido nucleico que codifica un
60 péptido que consiste en una secuencia peptídica de 15 a 33 residuos de aminoácidos contiguos derivados del

neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22), donde dicho péptido comprende o consiste en la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante funcional que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 de la SEQ ID NO: 22, y también su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo.

Dicho constructo de ácido nucleico puede estar comprendido en un vehículo de entrega, tal como un vector de entrega, tal como un vector viral. Dicho vector viral puede ser un vector de virus adenoasociado recombinante (rAAV).

La enfermedad o trastorno del ojo a tratar según la presente descripción es preferentemente una enfermedad o trastorno de la retina o del nervio óptico. Dicho trastorno de la retina o del nervio óptico se puede seleccionar del grupo que consiste en desprendimiento de retina, retinopatías que incluyen retinopatías diabéticas, de radiación y de hipertensión, degeneración macular asociada con la edad (DMAE) de cualquier fase, retinitis pigmentosa, distrofia de conos y bastones, glaucoma, neuropatías ópticas, amaurosis congénita de Leber (LCA), lipemia retinalis, lesión ocular, estrías angioides, degeneración miópica, vena retiniana y oclusión arterial, síndrome isquémico ocular, uveítis / vasculitis y cánceres de la retina, que incluyen retinoblastoma y cáncer ocular metastásico.

Para el tratamiento de trastornos de la retina o del nervio óptico, dicho péptido o constructo de ácido nucleico que codifica dicho péptido puede administrarse directamente en el ojo mediante administración intravítrea o subretiniana.

El péptido o el constructo de ácido nucleico que codifica dicho péptido de la descripción también se puede utilizar para el tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, incluido un trastorno neurodegenerativo como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ataxias espinocerebelosas, esclerosis múltiple y otras enfermedades por poliglutaminas.

El péptido o el constructo de ácido nucleico que codifica dicho péptido de la descripción también se puede utilizar para el tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, incluyendo apoplejía, epilepsia y lesión del nervio periférico.

Para el tratamiento de trastornos del SNC, dicho péptido o constructo de ácido nucleico que codifica dicho péptido puede administrarse directamente en el cerebro o área del cerebro mediante administración intracerebral o intratecal.

Descripción de los dibujos

Figura 1: Medición de RPS de NPY y NPY3-35 vinculante a NCAM. El módulo Ig1 o Ig2 de NCAM se inmovilizó en un chip sensor y se inyectó una serie de fragmentos peptídicos de NPY o antagonistas de NPY para obtener curvas de unión y disociación mediante resonancia plasmónica superficial (RPS) (Biacore 2000). CPON = péptido flanqueante en C de neuropéptido Y, UR = unidades de resonancia. (a) NPY y NPY3-35 se unen al módulo NCAM Ig1. (b) NPY y NPY3-35 se unen al módulo Ig2. (c) NCAM Ig1 se acopló al chip y la unión a NPY se midió en un rango de concentración de entre 10 μ M y 160 μ M (1-5). Se utilizó CPON a una concentración de 80 μ M como control negativo (6). (d) NCAM Ig1 se acopló al chip y la unión a NPY3-35 se midió en un rango de concentración de entre 10 μ M y 160 μ M (1-5). Se utilizó un péptido con la secuencia de aminoácidos inversa de NPY 3-35 como control negativo (6).

Figura 2: NPY se une y activa los receptores acoplados a la proteína G Y1, Y2 e Y5, NPY3-35 no lo hace. (a) NPY desplaza la unión de I^{125} -NPY a los receptores de NPY Y1, Y2 e Y5 afines en cultivos de células HEK293 que sobreexpresan los receptores Y1, Y2 o Y5, mientras que NPY3-35 no lo hace. (b) NPY pero no NPY3-35 podría estimular la activación de los receptores acoplados a la proteína G en el ensayo de unión funcional $[35S]GTP\gamma S$ estimulado por agonista (barra de escala = 1 μ m). (c) Medidas cuantitativas de los niveles de unión observados en (b). (d) NPY3-35 podría desplazar las células HEK293 que expresan NCAM-180 que se unen a NPY3-35 marcadas con 125I, pero no después de la reducción de NCAM, que *per se* disminuyó la unión a NPY3-35 marcada con 125I. (e-f) La reducción de NCAM se confirmó mediante inmunotransferencia.

Figura 3: NPY y NPY3-35 inducen el crecimiento de neuritas en cultivos hipocámpicos de ratas prenatales E19 (24 h). **P < 0,01, ***P < 0,001 frente al control, prueba post-hoc de Dunnett después de un ANOVA unidireccional significativo de medidas repetidas.

Figura 4: El efecto neuritogénico de NPY no es mediado a través de los receptores NPY Y1, Y2 e Y5 afines; la administración de agonistas del receptor NPY no afecta negativamente el crecimiento de las neuritas inducido por el NPY (A: agonista del receptor NPY Y1 BIBP3226; B: agonista del receptor NPY Y2 BIIE0246 y C: agonista del receptor NPY Y5 L-152,804). **P < 0,01, ***P < 0,001 frente al control, prueba post-hoc de Dunnett después de un ANOVA unidireccional significativo de medidas repetidas.

Figura 5: El efecto neuritogénico de NPY y NPY3-35 no es mediado a través de los receptores NPY afines Y1, Y2 e Y5; la administración de agonistas del receptor de NPY Y1, Y2 e Y5 BIBP3226, BIIE0246 y L-152,804 en combinación no afecta negativamente el crecimiento de las neuritas. **P < 0,01, ***P < 0,001 frente al control, prueba post-hoc de Dunnett después de un ANOVA unidireccional significativo de medidas repetidas.

Figura 6: El efecto neuritogénico de NPY y NPY3-35 es mediado a través de la interacción con NCAM, ya que la reducción de NCAM elimina los efectos beneficiosos de NPY y NPY3-35 en la proliferación de las neuritas. Reducción alcanzada con el plásmido de ADN de horquilla corta dirigido a NCAM. ** P < 0,01, *** P < 0,001 frente al control correspondiente, ##P < 0,01 frente a cultivos de control tratados con NPY o NPY3-35, prueba post-hoc de Bonferroni después de ANOVA unidireccional significativo.

Figura 7: NPY no induce la proliferación de neuritas en ratones NCAM-KO (knockout). (a) Microscopía. D: Proliferación de neuritas en cultivos de neuronas de ratones de tipo salvaje después de la adición de 9 μ M de ligando NPY. F: Proliferación de neuritas en cultivos de neuronas de ratones de tipo salvaje, tratamiento de control. E: Proliferación de neuritas en cultivos neuronales de ratones knockout NCAM con adición de 9 μ M de ligando NPY. G: Proliferación de neuritas en cultivos neuronales de ratones NCAM KO, tratamiento de control. Cultivos prenatales. (b-c) Ilustración gráfica del efecto neuritogénico de NPY (a) y NPY3-35 (b) en células de tipo salvaje y NCAM -/- (cultivos neuronales de ratones WT o NCAM KO). **P < 0,01, ***P < 0,001 frente al control, prueba post-hoc de Dunnett después de un ANOVA unidireccional significativo de medidas repetidas.

Figura 8: La señalización NPY y NPY3-35 a través de NCAM se bloquea mediante la adición del módulo Ig1. Los efectos neuritogénicos de NPY (izquierda) y NPY3-35 (derecha) se eliminan o disminuyen después de la adición del módulo Ig1 y no Ig3. ** P < 0,01, *** P < 0,001 frente al control, +P < 0,05, +++P < 0,001 frente a cultivos de control tratados con NPY o NPY3-35, prueba post-hoc de Bonferroni después de ANOVA unidireccional significativo.

Figura 9: Mecanismos de los efectos neuritogénicos de NPY y NPY3-35 en cultivos de neuronas hipocámpicas de rata. (a) Un péptido con secuencia inversa de NPY3-35 (YRQRTILNIYHRLASYRAMDEAPADEGPNPKSPY) no indujo los mismos efectos neuritogénicos que se observaron con NPY3-35. *: p < 0,05, **: p < 0,01, en comparación con los controles no tratados (ANOVA unidireccional, seguido de la prueba post-hoc de Dunnett n = 2-6). (b-c) La inhibición de dos vías de señalización bien descritas utilizadas por la NCAM al inducir la proliferación de las neuritas, también anuló los efectos neuritogénicos de NPY y NPY3-35. NPY y NPY3-35 inducen una proliferación de neuritas mediada por NCAM a través de las vías Fyn/Fak y FGFR. Uso de inhibidores farmacológicos específicos de estas vías (PP2: Inhibidor de la familia rps de tirosina quinasas (Fyn) y SU5402: El inhibidor de la actividad tirosina quinasa de FGFR1 inhibió los efectos neuritogénicos de NPY (b) y NPY3-35 (c) sobre la proliferación de las neuritas. **P < 0,01, ***P < 0,001 frente al control, #P < 0,05, ##P < 0,01, ###P < 0,001 frente a cultivos tratados con NPY o NPY3-35, prueba post-hoc de Bonferroni después de ANOVA unidireccional significativo. (d-e) FGFR desempeña un papel importante en la neuritogénesis inducida por NPY y NPY3-35, como lo demuestra la ausencia de efectos neuritogénicos de (d) NPY y (e) NPY3-35 en cultivos con versiones negativas dominantes de defecto de quinasa de FGFR1. *: p < 0,05, **: p < 0,01, ***: p < 0,001, en comparación con controles no tratados o transfectantes de vectores de control (ANOVA unidireccional de medidas repetidas, seguido de la prueba post-hoc de Dunnett n = 3-6)

Figura 10: NPY y NPY3-35 inducen la proliferación de neuritas dependientes de NCAM. Para investigar los posibles efectos neuritogénicos de NPY y péptidos derivados, se agregaron péptidos a cultivos neuronales hipocámpicos recién preparados de fetos de rata, día embrionario 19. Los efectos neuritogénicos de NPY (a) y NPY3-35 (f) estuvieron ausentes en las neuronas privadas de NCAM (b, g) y en las neuronas de ratones knockout para NCAM (-/-) (c, h). Los efectos neuritogénicos de 1 μ M de NPY o NPY3-35 también se atenuaron mediante la adición de 1 μ M de NCAM Ig1 soluble pero no de módulos de Ig3 (d, i) considerando una mezcla de antagonistas de receptores de NPY Y1, Y2 e Y5 (Y1: BIBP3226, Y2: BIIE0246, Y5: L-152,804; 0.1-10 μ M de cada uno) fue ineficaz (e, j). *: p < 0,05, **: p < 0,01, ***: p < 0,001, en comparación con controles no tratados o transfectantes de vectores de control (ANOVA unidireccional de medidas repetidas, seguido de la prueba post-hoc de Dunnett n = 4-8. Imágenes representativas de cultivos celulares tratados con vehículo (k), 1 μ M de NPY (l) o 1 μ M de NPY3-35 (m), barra de escala = 20 μ m.

Figura 11: Efectos diferenciales de NPY y NPY3-35 sobre la neurotransmisión sináptica en el hipocampo. (a) En

- preparaciones de porciones de ratas agudas, la supresión de NPY3-35 causó un ligero pero significativo aumento en la magnitud de los fEPSP evocados (potenciales postsinápticos excitadores rápidos) en comparación con ACSF (líquido cefalorraquídeo artificial (control)) en las sinapsis de CA1, mientras que el NPY atenuó fuertemente la magnitud de los fEPSP. El ACSF no tiene efecto. Estimulación de pulso pareada en el estrato radicular de la sinapsis piramidal de CA colateral de Schaffer CA1 de rata. 0,067 Hz de estimulación. Los electrodos de estimulación y de registro se encuentran ambos en el estrato radicular CA1. La barra horizontal negra sólida muestra un período de 10 minutos para la aplicación de péptidos. (b) La aplicación de NPY3-35 causa un aumento pequeño, pero significativo, en la magnitud de los fEPSP evocados según lo revelado por el promedio durante los 30 minutos posteriores a la finalización de la aplicación del péptido. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ frente al ACSF, prueba t post-hoc de Bonferroni ajustada después de un ANOVA unidireccional significativo. (c - inferior) Consistente con un efecto estimulante en la transmisión excitatoria, la relación de facilitación de pulso pareado (FPP) disminuye ligeramente después de la aplicación de NPY3-35 mientras que NPY induce un aumento significativo en la relación de FPP (1-10 frente a 21-30 min.). A los 61-70 minutos, se observa un lavado completo para NPY, pero no para NPY3-35. (c - superior) La relación de FPP no se altera durante las condiciones de ACSF. Las trazas representativas muestran el promedio de fEPSP de pulso pareado registrado durante la línea de base (1-10 min, líneas negras) y después de la aplicación del péptido / ACSF (21-30 min, líneas rojas NPY, línea azul NPY3-35). La barra de escala se aplica a todas las trazas. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, prueba t pareada; NPY, $n = 8$ porciones, 7 animales; NPY3-35, $n = 8$ porciones, 7 animales; ACSF, $n = 8$ porciones, 4 animales.
- 20 **Figura 12:** NPY3-35 mejora la PLP (potenciación a largo plazo) en el hipocampo del ratón, mientras que NPY inhibe la PLP a) El efecto de NPY3-35 se bloquea mediante la adición del módulo de Ig1 soluble, lo que confirma la participación del módulo de NCAM Ig1 en la mediación de los efectos de NPY3-35 en la PLP. Se estimularon las sinapsis piramidales CA1 colaterales de Schaeffer de rata y se registraron los potenciales de campo en el estrato radicular de CA1. La intensidad del estímulo se estableció a 30 μA por encima del umbral. Después de 15 minutos se obtuvo una línea de base estimulando a 0,05 Hz. Posteriormente (primera flecha), ya sea NPY3-35 (1 μM ; $n = 7$), NPY3-35 + Ig1 (ambos 1 μM ; $n = 5$), NPY (1 μM ; $n = 5$) o ACSF de control ($n = 8$) se aplicó al medio extracelular. Después de 15 minutos (segunda flecha), se indujo la PLP estimulando las colaterales de Schaffer. Los datos se normalizan según una línea de base de 15 minutos antes de la aplicación del péptido. (b) El análisis estadístico del efecto promedio en las pendientes de fEPSP durante los 30 minutos posteriores a la inducción de la PLP normalizada a un intervalo de 10 minutos inmediatamente antes de la inducción de la PLP, confirma los efectos registrados en d. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, prueba t post-hoc de Bonferroni ajustada después de ANOVA unidireccional significativo. (c) Trazas que muestran los efectos promedio en los fEPSP durante la línea de base (curvas negras) y después de la inducción de PLP (curvas más claras).
- 35 **Figura 13:** NPY y NPY3-35 aumentan las densidades sinápticas de forma dependiente de la NCAM en neuronas hipocámpicas. Se sembraron neuronas hipocámpicas de rata en una capa de células gliales confluentes en portaobjetos de cámara de cultivo y se cultivaron durante 14 días (37 °C, 5 % de CO₂). Después de los primeros 6 días, *in vitro*, los cultivos se transfectaron en lipofectamina con un plásmido con la secuencia de codificación para la proteína de fluorescencia verde. En el día 14, se añadió 1 μM de NPY o NPY3-35 2, 6 o 24 horas antes de que los cultivos se fijaran y se inmunocontenieran para la sinapsina 1 de la proteína presináptica y la proteína postsináptica PSD-95. Las puntas con células GFP positivas colocalizadas (verdes), sinapsina 1 (roja) y PSD-95 (azul) se consideraron como sinapsis y la densidad de sinapsis se estimó a partir del número total de puntas por área. Para investigar la dependencia de NCAM de cualquier efecto, se incubó un subconjunto de cultivos con péptido junto con NCAM Ig1 soluble. a) NPY y NPY3-35 aumentaron significativamente la densidad sináptica a las 2 horas, y NPY3-35 también después de 6 horas, un efecto que se demostró que era dependiente de la NCAM ya que la incubación con NCAM Ig1 eliminó el efecto. b) Micrografía representativa de una de las neuronas en el estudio (barra de escala = 20 μm). c) Dendrita ampliada del área en el recuadro en la figura 13b, con flechas blancas que apuntan a puntas sinápticas (barra de escala = 4 μm). Las regulaciones crecientes inducidas por NPY y NPY3-35 en las densidades sinápticas solo se correlacionaron con las regulaciones crecientes en e) PSD-95 postsináptica, mientras que no se observaron cambios en d) los niveles de sinapsina 1. Estadísticas: * $P < 0,05$ frente al control, ANOVA unidireccional, seguido de prueba post-hoc de Tukeys (control $n = 9$, NPY $n = 7-9$, NPY3-35 $n = 7-8$, NPY + Ig1 $n = 6$, NPY3-35 + Ig1 $n = 5-6$, Ig1 $n = 3-5$).
- Figura 14:** NPY3-35 mejora la consolidación de la memoria espacial en ratas que realizan la prueba de laberinto acuático. Los animales tratados con NPY3-35 muestran latencias de escape más cortas para encontrar la plataforma en el primer ensayo los días 2 y 3 (a: T4 y T7) del entrenamiento que las ratas tratadas con vehículo que indican una memoria mejorada de la ubicación de la plataforma.

La prueba del laberinto acuático de Morris: El entrenamiento de la memoria de referencia consistió en 3 ensayos consecutivos diarios durante 3 días. Cada ensayo comenzó con el animal colocado en el agua de cara a la pared de

la piscina. La posición inicial difería para cada ensayo pero era idéntica para todos los animales. En cada ensayo, al animal se le permitieron 90 s para localizar la plataforma. En los primeros 3 días inmediatamente después del entrenamiento, los animales recibieron una inyección intracerebroventricular de 4 μ l de NPY3-35 (10 nmol) o solución salina. Para probar los efectos en la memoria a largo plazo, los animales recibieron un ensayo de sondeo de 60 s 24 h, 1 y 2 semanas después del entrenamiento de la memoria de referencia. En los ensayos de sondeo, la plataforma se retiró y los animales partieron de una posición en un cuadrante adyacente al cuadrante de la plataforma original. Posteriormente, después del ensayo del sondeo de 24 horas y 1 semana, el animal recibió un ensayo de reaprendizaje en condiciones idénticas al entrenamiento de la memoria de referencia para contrarrestar la extinción de la memoria. NPY3-35 (10 nmol; indicado por flechas) mejoró la memoria en ratas como se ve en los tiempos de latencia más bajos en la tarea del laberinto acuático de Morris (a), y aumentó el tiempo de búsqueda en el cuadrante de la plataforma en la prueba de sondeo 2 semanas después (b). El efecto de mejora de la memoria se eliminó cuando se inyectó el módulo de NCAM Ig1 soluble (10 nmol) junto con NPY3-35, según el efecto específico de NCAM de NPY3-35. *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$ (prueba t de Student, bilateral, $n = 15-20$ en cada grupo). (c-d) NPY3-35 facilita regulaciones crecientes hipocámpicas en proteínas sinápticas 24 horas después de tres ensayos de entrenamiento y una única inyección de ICV. (c) Se descubrió que las subunidades de sinaptotagmina, pCaMKII, espinofilina, PSD-95 y AMPAR GluR2 estaban reguladas de manera creciente, mientras que la sinapsina 1, la sinaptofisina, PKC α , GluR1 y NMDR no se vieron afectadas. *: $p < 0,05$, (prueba t de Student, bilateral, $n = 5$ en cada grupo) (d) Inmunotransferencias correspondientes a los datos en (c). (e-f) La memoria mejorada después del tratamiento con NPY3-35 se bloqueó agregando el módulo Ig1 (interrumpe la unión a la NCAM) y duró al menos 2 semanas (final del experimento), como lo demuestra un mejor desempeño en una prueba de sondeo clásica. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ frente al vehículo, prueba post-hoc de Bonferroni después de un ANOVA significativo.

Figura 15: Efectos neuroprotectores de NPY y NPY3-35 en neuronas tratadas con kainato. El neuropéptido Y (NPY1-36) y NPY3-35 protege las neuronas hipocámpicas contra la excitotoxicidad inducida por kainato. Las neuronas hipocámpicas de embriones de rata, día 19 de la etapa embrionaria, se cultivaron durante 7 días antes de la incubación con 300 μ M de kainato durante 24 horas. Se añadió NPY o NPY3-35 1 hora antes de la adición de kainato. Los datos se muestran como valores medios \pm EEM ($n = 8$). El 100 % corresponde a controles no tratados y el 0 % corresponde a cultivos tratados con kainato. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$, ANOVA unidireccional de medidas repetidas con la prueba post-hoc de Dunnett frente a cultivos tratados con kainato.

Figura 16: NPY21-35 induce la proliferación de neuritas en cultivos hipocámpicos de ratas prenatales E19 (24 h). Este péptido es el péptido más corto que induce la neuritogénesis como monómero, cuando los aminoácidos se eliminan sucesivamente del extremo N de NPY3-35. Es decir, NPY3-35 a NPY21-35 inducen la neuritogénesis, mientras que, entre otros, NPY22-35 no lo hace (véase el ejemplo 2 para obtener datos adicionales de los efectos neuritogénicos de fragmentos específicos).

Definiciones y abreviaturas

Afinidad: la fuerza de unión entre los receptores y sus ligandos.

El término «agonista» en el presente contexto se refiere a un péptido como se define en el presente documento, capaz de unirse a y activar un receptor.

El término «individuo» se refiere a los vertebrados, miembros particulares de las especies de mamíferos, preferentemente primates, incluidos los humanos. Tal como se usa en el presente documento, «sujeto» e «individuo» pueden usarse indistintamente.

Un «polipéptido», «péptido» o «proteína» es un polímero de residuos de aminoácidos, preferentemente unidos exclusivamente por enlaces peptídicos, ya sean producidos de forma natural o sintética. El término «polipéptido» tal como se usa en el presente documento cubre proteínas, péptidos y polipéptidos, donde dichas proteínas, péptidos o polipéptidos pueden o no haber sido modificados después de la traducción. Un péptido es generalmente más corto en longitud que una proteína, y de una sola cadena.

Un «polipéptido aislado» es un polipéptido separado y / o recuperado de un componente de su entorno natural, típicamente celular, que está esencialmente libre de componentes celulares contaminantes, como carbohidratos, lípidos u otras impurezas proteicas asociadas con el polipéptido en la naturaleza. Típicamente, una preparación de polipéptido aislado contiene el polipéptido en una forma altamente purificada, es decir, al menos aproximadamente el 80 % de pureza, al menos aproximadamente el 90 % de pureza, al menos aproximadamente el 95 % de pureza, más del 95 % de pureza o más del 99 % de pureza. Una forma de demostrar que una preparación proteica particular contiene un polipéptido aislado es mediante la aparición de una banda única después de la electroforesis en gel de

poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio (SDS) de la preparación proteica y la tinción con azul brillante de Coomassie del gel. Sin embargo, el término «aislado» no excluye la presencia del mismo polipéptido en formas físicas alternativas, tales como dímeros, tetrámeros o alternativamente formas glicosiladas o derivadas.

- 5 Un «residuo de aminoácido» puede ser un enlace peptídico unido a un residuo de aminoácido natural o no natural o enlaces diferentes de los enlaces peptídicos. Los residuos de aminoácidos pueden estar en configuración D o en configuración L. Un residuo de aminoácido comprende una parte amino terminal (NH₂) y una parte carboxi terminal (COOH) separadas por una parte central que comprende un átomo de carbono o una cadena de átomos de carbono, al menos uno de los cuales comprende al menos una cadena lateral o un grupo funcional. NH₂ se refiere al grupo amino presente en el extremo amino terminal de un aminoácido o péptido, y COOH se refiere al grupo carboxi presente en el extremo carboxi terminal de un aminoácido o péptido. El término genérico aminoácido comprende aminoácidos naturales y no naturales. Los aminoácidos naturales de la nomenclatura estándar que se enumeran en J. Biol. Chem., 243:3552-59 (1969) y adoptada en 37 C.F.R., sección 1.822(b)(2) pertenecen al grupo de aminoácidos enumerados en la Tabla 1 del presente documento a continuación. Los aminoácidos no naturales son aquellos que no figuran en la Tabla 1. Además, los residuos de aminoácidos no naturales incluyen, pero no se limitan a, residuos de aminoácidos modificados, residuos de L-aminoácidos y estereoisómeros de residuos de D-aminoácidos.

Tabla 1. Aminoácidos naturales y sus respectivos códigos.

Símbolos		Aminoácido
1 letra	3 letras	
Y	Tyr	tirosina
G	Gly	glicina
F	Phe	fenilalanina
M	Met	metionina
A	Ala	alanina
S	Ser	serina
I	Ile	isoleucina
L	Leu	leucina
T	Thr	treonina
V	Val	valina
P	Pro	prolina
K	Lys	lisina
H	His	histidina
Q	Gln	glutamina
E	Glu	ácido glutámico
W	Trp	triptófano
R	Arg	arginina
D	Asp	ácido aspártico
N	Asn	asparagina
C	Cys	cisteína

- 20 Un «residuo de aminoácido equivalente» se refiere a un residuo de aminoácido capaz de reemplazar otro residuo de aminoácido en un polipéptido sin alterar sustancialmente la estructura y / o la funcionalidad del polipéptido. Los aminoácidos equivalentes tienen propiedades similares, como el volumen de la cadena lateral, la polaridad de la cadena lateral (polar o no polar), la hidrofobicidad (hidrofóbica o hidrofílica), el pH (ácido, neutro o básico) y la organización de la cadena lateral de las moléculas de carbono (aromática / alifática). Como tales, los «residuos de aminoácidos equivalentes» se pueden considerar como «sustituciones conservativas de aminoácidos».

La clasificación de aminoácidos equivalentes se refiere en una realización de la presente descripción a las siguientes clases: 1) HRK, 2) DENQ, 3) C, 4) STPAG, 5) MILV y 6) FYW.

- 30 En el sentido del término «sustitución de aminoácidos equivalente» como se aplica en el presente documento, un aminoácido puede sustituirse por otro, en una realización de la presente descripción, dentro de los grupos de aminoácidos indicados en el presente documento a continuación:

- i) Aminoácidos que tienen cadenas laterales polares (Asp, Glu, Lys, Arg, His, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr y Cys)
 35 ii) Aminoácidos que tienen cadenas laterales no polares (Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Pro y Met)
 iii) Aminoácidos que tienen cadenas laterales alifáticas (Gly, Ala Val, Leu, Ile)
 iv) Aminoácidos que tienen cadenas laterales cíclicas (Phe, Tyr, Trp, His, Pro)
 v) Aminoácidos que tienen cadenas laterales aromáticas (Phe, Tyr, Trp)

- vi) Aminoácidos que tienen cadenas laterales ácidas (Asp, Glu)
 - vii) Aminoácidos que tienen cadenas laterales básicas (Lys, Arg, His)
 - viii) Aminoácidos que tienen cadenas laterales amida (Asn, Gln)
 - ix) Aminoácidos que tienen cadenas laterales hidroxilo (Ser, Thr)
- 5 x) Aminoácidos que tienen cadenas laterales que contienen azufre (Cys, Met)
- xi) Aminoácidos neutros, débilmente hidrofóbicos (Pro, Ala, Gly, Ser, Thr)
 - xii) Aminoácidos hidrofílicos ácidos (Gln, Asn, Glu, Asp) y
 - xiii) Aminoácidos hidrofóbicos (Leu, Ile, Val)
- 10 En el presente contexto, se aplica el código estándar de una letra para los residuos de aminoácidos, así como el código estándar de tres letras. Las abreviaturas de aminoácidos se ajustan a las recomendaciones de la Comisión Mixta IUPAC-IUB sobre Nomenclatura Bioquímica Eur. J. Biochem, 1984, vol. 184, págs. 9-37. A lo largo de la solicitud, se utiliza el código de tres letras o el código de una letra para los aminoácidos naturales. Si no se ha especificado la forma L o D (isómeros ópticos), se debe entender que el aminoácido en cuestión tiene la forma L
- 15 natural, véase Pure & Appl. Chem. Vol. (56(5) págs. 595-624 (1984) o la forma D, de modo que los péptidos formados pueden estar constituidos por aminoácidos de forma L, forma D o una secuencia de formas L mixtas y formas D.

Un «agente bioactivo» (es decir, una sustancia / agente biológicamente activo) es cualquier agente, fármaco, compuesto, composición de materia o mezcla que proporciona algún efecto farmacológico, a menudo beneficioso, que puede demostrarse *in vivo* o *in vitro*. Puede referirse a las secuencias peptídicas según la presente descripción, compuestos o composiciones que comprenden los mismos y constructos de ácido nucleico que codifican dichos péptidos. Tal como se usa en el presente documento, este término incluye además cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produce un efecto localizado o sistémico en un individuo. Otros ejemplos de agentes bioactivos incluyen, pero no se limitan a, agentes que comprenden o consisten en un oligosacárido, agentes que comprenden o consisten en un polisacárido, agentes que comprenden o consisten en un péptido opcionalmente glicosilado, agentes que comprenden o consisten en un polipéptido opcionalmente glicosilado, agentes que comprenden o consisten en un ácido nucleico, agentes que comprenden o consisten en un oligonucleótido, agentes que comprenden o consisten en un polinucleótido, agentes que comprenden o consisten en un lípido, agentes que comprenden o consisten en un ácido graso, agentes que comprenden o consisten en un éster de ácido graso y agentes que comprenden o consisten en metabolitos secundarios. Puede usarse de forma profiláctica, terapéutica, en relación con el tratamiento de un individuo, como un ser humano o cualquier otro animal.

Los términos «fármaco», «medicamento» tal como se usan en el presente documento incluyen sustancias biológicamente, fisiológicamente o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el cuerpo humano o animal.

Los términos «tratamiento» y «tratar» tal como se usan en el presente documento, se refieren a la gestión y cuidado de un paciente para efectos de combatir una afección, enfermedad o trastorno. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una afección dada de la cual esté padeciendo el paciente, y se refiere igualmente a la terapia curativa, a la terapia profiláctica o preventiva y a la terapia de mejora o paliativa, como la administración del péptido o composición para los efectos de: mejorar o aliviar los síntomas o complicaciones; retrasar la progresión de la afección, detener parcialmente las manifestaciones clínicas, enfermedad o trastorno; curar o eliminar la afección, enfermedad o trastorno; mejorar o paliar la afección o síntomas, y remitir (ya sea parcial o totalmente), ya sea de forma detectable o no detectable; y/o prevenir o reducir el riesgo de adquirir la afección, enfermedad o trastorno, donde «prevenir» o «prevención» se debe entender que se refiere al manejo y cuidado de un paciente para efectos de impedir el desarrollo de la afección, enfermedad o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o reducir el riesgo del inicio de síntomas o complicaciones. El término «paliación» y las variaciones del mismo, tal como se usa en el presente documento, significa que la extensión y / o las manifestaciones indeseables de una afección o síntoma fisiológico se reducen y / o el paso del tiempo de la progresión se ralentiza o se alarga, en comparación con el hecho de no administrar las composiciones de la presente descripción.

El individuo a tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano. El tratamiento de animales, tales como ratones, ratas, perros, gatos, vacas, caballos, ovejas y cerdos, está, sin embargo, también dentro del alcance de la presente descripción.

Un «individuo que lo necesita» se refiere a un individuo que puede beneficiarse de la presente descripción. En una realización de la presente descripción, dicho individuo que lo necesita es un individuo enfermo, donde dicha enfermedad puede ser una enfermedad o trastorno del SNC y / o del ojo.

Un «efecto de tratamiento» o «efecto terapéutico» se manifiesta si hay un cambio en la afección que se está tratando, según lo medido por los criterios que constituyen la definición de los términos «tratar» y «tratamiento». Hay un «cambio» en la afección que se está tratando si hay al menos una mejora del 5 %, preferentemente una mejora del 10 %, más preferentemente al menos una mejora del 25 %, incluso más preferentemente al menos del 50 %, tal como al menos del 75 %, y lo más preferentemente al menos del 100 %. El cambio puede basarse en mejoras en la gravedad de la afección tratada en un individuo o en una diferencia en la frecuencia de afecciones mejoradas en poblaciones de individuos con y sin tratamiento con el agente bioactivo o con el agente bioactivo en combinación con una composición farmacéutica de la presente descripción.

10

Un tratamiento según la descripción puede ser profiláctico, de mejora o curativo.

La «cantidad farmacológicamente eficaz», «cantidad farmacéuticamente eficaz» o «cantidad fisiológicamente eficaz» de un «agente bioactivo» es la cantidad de un agente activo presente en una composición farmacéutica como se describe en el presente documento que es necesaria para proporcionar un nivel deseado de agente activo en el torrente sanguíneo o en el sitio de acción en un individuo (por ejemplo, los pulmones, el sistema gástrico, el sistema colorrectal, la próstata, etc.) a tratar para dar una respuesta fisiológica anticipada cuando se administra dicha composición. La cantidad precisa dependerá de numerosos factores, por ejemplo, el agente activo, la actividad de la composición, el dispositivo de administración empleado, las características físicas de la composición, el uso previsto del paciente (es decir, el número de dosis administradas por día), las consideraciones del paciente y similares, y puede ser determinado fácilmente por un experto en la materia, basándose en la información proporcionada en el presente documento. Se puede administrar una «cantidad eficaz» de un agente bioactivo en una administración o mediante múltiples administraciones de una cantidad que sume una cantidad eficaz, preferentemente dentro de un período de 24 horas. Se puede determinar utilizando procedimientos clínicos estándar para determinar las cantidades apropiadas y el momento de la administración. Se entiende que la «cantidad eficaz» puede ser el resultado de una determinación empírica y / o individualizada (caso por caso) por parte del profesional de atención médica y / o la persona a cargo del tratamiento.

Los términos «potenciar» y «mejorar» un efecto beneficioso, y las variaciones de los mismos, tal como se usan en el presente documento, se refieren al efecto terapéutico del agente bioactivo con respecto al placebo o un aumento en el efecto terapéutico de un tratamiento médico más avanzado superior al obtenido normalmente cuando se administra una composición farmacéutica sin el agente bioactivo de esta descripción. Se manifiesta «un aumento de los efectos terapéuticos» cuando hay una aceleración y / o un aumento en la intensidad y / o el alcance de los efectos terapéuticos obtenidos como resultado de la administración del (de los) agente(s) bioactivo(s). Esto también incluye la extensión de la longevidad de los beneficios terapéuticos. También se puede manifestar cuando se requiere una cantidad menor de la composición farmacéutica para obtener los mismos beneficios y / o efectos cuando se coadministra con uno o más agentes bioactivos proporcionados por la presente descripción en comparación con la administración en una cantidad mayor de la composición farmacéutica en ausencia de un agente bioactivo. El efecto potenciador, preferentemente, pero no necesariamente, da como resultado el tratamiento de síntomas agudos para los cuales la composición farmacéutica sola no es eficaz o es menos eficaz terapéuticamente. La potenciación se logra cuando hay al menos un aumento del 5 % de los efectos terapéuticos, tal como un aumento al menos del 10 % de los efectos terapéuticos cuando un agente bioactivo de la presente descripción se coadministra con una composición farmacéutica en comparación con la administración de la composición farmacéutica sola. Preferentemente, el aumento es de al menos un 25 %, más preferentemente de al menos un 50 %, aún más preferentemente de al menos un 75 % y lo más preferentemente de al menos un 100 %.

La «administración conjunta» o «coadministración» de los agentes / péptidos bioactivos de la descripción y los medicamentos del estado de la técnica, tal como se usan en el presente documento, se refieren a la administración de uno o más agentes bioactivos de la presente descripción o a la administración de uno o más agentes bioactivos de la presente descripción y a una composición farmacéutica del estado de la técnica dentro de un período determinado. El período es preferentemente inferior a 72 horas, tal como 48 horas, por ejemplo, inferior a 24 horas, tal como inferior a 12 horas, por ejemplo, inferior a 6 horas, tal como inferior a 3 horas. Sin embargo, estos términos significan también que el agente bioactivo y una composición terapéutica se pueden administrar juntos.

Debido a la imprecisión de los procedimientos analíticos estándar, los pesos moleculares y las longitudes de los polímeros se consideran valores aproximados. Cuando dicho valor se expresa como «aproximadamente» X o «alrededor de» X, se entenderá que el valor establecido de X tiene una precisión de +/- 20 %, como +/- 10 %, por ejemplo +/- 5 %.

60

Descripción detallada

El pro-neuropéptido Y es un péptido de 97 aminoácidos de largo (SEQ ID NO: 32) que se escinde en las siguientes 2 cadenas: Neuropéptido Y (nombre alternativo: neuropéptido tirosina) y péptido flanqueante en C de NPY (nombre corto = CPON: SEQ ID NO:33).

El neuropéptido Y (NPY; NPY1-36; SEQ ID NO: 22) es un neurotransmisor peptídico endógeno de 36 aminoácidos altamente conservado, el neuropéptido más abundante en el cerebro y el sistema nervioso autónomo de los humanos. Clásicamente, los efectos de NPY1-36 están mediados a través de la unión a los receptores NPY afines en diversos grados. Hasta ahora, se han identificado al menos seis receptores de NPY; Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 e Y6; cinco receptores de NPY en mamíferos: Y1, Y2, Y4, Y5 e Y6 (o y6; utilizados indistintamente en el presente documento).

Son receptores acoplados a la proteína G que pertenecen a la familia 7TM (7 dominios transmembrana).

Estos receptores muestran diferentes afinidades para diferentes formas de NPY. El receptor Y1 tiene la afinidad más alta por NPY de longitud completa, mientras que Y2 e Y5 se unen y son estimulados por el NPY de longitud completa y el NPY truncado en el extremo N-terminal. Los efectos fisiológicos asociados con los receptores Y1 e Y2 son los más conocidos; la exposición a un agonista de Y1 provoca un aumento de la presión arterial y potencia la acción de otras sustancias vasoactivas de forma postsináptica, mientras que los receptores de Y2 se localizan principalmente de forma presináptica y, tras la estimulación, median la inhibición de la liberación de neurotransmisores. Además, Y2 ejerce una vía de retroalimentación negativa en el sentido de que su activación por NPY o fragmentos de NPY a su vez regula negativamente la liberación de NPY.

NPY es un prototipo de péptido cuya función puede ser alterada por las proteasas. Entre las peptidasas que muestran una alta afinidad por NPY, la que desempeña el papel principal parece ser la peptidasa dipeptidil proteasa de tipo serina IV (CD26) que libera un dipéptido N-terminal. Al escindir el dipéptido Tyr-Pro N-terminal fuera del NPY, CD26 genera NPY3-36, una forma truncada que pierde su afinidad por el receptor Y1 y se convierte en un agonista del receptor Y2/Y5. El NPY también puede degradarse por la aminopeptidasa P (AmP) eliminando la tirosina N-terminal del NPY para generar NPY2-36, un agonista selectivo de Y2. Se ha indicado que los residuos 36, 35 y 33 de los análogos de NPY también pueden eliminarse mediante carboxipeptidasas.

Además del cerebro, el NPY y sus receptores se expresan en todo el cuerpo, tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el sistema nervioso simpático. El NPY regula las funciones cardiovasculares y otras funciones simpáticas junto con la norepinefrina. El NPY muestra la actividad vasoconstrictora ejercida por la inhibición de los canales de K⁺ activados por Ca²⁺ en el músculo liso vascular y está asociado al control de la presión arterial, el comportamiento sexual, la ingesta de alimentos, los trastornos neurológicos, el alcoholismo, la fisiología ósea, la regulación energética, los ritmos circadianos el equilibrio, la memoria y el aprendizaje.

Además, el NPY desempeña un papel importante en los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad, la epilepsia y la depresión. Los niveles centrales de NPY en el líquido cefalorraquídeo son bajos en sujetos que sufren depresión y se correlacionan inversamente con la ansiedad. Se puede lograr en ratones efectos similares a los antidepresivos administrando un antagonista de Y2 o un agonista de Y1. Y1 también se ha implicado en la mediación de la proliferación neuronal del adulto y la neurogénesis hipocámpica. Es importante destacar que los efectos de NPY son comúnmente aceptados como resultado de sus interacciones con sus receptores 7TM.

Debido a que se piensa que los receptores NPY y 7TM están involucrados en muchas vías, los tratamientos basados en NPY, tales como los tratamientos que comprenden agonistas de receptores, pueden causar efectos pleiotrópicos graves, como la obesidad, la ansiedad y la hipertensión.

NPY1-36 se caracteriza por la amidación C-terminal del aminoácido en la posición 36 (Tyr36), cuya posición de aminoácidos y su amidación es importante para su unión clásica con los receptores NPY afines (Y1-Y6/y6) (Berglund y col. 2003).

Curiosamente, los presentes inventores han identificado en el presente documento una interacción hasta ahora desconocida entre el NPY y la NCAM (molécula de adhesión celular neural). Esta nueva interacción con la NCAM se muestra en el presente documento no solo para NPY1-36 de longitud completa y ciertos fragmentos truncados en N terminal, sino en mayor medida para fragmentos de NPY especificados que no comprenden Tyr36, incluido NPY3-35 (SEQ ID NO: 1). En el presente documento, se muestra que esta interacción ocurre predominantemente a través de la unión al módulo Ig1 de la NCAM (es decir, donde dos moléculas de la NCAM generalmente interactúan,

interacción *cis* homofílica de la NCAM). No se observa unión al módulo Ig3 de la NCAM.

NPY1-36 conserva su capacidad de unión a sus receptores NPY afines (Y1-Y6) además de la nueva interacción con NCAM. Sin embargo, los fragmentos peptídicos de la presente descripción que no comprenden Tyr36 (SEQ ID NO: 5 1-19), incluido NPY3-35 (SEQ ID NO: 1), interactúan con NCAM sin una unión concomitante de los receptores NPY afines. Esto puede deberse en gran medida a la falta de Tyr36 de la SEQ ID NO: 1-19.

Por lo tanto, tanto NPY1-36 como los fragmentos peptídicos de la presente descripción en algunas realizaciones que no comprenden Tyr36 (SEQ ID NO: 1-19), incluido NPY3-35, se unen a la NCAM y existen efectos biológicos superpuestos asociados con esta unión hasta cierto grado. Sin embargo, la SEQ ID NO: 1-19 se une a la NCAM sin una unión concomitante y una estimulación de los receptores NPY afines. Por lo tanto, la unión de la NCAM de SEQ ID NO: 1-19 es altamente específica. Esto tiene un gran potencial para reducir el riesgo de efectos adversos asociados con la administración de NPY1-36, al evitar la activación general de los receptores NPY afines.

15 Por lo tanto, las SEQ ID NO: 1-19 y las variantes funcionales de las mismas son posibles nuevos candidatos para una inducción mucho más específica de efectos neuroprotectores y neurogénicos. Esto es válido incluso para NPY3-35 (SEQ ID NO: 1) que hasta ahora se ha considerado como un producto de degradación inactivo de NPY.

Molécula de adhesión celular neural (NCAM)

20 La NCAM es una glicoproteína de unión homofílica expresada en la superficie de las neuronas, la glía, el músculo esquelético y las células asesinas naturales. Se ha asociado a la NCAM con el desempeño de un papel en la adhesión célula-célula, la proliferación de neuritas, la formación sináptica y la plasticidad, la localización de axones, la sinaptogénesis temprana, la maduración sináptica y el aprendizaje y la memoria. Muchos aspectos del desarrollo neuronal implican mecanismos de adhesión célula-célula; estos incluyen la migración de células neuronales, la formación de haces de axones y sinapsis, la formación de redes gliales que rodean los axones y las sinapsis.

La NCAM es un miembro de la superfamilia de Ig de moléculas de adhesión celular (CAM) y se encuentra predominantemente en las sinapsis. La evidencia sugiere que la NCAM medie la neuritogénesis mediante la señalización a través del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y la vía de señalización p59Fyn. La NCAM comprende cinco dominios similares a Ig (Ig1, Ig2, Ig3, Ig4 e Ig5) y dos repeticiones de fibronectina de tipo III (FNIII). Se sabe que la NCAM tiene interacciones heterofílicas y homofílicas con varios ligandos en las sinapsis. Los diferentes dominios de la NCAM tienen diferentes papeles con los dominios de Ig involucrados en la unión homofílica (NCAN-NCAM), mientras que los dominios FNIII participan en la señalización que conduce a la proliferación de las neuritas.

El empalme alternativo de NCAM da como resultado al menos 27 isoformas, de las cuales las tres principales varían solo por su dominio citoplásmico: NCAM-120kDa (GPI anclado); NCAM-140kDa (dominio citoplásmico corto); NCAM-180kDa (dominio citoplásmico largo). La NCAM también puede modificarse mediante la inserción de exones menores, que pueden modular sus actividades. La NCAM puede modificarse aún más mediante la adición a su quinto dominio Ig del ácido polisialílico (PSA) cargado negativamente, que parece desempeñar un papel importante en la formación de sinapsis mediada por la NCAM. De hecho, se ha demostrado que el PSA es importante para la potenciación a largo plazo (PLP). La NCAM también interactúa con el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y con el factor neurotrófico derivado de las células gliales (GDNF).

Péptidos de la presente descripción

Los presentes inventores han identificado nuevos fragmentos de NPY y sorprendentemente han descubierto que los péptidos NPY según la presente descripción tienen varios efectos neuronales, cuyos efectos no se han asociado previamente con dichos péptidos NPY, a saber

- i) Propiedades neuritogénicas, por ejemplo, son capaces de estimular la proliferación de las neuritas,
- ii) Propiedades neuroprotectoras, por ejemplo, son capaces de potenciar la supervivencia de las células neuronales / neuroprotección y
- 55 iii) Efectos neuroplásticos, por ejemplo, que tienen un efecto sobre la PLP (potenciación a largo plazo) y la consolidación de la memoria.

Estas propiedades hacen que los fragmentos de NPY de la presente descripción sean potencialmente útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos en los que se desean efectos neuritogénicos, neuroplásticos y / o neuroprotectores, en una realización de la presente descripción, trastornos del sistema nervioso

central o del cerebro y el ojo, especialmente la retina y el nervio óptico.

Estos efectos en las neuronas ocurren sorprendentemente a través de una interacción nueva y específica con la NCAM y no a través de los receptores NPY afines.

5

Por lo tanto, los péptidos NPY según una realización de la presente descripción son capaces de interactuar (es decir, interactúan) con y / o unirse a la NCAM. En una realización, los péptidos NPY según la presente descripción, son capaces de interactuar con y / o unirse a la NCAM a través del módulo Ig1 y / o el módulo Ig2 de la NCAM y / o no el (al) módulo Ig3 de la NCAM.

10

En otra realización, los péptidos NPY según la presente descripción no se unen y / o no estimulan o activan los receptores NPY afines. En una realización de la presente descripción, dichos receptores NPY afines comprenden receptores acoplados a la proteína G, en una realización receptores Y1, Y2 y / o Y5.

15 En una realización, los péptidos NPY según la presente descripción son potentes inductores de neuritogénesis y / o neuroprotectores.

En una realización, los péptidos NPY según la presente descripción aumentan o potencian la PLP.

20 *Péptido de uso*

Un aspecto de la presente descripción es proporcionar un péptido aislado que consiste en una secuencia peptídica de 15 a 33 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22),

25 donde dicho péptido comprende o consiste en la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante funcional que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19,

donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 de la SEQ ID NO: 22,

30 para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo.

Los términos «péptido» y «péptido aislado» se pueden utilizar indistintamente en el presente documento. Los términos «variante» y «variante funcional» se pueden utilizar indistintamente en el presente documento.

35 Es también un aspecto de la presente descripción proporcionar un péptido que consiste en 15 a 33 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22),

donde dicho péptido comprende al menos la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante de la misma,

40

donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 de la SEQ ID NO: 22,

para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo.

45 En una realización de la presente descripción, se proporciona un péptido que consiste en 15 a 33 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22),

comprendiendo dicho péptido al menos la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante de la misma,

50

no comprendiendo dicho péptido el aminoácido Tyr de la posición 36 de la SEQ ID NO: 22,

donde dicho péptido es seleccionado del grupo que consiste en:

55 SKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY3-35, SEQ ID NO: 1),

KPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY4-35, SEQ ID NO: 2),

PDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY5-35, SEQ ID NO: 3),

DNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY6-35, SEQ ID NO: 4),

NPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY7-35, SEQ ID NO: 5),

60 PGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY8-35, SEQ ID NO: 6),

- GEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY9-35, SEQ ID NO: 7),
 EDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY10-35, SEQ ID NO: 8),
 DAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY11-35, SEQ ID NO: 9),
 APAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY12-35, SEQ ID NO: 10),
 5 PAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY13-35, SEQ ID NO: 11),
 AEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY14-35, SEQ ID NO: 12),
 EDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY15-35, SEQ ID NO: 13),
 DMARYYSALRHYINLITRQR (NPY16-35, SEQ ID NO: 14),
 MARYYSALRHYINLITRQR (NPY17-35, SEQ ID NO: 15),
 10 ARYYYSALRHYINLITRQR (NPY18-35, SEQ ID NO: 16),
 RYYYSALRHYINLITRQR (NPY19-35, SEQ ID NO: 17),
 YYSALRHYINLITRQR (NPY20-35, SEQ ID NO: 18), y
 YSALRHYINLITRQR (NPY21-35, SEQ ID NO: 19),

15 o una variante de las mismas,

para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo.

Un péptido que «comprende o consiste en» una secuencia significa que el péptido puede comprender la secuencia,
 20 consistir en la secuencia o comprender al menos la secuencia completa. Un péptido que «comprende al menos» una
 secuencia peptídica, tal como «que comprende al menos la secuencia YSALRHYINLITRQR» significa que el péptido
 incluirá toda la secuencia peptídica YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19). Sin embargo, no excluye que
 puedan estar presentes componentes o aminoácidos adicionales.

25 En una realización, el péptido según la presente descripción para su uso en un procedimiento para tratar una
 enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es una variante que tiene al menos un 60 % de
 identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 19, tal como al menos un 65 % de identidad de
 secuencia, por ejemplo, al menos un 70 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 75 % de identidad de
 secuencia, por ejemplo, al menos un 80 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 85 % de identidad de
 30 secuencia, por ejemplo, al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de
 secuencia, por ejemplo, al menos un 99 % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 19.

En otra realización, el péptido según la presente descripción para su uso en un procedimiento para tratar una
 enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es una variante que tiene de 60 a 65 % de identidad
 35 de secuencia, por ejemplo, de 65 a 70 % de identidad de secuencia, tal como de 70 a 75 % de identidad de
 secuencia, por ejemplo, de 75 a 80 % de identidad de secuencia, tal como de 80 a 85 % de identidad de secuencia,
 por ejemplo, de 85 a 90 % de identidad de secuencia, tal como de 90 a 95 % de identidad de secuencia, por
 ejemplo, de 95 a 99 % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 19.

40 En una realización, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del
 sistema nervioso central y / o del ojo de la presente descripción se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID
 NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8,
 SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15,
 SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19; o una variante funcional que tiene al menos un
 45 60 % de identidad de secuencia con un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID
 NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9,
 SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16,
 SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19.

50 En otra realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una
 enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia,
 tal como al menos un 65 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 70 % de identidad de secuencia, tal
 como al menos un 75 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 80 % de identidad de secuencia, tal
 como al menos un 85 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal
 55 como al menos un 95 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 99 % de identidad de secuencia con
 un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4,
 SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ
 ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la
 SEQ ID NO: 19.

60

- De ello se deduce que dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo puede tener en una realización de la presente descripción una identidad de secuencia del 60 % al 65, tal como del 65 al 70 %, por ejemplo, una identidad de secuencia del 70 al 75 %, tal como del 75 al 80 % de identidad de secuencia, por ejemplo, del 80 al 85 % de identidad de secuencia, tal como del 85 al 90 % de identidad de secuencia, por ejemplo del 90 al 95 % de identidad de secuencia, tal como del 95 al 99 % de identidad de secuencia con un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19.
- 10 En una realización, el péptido según la presente descripción para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es una variante que tiene entre 1 y 10 sustituciones de aminoácidos en comparación con cualquiera de las SEQ ID. NO: 1 a 19, tal como 1 sustitución de aminoácidos, por ejemplo, 2 sustituciones de aminoácidos, tal como 3 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 4 sustituciones de aminoácidos, tal como 5 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 6 sustituciones de aminoácidos, tal como 7 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 8 sustituciones de aminoácidos, tal como 9 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 10 sustituciones de aminoácidos en comparación con cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 19.
- 15 En una realización, el péptido según la presente descripción para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es una variante que tiene entre 1 y 10 sustituciones de aminoácidos en comparación con la SEQ ID NO: 19, tal como 1 sustitución de aminoácidos, por ejemplo, 2 sustituciones de aminoácidos, tal como 3 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 4 sustituciones de aminoácidos, tal como 5 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 6 sustituciones de aminoácidos, tal como 7 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 8 sustituciones de aminoácidos, tal como 9 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 10 sustituciones de aminoácidos en comparación con la SEQ ID NO: 19.
- 20 En una realización de la presente descripción, una o más o todas, de dichas sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservativas de aminoácidos.
- 30 De ello se deduce que en una realización de la presente descripción, una variante peptídica de una secuencia como se define en el presente documento es una variante funcional, es decir, una variante que retiene cierta función biológica y / o actividad asociada con la secuencia nativa. En una realización, una variante peptídica según la presente descripción es capaz de unirse a la NCAM. En una realización de la presente descripción, una variante es capaz de unirse al módulo Ig1 de la NCAM. En una realización de la presente descripción, una variante no se une a y / o activa Y1, Y2 y / o Y5.
- 35 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 1 (NPY3-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1.
- 40 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 2 (NPY4-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 2.
- 45 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 3 (NPY5-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 3.
- 50 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 4 (NPY6-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 4.
- 55 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 5 (NPY7-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 5.
- 60 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 6 (NPY8-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 6.

En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 7 (NPY9-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 7

5

En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 8 (NPY10-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 8

10 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 9 (NPY11-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 9

15 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 10 (NPY12-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 10

20 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 11 (NPY13-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 11

25 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 12 (NPY14-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 12

25

En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 13 (NPY15-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 13

30 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 14 (NPY16-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 14

35 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 15 (NPY17-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 15

40 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 16 (NPY18-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 16

45 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 17 (NPY19-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 17

45

En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 18 (NPY20-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 18

50 En una realización de la presente descripción, dicho péptido para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es la SEQ ID NO: 19 (NPY21-35) o una variante funcional del mismo que tiene al al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19

Péptido

55

Es un aspecto también de la presente descripción proporcionar un péptido aislado que consiste en una secuencia peptídica de 15 a 32 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22),

60 donde dicho péptido comprende o consiste en la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19,

donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 del NPY (SEQ ID NO: 22).

Los términos «péptido» y «péptido aislado» se pueden utilizar indistintamente en el presente documento. Los términos «variante» y «variante funcional» se pueden utilizar indistintamente en el presente documento.

Es un aspecto también de la presente descripción proporcionar un péptido aislado que consiste en una secuencia peptídica de 15 a 32 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22),

10 donde dicho péptido comprende al menos la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante de la misma,

donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 del NPY (SEQ ID NO: 22).

15 En una realización de la presente descripción, se proporciona un péptido aislado que consiste en una secuencia peptídica de 15 a 32 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22),

comprendiendo dicho péptido al menos la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante de la misma,

20 no comprendiendo dicho péptido el aminoácido Tyr de la posición 36 del NPY (SEQ ID NO: 22),

donde dicho péptido es seleccionado del grupo que consiste en:

- 25 KPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY4-35, SEQ ID NO: 2),
PDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY5-35, SEQ ID NO: 3),
DNPGE DAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY6-35, SEQ ID NO: 4),
NPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY7-35, SEQ ID NO: 5),
PGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY8-35, SEQ ID NO: 6),
30 GEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY9-35, SEQ ID NO: 7),
EDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY10-35, SEQ ID NO: 8),
DAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY11-35, SEQ ID NO: 9),
APAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY12-35, SEQ ID NO: 10),
PAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY13-35, SEQ ID NO: 11),
35 AEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY14-35, SEQ ID NO: 12),
EDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY15-35, SEQ ID NO: 13),
DMARYYSALRHYINLITRQR (NPY16-35, SEQ ID NO: 14),
MARYYSALRHYINLITRQR (NPY17-35, SEQ ID NO: 15),
ARYYSALRHYINLITRQR (NPY18-35, SEQ ID NO: 16),
40 RYYSALRHYINLITRQR (NPY19-35, SEQ ID NO: 17),
YYSALRHYINLITRQR (NPY20-35, SEQ ID NO: 18), y
YSALRHYINLITRQR (NPY21-35, SEQ ID NO: 19),

o una variante de las mismas.

45 Un péptido que «comprende o consiste en» una secuencia significa que el péptido puede comprender la secuencia, consistir en la secuencia o comprender al menos la secuencia completa. Un péptido que «comprende al menos» una secuencia peptídica, tal como «que comprende al menos la secuencia YSALRHYINLITRQR» significa que el péptido incluirá toda la secuencia peptídica YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19). Sin embargo, no excluye que
50 puedan estar presentes componentes o aminoácidos adicionales.

En una realización, el péptido según la presente descripción es una variante que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 19, tal como al menos un 65 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 70 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 75 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 80 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 85 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 99 % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 19.

En otra realización, el péptido según la presente descripción es una variante que tiene de 60 a 65 % de identidad de secuencia, por ejemplo, de 65 a 70 % de identidad de secuencia, tal como de 70 a 75 % de identidad de secuencia,

60

por ejemplo, de 75 a 80 % de identidad de secuencia, tal como de 80 a 85 % de identidad de secuencia, por ejemplo, de 85 a 90 % de identidad de secuencia, tal como de 90 a 95 % de identidad de secuencia, por ejemplo, de 95 a 99 % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 19.

- 5 En una realización, dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19; o
- 10 una variante que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19.
- 15 En otra realización de la presente descripción, dicho péptido tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 65 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 70 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 75 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 80 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 85 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 99 % de identidad de secuencia con
- 20 un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19.

De ello se deduce que dicho péptido puede tener en una realización de la presente descripción del 60 % al 65 de

25 identidad de secuencia, tal como del 65 al 70 % de identidad de secuencia, por ejemplo, del 70 al 75 % de identidad de secuencia, tal como del 75 al 80 % de identidad de secuencia, por ejemplo, del 80 al 85 % de identidad de secuencia, tal como del 85 al 90 % de identidad de secuencia, por ejemplo, del 90 al 95 % de identidad de secuencia, tal como del 95 al 99 % de identidad de secuencia con un péptido seleccionado del grupo que consiste

30 en la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19.

En una realización, el péptido según la presente descripción es una variante que tiene entre 1 y 10 sustituciones de aminoácidos en comparación con cualquiera de las SEQ ID. NO: 2 a 19, tal como 1 sustitución de aminoácidos, por

35 ejemplo, 2 sustituciones de aminoácidos, tal como 3 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 4 sustituciones de aminoácidos, tal como 5 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 6 sustituciones de aminoácidos, tal como 7 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 8 sustituciones de aminoácidos, tal como 9 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 10 sustituciones de aminoácidos en comparación con cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a

40 19.

En una realización de la presente descripción, una o más o todas, de dichas sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservativas de aminoácidos.

De ello se deduce que en una realización de la presente descripción, una variante peptídica de una secuencia como

45 se define en el presente documento es una variante funcional, es decir, una variante que retiene cierta función biológica y / o actividad asociada con la secuencia nativa. En una realización, una variante peptídica según la presente descripción es capaz de unirse a la NCAM. En una realización de la presente descripción, una variante es capaz de unirse al módulo Ig1 de la NCAM. En una realización de la presente descripción, una variante no se une a

50 y / o activa Y1, Y2 y / o Y5.

En una realización, el péptido según la presente descripción no comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos SKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY3-35, SEQ ID NO: 1).

En una realización, el péptido según la presente descripción no comprende o consiste en la secuencia de

55 aminoácidos SKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY3-35, SEQ ID NO: 1) a menos que se utilice en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo.

En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 2 (NPY4-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 2.

60

En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 3 (NPY5-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 3.

5 En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 4 (NPY6-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 4.

En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 5 (NPY7-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 5.

10 En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 6 (NPY8-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 6.

En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 7 (NPY9-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 7.

15

En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 8 (NPY10-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 8.

20 En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 9 (NPY11-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 9.

En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 10 (NPY12-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 10.

25 En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 11 (NPY13-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 11.

En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 12 (NPY14-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 12.

30

En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 13 (NPY15-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 13.

35 En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 14 (NPY16-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 14.

En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 15 (NPY17-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 15.

40 En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 16 (NPY18-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 16.

En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 17 (NPY19-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 17.

45

En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 18 (NPY20-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 18.

50 En una realización, el péptido aislado según la presente descripción es la SEQ ID NO: 19 (NPY21-35) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19.

Péptido y péptido de uso

55 Los presentes inventores han demostrado de manera sorprendente que los péptidos según la presente descripción se unen a la molécula de adhesión celular neural (NCAM).

En una realización, los péptidos según la presente descripción son capaces de unirse y / o interactuar con y / o estimular (o activar) la molécula de adhesión celular neural (NCAM).

60 Cuando se hace referencia a un «péptido», este término abarcará ambas referencias a un péptido *per se*, y también

a un péptido para su uso según la presente descripción.

En una realización particular de la presente descripción, los presentes péptidos se unen al módulo Ig1 de la NCAM. En una realización particular de la presente descripción, los péptidos se unen al módulo Ig1 de la NCAM y no al módulo Ig3 de la NCAM. En una realización particular de la presente descripción, los péptidos no se unen al módulo Ig3 de la NCAM.

En una realización, los péptidos de la descripción no se unen a los receptores NPY afines. En una realización de la presente descripción, los péptidos no se unen a los receptores NPY afines Y1, Y2 e Y5.

En una realización, los péptidos según la presente descripción son capaces de estimular la proliferación de neuritas.

En una realización, los péptidos según la presente descripción son capaces de promover o estimular o aumentar la supervivencia de las neuronas.

En una realización, los péptidos según la presente descripción son capaces de potenciar la potenciación a largo plazo (PLP).

En una realización, los péptidos según la presente descripción son capaces de regular la neuroplasticidad.

En una realización, los péptidos según la presente descripción son capaces de estimular el aprendizaje y la memoria.

Según la presente descripción, un péptido como se ha definido anteriormente en el presente documento puede ser una variante funcional de dichas secuencias de aminoácidos definidas.

Las variantes de péptidos según la presente descripción pretenden ser los equivalentes funcionales de dichas secuencias, es decir, retener su capacidad para unirse a la NCAM.

Una variante funcional es una variante que conserva la misma actividad o capacidad biológica que el péptido del que se deriva; tales como los enumerados anteriormente en el presente documento: Capaz de unirse a la NCAM, como el módulo Ig1 de la NCAM, estimular la proliferación de las neuritas, promover o estimular o aumentar la supervivencia de las neuronas, potenciar la potenciación a largo plazo, regular la neuroplasticidad y / o estimular el aprendizaje y la memoria.

Las variantes peptídicas según la presente descripción pueden comprender una o más sustituciones de aminoácidos introducidas independientemente entre sí. En una realización, las variantes peptídicas según la presente descripción comprenden 1 sustitución de aminoácidos, por ejemplo, 2 sustituciones de aminoácidos, tal como 3 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 4 sustituciones de aminoácidos, tal como 5 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 6 sustituciones de aminoácidos, tal como 7 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 8 sustituciones de aminoácidos, tal como 9 sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, 10 sustituciones de aminoácidos.

En una realización de la presente descripción, dicha una o más sustituciones de aminoácidos es una sustitución conservadora de aminoácidos (o sustitución sinónima), es decir, la sustitución de aminoácidos cuyas cadenas laterales tienen propiedades bioquímicas similares y, por lo tanto, no afectan la función del péptido.

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

En una realización de la presente descripción, un residuo de serina (Ser) de la SEQ ID NO: 1 o un fragmento del mismo, es sustituido por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Gln, Asn y Thr (todos los aminoácidos con cadenas laterales polares no cargadas); e independientemente del mismo, un residuo de glicina (Gly) es sustituido por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Ala, Val, Leu e Ile; e independientemente del mismo, un residuo de arginina (Arg) es sustituido por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Lys e His (todos tienen cadenas laterales cargadas positivamente); e independientemente del mismo, un residuo de lisina (Lys) es sustituido por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Arg e His; e independientemente del mismo, un residuo de metionina (Met) es sustituido por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Leu, Pro, Ile, Val, Phe, Tyr y Trp (todos tienen cadenas laterales hidrofóbicas); e

independientemente del mismo, un residuo de glutamina (Gln) es sustituido por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Asp, Glu y Asn; e independientemente del mismo, un residuo de alanina (Ala) es sustituido por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Gly, Val, Leu e Ile.

- 5 La identidad entre secuencias de aminoácidos se puede calcular utilizando algoritmos bien conocidos, como BLOSUM 30, BLOSUM 40, BLOSUM 45, BLOSUM 50, BLOSUM 55, BLOSUM 60, BLOSUM 62, BLOSUM 65, BLOSUM 70, BLOSUM 75, BLOSUM 80, BLOSUM 85 o BLOSUM 90 o por comparación simple de los aminoácidos específicos presentes en las posiciones correspondientes en dos secuencias peptídicas a comparar.
- 10 La homología se puede utilizar como un sinónimo de identidad / identidad de secuencia.

Una variante de un péptido de la descripción también puede ser una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente un 10 % de coincidencias positivas de aminoácidos con cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 19, tal como un 20 % de coincidencias positivas de aminoácidos, por ejemplo, aproximadamente un 30 % de coincidencias positivas de aminoácidos, tal como aproximadamente un 40 % de coincidencias positivas de aminoácidos, por ejemplo, aproximadamente un 50 % de coincidencias positivas de aminoácidos, tal como aproximadamente un 60 % de coincidencias positivas de aminoácidos, por ejemplo, aproximadamente un 70 % de coincidencias positivas de aminoácidos, tal como un 80 % de coincidencias positivas de aminoácidos, por ejemplo, aproximadamente un 90 % de coincidencias positivas de aminoácidos, donde una coincidencia positiva de aminoácidos se define como la presencia en la misma posición en dos secuencias comparadas de residuos de aminoácidos que tienen propiedades físicas y / o químicas similares. K a R, E a D, L a M, Q a E, I a V, I a L, A a S, Y a W, K a Q, S a T, N a S y Q a R son coincidencias positivas de aminoácidos particulares de la presente descripción.

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

Las sustituciones conservativas se pueden introducir en una cualquiera o más posiciones de un péptido según la descripción o un fragmento del mismo, siempre y cuando la variante siga siendo funcional. Sin embargo, también puede ser deseable introducir sustituciones no conservativas en una o más posiciones (sustituciones no sinónimos).

Una sustitución no conservativa que conduce a la formación de una variante del péptido según la descripción, por ejemplo, diferiría sustancialmente en la polaridad, por ejemplo, un residuo con una cadena lateral no polar (Ala, Leu, Pro, Trp, Val, Ile, Leu, Phe o Met) sustituido por un residuo con una cadena lateral polar como Gly, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn, o Gln o un aminoácido cargado como Asp, Glu, Arg o Lys, o sustituyendo un residuo cargado o polar por uno no polar; y / o ii) difieren sustancialmente en su efecto sobre la orientación del esqueleto peptídico, tal como la sustitución de o para Pro o Gly por otro residuo; y / o iii) diferir sustancialmente en carga eléctrica, por ejemplo, sustitución de un residuo cargado negativamente tal como Glu o Asp por un residuo cargado positivamente tal como Lys, His o Arg (y viceversa); y / o iv) diferir sustancialmente en volumen estérico, por ejemplo, sustitución de un residuo voluminoso tal como His, Trp, Phe o Tyr por uno que tiene una cadena lateral menor, por ejemplo, Ala, Gly o Ser (y viceversa).

La sustitución de aminoácidos puede realizarse en una realización de la presente descripción en función de sus valores de hidrofobicidad e hidrofiliidad y la similitud relativa de los sustituyentes de cadena lateral de aminoácido, incluyendo la carga, el tamaño y similares.

Los péptidos según la presente descripción comprenden aminoácidos proteínogénicos o naturales, es decir, los 22 aminoácidos naturalmente incorporados en los polipéptidos. De estos, 20 están codificados por el código genético universal (véase la tabla 1 anterior) y los 2 restantes; selenocisteína (Sec, U) y pirrolisina (Pyl, O) se incorporan a las proteínas mediante mecanismos sintéticos únicos.

Un péptido según la descripción en una realización también puede comprender uno o más residuos de aminoácidos de origen no natural (aminoácidos no naturales, no proteogénicos o no estándar). Los aminoácidos de origen no natural incluyen, por ejemplo, sin limitación, beta-2-naftil-alanina, trans-3-metilprolina, 2,4-metanoprolina, cis-4-hidroxiprolina, trans-4-hidroxiprolina, N-metilglicina, alo-treonina, metiltreonina, hidroxietilcisteína, hidroxietilhomocisteína, nitroglutamina, homoglutamina, ácido piperídico, ácido tiazolidina carboxílico,

deshidroprolina, 3 y 4-metilprolina, 3,3-dimetilprolina, terc-leucina, norleucina, norvalina, 2-azafenilalanina, 3-azafenilalanina, 4-azafenilalanina y 4-fluorofenilalanina.

Cualquier aminoácido según la presente descripción puede estar en la configuración L o D. Si no se especifica nada, se indica preferentemente la referencia a la forma L-isomérica.

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

En una realización, el péptido según la presente descripción comprende Tyr en la posición 21 (Tyr21), es decir, Tyr de la posición 21 no se sustituye.

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

Además, los equivalentes funcionales de los péptidos pueden comprender modificaciones químicas tales como ubiquitinación, marcaje (por ejemplo, con radionúclidos, diversas enzimas, etc.), pegilación (derivación con polietilenglicol) o por inserción (o sustitución por síntesis química) de aminoácidos como la ornitina, que normalmente no se produce en proteínas humanas (no proteogénicas).

Se pueden formular compuestos estéricamente similares para imitar las porciones clave de la estructura peptídica. Esto se puede lograr mediante técnicas de modelado y diseño químico conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, la esterificación y otras alquilaciones pueden emplearse para modificar el amino terminal de, por ejemplo, un esqueleto peptídico de di-arginina, para imitar una estructura tetrapeptídica. Se entenderá que todos de dichos constructos estéricamente similares están dentro del alcance de la presente descripción. Los péptidos con alquilaciones N-terminales y C-terminales y esterificaciones también se incluyen en la presente descripción.

Cuando no se especifica nada, debe entenderse que el aminoácido C-terminal de un péptido según la presente descripción existe como ácido carboxílico libre, esto también puede especificarse como «-OH». Sin embargo, el aminoácido C-terminal de un péptido para su uso según la descripción puede ser, en otra realización, el derivado amidado, que se indica como «-NH₂» (o CONH₂).

Cuando no se indica nada más, el aminoácido N-terminal del péptido comprende un grupo amino libre, esto también puede especificarse como «H-» (o «NH₂»). Sin embargo, el aminoácido N-terminal de un péptido según la descripción puede ser, en otra realización, el derivado acetilado, que se indica como «acetilo» o «COCH₃».

En una realización, el aminoácido C-terminal del péptido según la presente descripción existe como ácido carboxílico libre («-OH»). En otra realización, el aminoácido C-terminal del péptido según la presente descripción es un derivado amidado («-NH₂»). En una realización, el aminoácido N-terminal del péptido según la presente descripción comprende un grupo amino libre («H-»). En otra realización, el aminoácido N-terminal del péptido según la presente descripción es el derivado acetilado («-acetilo» o «COCH₃»).

Una secuencia peptídica contigua o consecutiva es una secuencia de aminoácidos consecutivos que se unen linealmente mediante enlaces peptídicos. La secuencia de aminoácidos contigua y consecutiva se usa indistintamente en el presente documento.

En una realización, el péptido según la presente descripción comprende una secuencia de aminoácidos contigua de 32 aminoácidos, tal como 31 aminoácidos, por ejemplo, 30 aminoácidos, por ejemplo, 29 aminoácidos, tal como 28 aminoácidos, por ejemplo, 27 aminoácidos, tal como 26 aminoácidos, por ejemplo, 25 aminoácidos, tal como 24 aminoácidos, por ejemplo, 23 aminoácidos, tal como 22 aminoácidos, por ejemplo, 21 aminoácidos, tal como 20 aminoácidos, por ejemplo, 19 aminoácidos, tal como 18 aminoácidos, por ejemplo, 17 aminoácidos, tal como 16 aminoácidos, por ejemplo, 15 aminoácidos derivados del NPY (SEQ ID NO: 22) que comprende al menos NPY21-35 (SEQ ID NO: 19) o una variante del mismo.

En una realización, el péptido según la presente descripción comprende una secuencia de aminoácidos contigua de

a lo sumo 32 aminoácidos, tal como a lo sumo 31 aminoácidos, por ejemplo, a lo sumo 30 aminoácidos, por ejemplo, a lo sumo 29 aminoácidos, tal como a lo sumo 28 aminoácidos derivados del NPY (SEQ ID NO: 22) que comprende al menos NPY21-35 (SEQ ID NO: 19) o una variante del mismo.

- 5 En una realización de la presente descripción, el péptido comprende una secuencia de aminoácidos contigua de al menos 15 aminoácidos, por ejemplo, al menos 16 aminoácidos, por ejemplo, al menos 17 aminoácidos, tal como al menos 18 aminoácidos, por ejemplo, al menos 19 aminoácidos, tal como al menos 20 aminoácidos derivados del NPY (SEQ ID NO: 22) que comprende al menos NPY21-35 (SEQ ID NO: 19) o una variante del mismo.
- 10 Un péptido de la presente descripción en una realización consiste en 15-32 aminoácidos contiguos. En una realización, el péptido de la descripción consiste en 15-16, por ejemplo, 16-17, tal como 17-18, por ejemplo, 18-19, tal como 19-20, por ejemplo, 20-21, tal como 21-22, por ejemplo, 22-23, tal como 23-24, por ejemplo, 24-25, tal como 25-26, por ejemplo, 26-27, tal como 27-28, por ejemplo, 28-29, tal como 29-30, por ejemplo, 30-31, tal como 31-32 aminoácidos contiguos derivados del NPY (SEQ ID NO: 22) que comprende al menos NPY21-35 (SEQ ID NO: 19) o una variante del mismo.

15 El péptido de la presente descripción en otra realización comprende una secuencia de aminoácidos contigua que tiene una longitud total de más de o igual a 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 o 32 residuos de aminoácidos contiguos derivados del NPY (SEQ ID NO: 22) y que comprende al menos NPY21-35 (SEQ ID NO: 19) o una variante del mismo.

Compuesto de la presente descripción

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

30 Un aspecto de la presente descripción es proporcionar un compuesto según la presente descripción para su uso como medicamento y / o para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo.

Compuesto multimérico

35 En una realización, el péptido según la presente descripción se formula como un multímero. Un multímero es una proteína que comprende o consiste en múltiples monómeros. Un multímero es un agregado de múltiples moléculas (también conocidas como monómeros, como mono = uno) que generalmente se mantienen juntas con enlaces no covalentes. Esta definición distingue un multímero de un polímero, que es una serie de monómeros que se mantienen unidos con enlaces covalentes.

40 Una secuencia peptídica de la presente descripción se puede conectar a otra secuencia peptídica (idéntica o no idéntica) de la presente descripción mediante un enlace químico o a través de un grupo enlazador. En algunas realizaciones, un péptido de la descripción se puede formular como un oligómero o multímero de monómeros, donde cada monómero es como una secuencia peptídica como se define según la presente descripción.

45 Por lo tanto, según la descripción, un compuesto multimérico puede ser un polímero que comprende dos o más secuencias peptídicas de la descripción, siendo dichas secuencias peptídicas idénticas o no idénticas, donde al menos una de las dos o más secuencias peptídicas es un péptido según la presente descripción. Preferentemente, ambas secuencias peptídicas son un péptido según la presente descripción.

50 En una realización, el compuesto multimérico es un dímero, que comprende dos péptidos según la presente descripción, siendo dichos dos péptidos idénticos o no idénticos uno con respecto al otro.

55 En otra realización, el compuesto multimérico es un trímero, que comprende tres péptidos según la presente descripción, siendo dichos péptidos idénticos o no idénticos uno con respecto al otro.

En otra realización, el compuesto multimérico es un tetramero, que comprende cuatro péptidos según la presente descripción, siendo dichos péptidos idénticos o no idénticos uno con respecto al otro.

60 En una realización de la presente descripción, el compuesto multimérico es un dendrímero, tal como un dendrímero

tetramérico u octamérico. Los dendrímeros son moléculas grandes, prácticamente esféricas, constantemente ramificadas, típicamente simétricas alrededor del núcleo, y con frecuencia adoptan una morfología tridimensional esférica.

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

En algunas realizaciones particulares, el compuesto multimérico puede comprender dos secuencias de aminoácidos
10 idénticas de la presente descripción (dímero) o el compuesto puede comprender cuatro copias idénticas de una secuencia de aminoácidos de la presente descripción (dendrímero tetramérico).

Los multímeros según la divulgación pueden hacerse uniendo dos o más monómeros peptídicos a través de un
15 enlace peptídico o un grupo enlazador. Pueden unirse a un esqueleto de lisina, tal como un residuo de lisina (cada cadena peptídica está unida a un único residuo de lisina) o acoplarse a un portador polimérico, por ejemplo, un portador proteico. Dicho grupo enlazador en una realización de la presente descripción comprende una pluralidad de
20 residuos de lisina, tal como una fracción nuclear que tiene una pluralidad de residuos de lisina, tal como se ve en una estructura dendromérica a base de lisina que contiene tres, siete, quince y más residuos de lisina. Sin embargo, se puede prever cualquier otro enlace de monómeros peptídicos conocidos por el experto en la materia.

El enlace puede ocurrir, en una realización de la presente descripción, en el extremo N-terminal o C-terminal de los
monómeros peptídicos.

Constructos de ácido nucleico que codifican el péptido NPY

25 Existe una variedad de enfermedades de la retina derivadas de causas genéticas y no genéticas o una combinación de ambas. La retina es una ubicación privilegiada para la terapia génica debido a su accesibilidad, estado privilegiado inmunitario y tipos de células susceptibles. Se han intentado varias estrategias para rescatar la enfermedad de la retina, incluido el reemplazo de genes, la reducción de genes con ribozimas y ARNip y el
30 suplemento terapéutico de genes.

En una realización de la presente descripción, se proporciona un constructo de ácido nucleico que codifica y es capaz de expresar un péptido según la presente descripción. Preferentemente, dicho constructo de ácido nucleico
35 podrá ser capaz de expresar continuamente un péptido según la presente descripción durante un período de tiempo prolongado, tal como al menos 1 mes, por ejemplo, al menos 2 meses, tal como al menos 3 meses, por ejemplo, al menos 4 meses, tal como al menos 5 meses, por ejemplo, al menos 6 meses, tal como al menos 7 meses, por ejemplo, al menos 8 meses, tal como al menos 9 meses, por ejemplo, al menos 12 meses.

Es un aspecto de la presente descripción proporcionar un constructo de ácido nucleico que codifica un péptido que
40 consiste en una secuencia peptídica de 15 a 33 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22), donde dicho péptido comprende al menos o consiste en la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante funcional que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 de la SEQ ID NO: 22.

45 Es un aspecto también de la presente descripción proporcionar un constructo de ácido nucleico que codifica un péptido que consiste en una secuencia peptídica de 15 a 32 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22), donde dicho péptido comprende o consiste en la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 del NPY
50 (SEQ ID NO: 22).

También es un aspecto de la presente descripción proporcionar un constructo de ácido nucleico que codifica un péptido que consiste en 15 a 33 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID
55 NO: 22), donde dicho péptido comprende al menos o consiste en la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante funcional del mismo, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 de la SEQ ID NO: 22, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo.

En una realización de la presente descripción, el péptido codificado del constructo de un ácido nucleico es una
60 variante que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 19, tal como

al menos un 65 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 70 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 75 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 80 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 85 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 99 % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 19.

En una realización de la presente descripción, el péptido codificado del constructo de un ácido nucleico es una variante que tiene de 60 a 65 % de identidad de secuencia, por ejemplo, de 65 a 70 % de identidad de secuencia, tal como de 70 a 75 % de identidad de secuencia, por ejemplo, de 75 a 80 % de identidad de secuencia, tal como de 80 a 85 % de identidad de secuencia, por ejemplo, de 85 a 90 % de identidad de secuencia, tal como de 90 a 95 % de identidad de secuencia, por ejemplo, de 95 a 99 % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 19.

En una realización de la presente descripción, dicho péptido codificado del constructo de ácido nucleico se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19; o

una variante funcional que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 65 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 70 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 75 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 80 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 85 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 99 % de identidad de secuencia con un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19.

En una realización de la presente descripción, dicho péptido codificado del constructo de ácido nucleico no comprende ni consiste en la SEQ ID NO: 1 (NPY3-35), a menos que se use en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo.

Por constructo de ácido nucleico se entiende un ácido nucleico manipulado genéticamente. El constructo de ácido nucleico puede ser un ácido nucleico lineal y no replicante, un vector de expresión circular o un plásmido de replicación autónoma. Un constructo de ácido nucleico puede comprender varios elementos tales como, pero no limitados a genes o fragmentos de los mismos, promotores, potenciadores, terminadores, colas de poli-A, enlazadores, polienlazadores, enlazadores operativos, sitios de clonación múltiple (MCS), marcadores, codones de PARADA, sitios de entrada ribosomal internos (IRES) y secuencias homólogas del huésped para la integración u otros elementos definidos. Debe entenderse que el constructo de ácido nucleico según la presente descripción puede comprender todo o un subconjunto de cualquier combinación de los elementos mencionados anteriormente.

Los procedimientos para diseñar constructos de ácido nucleico son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook y col., eds., Cold Spring Harbor Laboratory, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989). Además, los constructos de ácido nucleico según la presente descripción pueden sintetizarse sin patrón, y pueden obtenerse de diversos proveedores comerciales (por ejemplo, Genscript Corporation).

En una realización de la presente descripción, el constructo de ácido nucleico son constructos de ADN desnudo que comprenden secuencias que codifican el péptido de la descripción.

También es un aspecto de la presente descripción proporcionar el constructo de ácido nucleico como se describe anteriormente en el presente documento comprendido dentro de un vehículo de suministro. Un vehículo de suministro es una entidad mediante la cual una secuencia de nucleótidos o polipéptido o ambos pueden ser transportados desde al menos un medio a otro. Los vehículos de suministro se utilizan generalmente para la expresión de las secuencias codificadas dentro del constructo de ácido nucleico y / o para el suministro intracelular del constructo o el polipéptido codificado en el mismo.

En una realización, se proporciona un vehículo de suministro que comprende el constructo de ácido nucleico según la presente descripción. Un vehículo de suministro se puede seleccionar del grupo que consiste en: Vehículos basados en ARN, vehículos / vectores basados en ADN, vehículos basados en lípidos (como un liposoma), vehículos basados en polímero (como un portador de ADN polimérico catiónico), partículas de oro coloidal

(recubrimiento) y vehículos o vectores de ADN o ARN derivados viralmente.

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

5

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

10 Los ejemplos de vehículos de suministro químico incluyen, pero no se limitan a: microesferas poliméricas biodegradables, formulaciones a base de lípidos tales como portadores de liposomas, moléculas cargadas catiónicamente tales como liposomas, sales de calcio o dendrímeros, lipopolisacáridos, polipéptidos y polisacáridos.

Otra realización de la presente descripción comprende un vector que en el presente documento se denota como un
15 vector viral (es decir, no un virus) como un vehículo de suministro. Los vectores víricos según la presente descripción se hacen a partir de un genoma viral modificado, es decir, el ADN o ARN real que forma el genoma vírico, y se introducen en forma desnuda. Por lo tanto, cualquier estructura de la capa que rodea el genoma viral hecha de proteínas virales o no virales no es parte del vector viral según la presente descripción.

20 El virus del cual se deriva el vector viral se puede seleccionar del grupo no exhaustivo de: adenovirus, retrovirus, lentivirus, virus adenoasociados, herpesvirus, virus vacuna, virus espumosos, citomegalovirus, virus del bosque de Semliki, virus de la viruela, vector vírico de ARN y vector vírico de ADN. Dichos vectores víricos se conocen bien en la técnica.

25 En una realización de la presente descripción, dichos vectores víricos pueden seleccionarse del grupo que consiste en adenovirus, lentivirus, virus adenoasociados (AAV) y virus adenoasociados recombinantes (rAAV). En una realización preferida de la presente descripción, dicho vector viral es un vector de rAAV terapéutico tal como un vector de rAAV terapéutico.

30 Un adenovirus es un grupo de virus que contiene ADN de doble cadena. Los adenovirus pueden modificarse genéticamente, haciéndolos incapaces de replicarse o potencialmente incapaces de replicarse. En esta forma, como constructos adenovíricos o adenovectores, pueden utilizarse como vehículos de suministro de genes para la vacunación o terapia génica.

35 Los vectores de terapia génica que utilizan AAV pueden infectar tanto células en división como en reposo y persistir en un estado extracromosómico sin integrarse en el genoma de la célula huésped. Estas características hacen del AAV un candidato muy atractivo para crear vectores virales para la terapia génica. Hasta la fecha, los vectores de AAV se han utilizado en más de 80 ensayos clínicos en todo el mundo.

40 Existen al menos 11 serotipos de AAV, y todos estos están incluidos en la presente descripción.

Los vectores de expresión viral que se han utilizado para dirigirse a las células de la retina incluyen adenovirus, lentivirus y virus adenoasociados recombinantes (rAAV).

45 Los vectores virales adenoasociados recombinantes (rAAV) se están colocando a la vanguardia de los experimentos de terapia génica. Dada la naturaleza no patógena, la baja inmunogenicidad, la facilidad de administración, la persistencia y las posibilidades de focalización del rAAV, está preparado para convertirse en un actor importante en la terapia génica de la retina.

50 Los vectores derivados del virus adenoasociado (AAV) son actualmente los vehículos más prometedores para el suministro de genes terapéuticos a la retina. Recientemente, se ha demostrado que la administración subretiniana de AAV2 es segura y eficaz en pacientes con una forma rara de ceguera infantil hereditaria, lo que sugiere que la terapia génica retiniana mediada por AAV puede extenderse con éxito a otras afecciones de ceguera. Esto se ve respaldado por la gran versatilidad del AAV como plataforma vectorial, ya que hay un gran número de variantes de

55 AAV y muchas de ellas tienen características únicas de transducción útiles para atacar diferentes tipos de células en la retina, como la glía, el epitelio y muchos tipos de neuronas. En la actualidad, se están utilizando vectores de AAV de desarrollo natural, diseñados racionalmente o desarrollados *in vitro* para transducir varios tipos de células diferentes en la retina y para tratar una variedad de modelos animales de enfermedad de la retina. Véase, por ejemplo, Vandenberghe y Auricchio (Gene Ther 2012 Feb;19(2):162-8' Novel adeno-associated viral vectors for

60 retinal gene therapy').

Célula recombinante

Un aspecto de la presente descripción se refiere a una célula que comprende el constructo de ácido nucleico según la presente descripción. Una célula recombinante de este tipo puede utilizarse como herramienta para la investigación *in vitro*, como vehículo de suministro para el constructo de ácido nucleico o como parte de un régimen de terapia génica. El constructo de ácido nucleico según la descripción se puede introducir en células mediante técnicas bien conocidas en la técnica y que incluyen microinyección de ADN en el núcleo de una célula, transfección, electroporación, fusión de lipofección / liposoma y bombardeo de partículas. Las células adecuadas incluyen células autólogas y no autólogas, y pueden incluir células xenogénicas.

Procedimiento de tratamiento

También es un aspecto de la presente descripción proporcionar un péptido o un constructo de ácido nucleico que codifica un péptido según la presente descripción para su uso como medicamento.

Es un aspecto adicional de la presente descripción proporcionar un péptido o un constructo de ácido nucleico que codifica un péptido, consistiendo dicho péptido en 15 a 33 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropeptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22), donde dicho péptido comprende al menos o consiste en la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante funcional del mismo, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 de la SEQ ID NO: 22, para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo.

También se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un individuo que lo necesite una cantidad eficaz de un péptido o un constructo de ácido nucleico que codifica un péptido, consistiendo dicho péptido en 15 a 33 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropeptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22), donde dicho péptido comprende al menos o consiste en la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante funcional del mismo, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 de la SEQ ID NO: 22.

Un individuo que lo necesite, como se denomina en el presente documento, es un individuo que puede beneficiarse de la administración de un péptido o composición farmacéutica según la presente descripción. Dicho individuo puede padecer una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo o estar en riesgo de padecer del mismo. El individuo puede ser cualquier ser humano, masculino o femenino, bebé, de edad media o anciano. El trastorno que será tratado o prevenido en el individuo puede relacionarse con la edad del individuo, la salud general del individuo, los medicamentos usados para tratar al individuo o si el individuo tiene o no un historial previo de padecimiento de enfermedades o trastornos que pudieran inducir o haber inducido una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo en el individuo.

Por «tratar una enfermedad o trastorno» se entiende uno o más de tratamiento, prevención y alivio.

También se proporciona el uso de un péptido o un constructo de ácido nucleico que codifica un péptido, consistiendo dicho péptido en 15 a 33 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropeptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22), donde dicho péptido comprende al menos o consiste en la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante funcional del mismo, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 de la SEQ ID NO: 22, para la elaboración de un medicamento para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo.

Procedimiento de tratamiento - Enfermedades y trastornos del ojo.

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del ojo.

En una realización de la presente descripción, dicha enfermedad o trastorno del ojo es una enfermedad o trastorno que implica neuronas, en una realización de la presente descripción neuronas del nervio óptico o retinianas.

En una realización de la presente descripción, dicha enfermedad o trastorno del ojo es una enfermedad o trastorno de la retina o del nervio óptico.

En una realización de la presente descripción, dicha enfermedad o trastorno del ojo es una enfermedad o trastorno

de la retina. En otra realización de la presente descripción, dicha enfermedad o trastorno del ojo es una enfermedad o trastorno del nervio óptico.

Una enfermedad o trastorno de la retina implica que la retina del ojo esté involucrada en la enfermedad o trastorno.

- 5 La retina comprende neuronas y, como tal, dichos trastornos de la retina son trastornos en los que es deseable la neurogénesis y / o la neuroprotección.

La retina de vertebrados es una capa de tejido sensible a la luz que recubre la superficie interna del ojo. La óptica del ojo crea una imagen del mundo visual en la retina, que cumple la misma función que la película en una cámara.

- 10 La luz que incide en la retina inicia una cascada de eventos químicos y eléctricos que finalmente desencadenan los impulsos nerviosos. Estos se envían a varios centros visuales del cerebro a través de las fibras del nervio óptico. En el desarrollo embrionario de vertebrados, la retina y el nervio óptico se originan como proliferaciones del cerebro en desarrollo, por lo que la retina puede considerarse parte del sistema nervioso central (SNC).

- 15 La retina es una estructura en capas con varias capas de neuronas interconectadas por sinapsis. Las únicas neuronas que son directamente sensibles a la luz son las células fotorreceptoras. Estos son principalmente de dos tipos: los bastones y los conos. Toda la retina contiene alrededor de 7 millones de conos y 75 a 150 millones de bastones. Los bastones funcionan principalmente en condiciones de poca luz y proporcionan visión en blanco y negro, mientras que los conos son compatibles con la visión diurna y la percepción del color. Un tercer tipo de

- 20 fotorreceptor, mucho más raro, la célula ganglionar fotosensible, es importante para las respuestas reflexivas a la luz del día. Las señales neurales de los bastones y conos se someten al procesamiento por parte de otras neuronas de la retina. La salida toma la forma de potenciales de acción en células ganglionares de la retina cuyos axones forman el nervio óptico.

- 25 La mácula o mácula lútea es una mancha amarilla altamente pigmentada de forma ovalada cerca del centro de la retina del ojo humano. Tiene un diámetro de aproximadamente 1,5 mm y, a menudo, se define histológicamente por tener dos o más capas de células ganglionares. Cerca de su centro se encuentra la fovea, un hoyo pequeño que contiene la mayor concentración de células cónicas en el ojo y es responsable de la visión central de alta resolución. La mácula también contiene la parafovea y la perifovea.

- 30 Existen muchas enfermedades y trastornos hereditarios y adquiridos que afectan la retina.

En una realización, se proporciona un péptido según la presente descripción para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno de la retina, donde dicha enfermedad o trastorno de la retina se selecciona del

- 35 grupo que consiste en

- retinitis pigmentosa (grupo de enfermedades genéticas que afectan la retina y causan la pérdida de la visión nocturna y la visión periférica);
- degeneración macular (enfermedades caracterizadas por la pérdida de la visión central debido a la muerte o deterioro de las células de la mácula);
- 40 • distrofia de conos y bastones (CORD) (enfermedades en las que la pérdida de la visión es causada por el deterioro de los conos y / o bastones en la retina);
- desprendimiento o separación de la retina (en el que la retina se separa de la parte posterior del globo ocular; el término desprendimiento de retina se usa para describir una separación de la retina neurosensorial del epitelio
- 45 pigmentario de la retina);
- retinopatía hipertensiva y retinopatía diabética (la hipertensión y la diabetes mellitus pueden causar daño a los pequeños vasos sanguíneos que irrigan la retina).

- Una enfermedad o trastorno del nervio óptico implica que el nervio óptico del ojo esté involucrado en la enfermedad
- 50 o trastorno. El nervio óptico es el segundo de doce nervios craneales pareados, pero comúnmente se considera parte del sistema nervioso central, ya que se deriva de una evasión del diencéfalo durante el desarrollo embrionario, cubierto de mielina y envuelto en las tres capas meníngeas. Tampoco se regenera después de una lesión. El nervio óptico, también conocido como nervio craneal 2, transmite información visual desde la retina hasta el cerebro. Las fibras de la retina circulan a lo largo del nervio óptico hasta nueve núcleos visuales primarios en el cerebro, desde
- 55 donde una mayor transmisión se introduce en la corteza visual primaria. El nervio óptico está compuesto por axones de células ganglionares de la retina y células de soporte.

- El daño o lesión al nervio óptico generalmente causa una pérdida de visión permanente y potencialmente grave, así como un reflejo pupilar anormal, que es importante para el diagnóstico. El tipo de pérdida del campo visual
- 60 dependerá de qué porciones del nervio óptico se dañaron.

La lesión del nervio óptico puede ser el resultado de problemas congénitos o hereditarios, como neuropatía óptica hereditaria de Leber, glaucoma, traumatismo, toxicidad, inflamación, isquemia, infección (muy rara vez) o compresión de tumores o aneurismas. Por el momento, las tres lesiones más comunes del nervio óptico son el
 5 glaucoma, la neuritis óptica (especialmente en los menores de 50 años) y la neuropatía óptica isquémica anterior (generalmente en las personas mayores de 50).

En una realización de la presente descripción, dicha enfermedad o trastorno del nervio óptico se selecciona del grupo que consiste en una lesión en el nervio óptico, que incluye lesiones traumáticas y congénitas en el nervio
 10 óptico, incluida la neuropatía óptica hereditaria de Leber, glaucoma, trauma, toxicidad, inflamación, isquemia, infección (muy raramente), compresión de tumores o aneurismas, neuritis óptica y neuropatía óptica isquémica anterior.

Retinitis pigmentosa

15 En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la retinitis pigmentosa.

La retinitis pigmentosa (comúnmente conocida como «RP») es una enfermedad caracterizada por la pérdida
 20 progresiva de las células fotorreceptoras sensibles a la luz que recubren la parte posterior del ojo. Por lo general, los fotorreceptores de bastón (responsables de la visión nocturna) se ven afectados primero, por lo que la pérdida de la visión nocturna (nictalopía) suele ser el primer síntoma. La pérdida de la visión diurna (mediada por los fotorreceptores de cono) generalmente se conserva hasta las últimas etapas de la enfermedad. Eventualmente puede conducir a la ceguera.

25 El moteado del epitelio pigmentario de la retina con la pigmentación negra de *espículas óseas* es típicamente indicativo de retinitis pigmentosa. Otras características oculares incluyen palidez cerosa de la cabeza del nervio óptico, atenuación (adelgazamiento) de los vasos retinianos, maculopatía de celofán, edema macular quístico y catarata subcapsular posterior.

30 La RP es una de las formas más comunes de degeneración retiniana hereditaria. Existen múltiples genes que, cuando están mutados, pueden causar el fenotipo de la retinitis pigmentosa, incluido el gen que codifica la rodopsina y la opsina. Cuando un gen específico está implicado, la RP puede diagnosticarse adecuadamente según la mutación específica, y se denota con un sufijo (por ejemplo, RP4 es la mutación RHO).

35 Actualmente no hay cura para la retinitis pigmentosa, pero existen hoy tratamientos disponibles en algunos países. La progresión de la enfermedad se puede reducir con la ingesta diaria de vitamina A. Un enfoque terapéutico muy reciente es el implante de retina Argus II (prótesis epiretinal anelaborada implantada quirúrgicamente en y sobre el ojo que incluye una antena, una funda electrónica y una matriz de electrodos).

Desprendimiento de retina

40 En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento del desprendimiento de retina.

45 El desprendimiento de retina es un trastorno del ojo en el cual la retina se despega de su capa subyacente de tejido de soporte. El desprendimiento inicial puede estar localizado, pero sin un tratamiento rápido, la retina completa puede desprenderse, lo que lleva a la pérdida de la visión y la ceguera.

50 El sistema óptico del ojo enfoca la luz en la retina, y la retina traduce esa imagen enfocada en impulsos neurales y los envía al cerebro a través del nervio óptico. En ocasiones, el desprendimiento vítreo posterior, la lesión o el traumatismo en el ojo o la cabeza pueden causar un pequeño desgarro en la retina. El desgarro permite que el líquido vítreo se filtre por debajo de la retina y se desprenda. Los fotorreceptores en pacientes con desprendimiento de retina muestran una plasticidad estructural abundante en forma de retracción axonal, extensión de neuritas y
 55 formación de varices presinápticas.

Un desprendimiento de retina suele ir precedido por un desprendimiento vítreo posterior. Un desprendimiento vítreo posterior (PVD) es una afección del ojo en la cual la membrana vítrea se separa de la retina. Se refiere a la separación de la membrana hialoidal posterior de la retina en cualquier lugar posterior a la base vítrea (una unión de
 60 3-4 mm de ancho a la ora serrata). En términos generales, la afección es común en los adultos mayores y más del

75 % de los mayores de 65 años la desarrollan. Aunque es menos común entre las personas de 40 o 50 años, la afección no es rara en esas personas.

5 El desprendimiento de retina puede ser causado por ejemplo por SIDA, cirugía de cataratas, retinopatía diabética, eclampsia, homocisteinuria, hipertensión maligna, retinoblastoma, cáncer ocular metastásico, síndrome de Stickler y enfermedad de Von Hippel-Lindau.

10 En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento del desprendimiento vítreo posterior.

El desprendimiento de retina se puede subclasificar en los siguientes tres tipos, los cuales se incluyen todos en la presente descripción:

1) Desprendimiento retiniano regmatógeno: se produce debido a una ruptura en la retina (llamada desgarro retiniano) que permite que el líquido pase del espacio vítreo al espacio subretiniano. Las rupturas retinianas se dividen en tres tipos: orificios, desgarros y diálisis. Los orificios se forman debido a la atrofia retiniana, especialmente dentro de un área de degeneración reticular. Los desgarros se deben a la tracción vitreoretiniana. Las diálisis que son muy periféricas y circunferenciales pueden ser traccionales o atróficas, donde la forma atrófica es la que ocurre con mayor frecuencia como diálisis idiopática de los jóvenes. Una minoría de desprendimientos retinianos regmatógenos resultan de traumas, incluidos los golpes contundentes a la órbita, traumas penetrantes y conmociones cerebrales a la cabeza. El inicio gradual parece ser la norma, con más del 50 % que se presenta más de un mes después de la inducción a la lesión.

2) Desprendimiento retiniano exudativo, seroso o secundario: se produce debido a la inflamación, lesión o anomalías vasculares que hacen que el líquido se acumule debajo de la retina sin la presencia de un orificio, desgarro o ruptura. En la evaluación del desprendimiento de retina es fundamental excluir el desprendimiento exudativo, ya que la cirugía empeorará la situación, no la mejorará. Aunque es raro, el desprendimiento retiniano exudativo puede ser causado por el crecimiento de un tumor en las capas de tejido debajo de la retina, es decir, la coroides. Este cáncer se llama melanoma corioideo, y

3) Desprendimiento retiniano traccional: se produce cuando el tejido fibroso o fibrovascular, causado por una lesión, inflamación o neovascularización, extrae la retina sensorial del epitelio pigmentario retiniano.

El tratamiento del desprendimiento retiniano mediante el uso de los péptidos según la presente descripción es una alternativa o puede ser un complemento al tratamiento quirúrgico empleado hoy en día, que incluye la criopexia y la fotocoagulación con láser, la cirugía de hebilla escleral, la retinopexia neumática y la vitrectomía.

Retinopatías

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de una retinopatía.

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de una retinopatía seleccionada del grupo que consiste en retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiación, vitreoretinopatía proliferativa (PVR), retinopatía por enfermedad autoinmune, retinopatía por anemia y retinopatía por vena retiniana u oclusión arterial.

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la retinopatía diabética.

La retinopatía diabética es una retinopatía (daño a la retina) causada por complicaciones de la diabetes, que eventualmente puede conducir a la ceguera. Es una manifestación ocular de la diabetes, una enfermedad sistémica, que afecta hasta al 80 por ciento de todos los pacientes que han tenido diabetes durante 10 años o más. Cuanto más tiempo tenga una persona diabetes, mayores serán sus probabilidades de desarrollar retinopatía diabética.

La retinopatía diabética es el resultado de cambios retinianos microvasculares. La muerte del pericito intramural inducida por hiperglucemia y el engrosamiento de la membrana basal conducen a la incompetencia de las paredes vasculares. Estos daños cambian la formación de la barrera de la retina en la sangre y también hacen que los vasos sanguíneos de la retina sean más permeables. Los vasos sanguíneos pequeños, como los que se encuentran en el ojo, son especialmente vulnerables a un control deficiente de la glucosa en sangre. Durante la etapa inicial, llamada retinopatía diabética no proliferativa (NPDR), la mayoría de las personas no nota ningún cambio en su visión. Los cambios tempranos que son reversibles y no amenazan la visión central a veces se denominan *retinopatía simple* o

retinopatía de fondo. A medida que la enfermedad progresa, la retinopatía diabética no proliferativa severa entra en una etapa avanzada o proliferativa (PDR), cuando los vasos sanguíneos proliferan. La falta de oxígeno en la retina hace que los vasos sanguíneos nuevos y frágiles crezcan a lo largo de la retina y en el humor vítreo transparente y gelatinoso que llena el interior del ojo. Sin un tratamiento oportuno, estos nuevos vasos sanguíneos pueden sangrar, nublar la visión y destruir la retina. La proliferación fibrovascular también puede causar desprendimiento de retina traccional. Los nuevos vasos sanguíneos también pueden crecer en el ángulo de la cámara anterior del ojo y causar glaucoma neovascular.

No hay cura para la retinopatía diabética, sin embargo, la pérdida de la visión puede ser más lenta o detenerse con cirugía láser / fotocoagulación con láser, inyección de corticosteroides o Anti-VEGF (anticuerpo VEGF) en el ojo o vitrectomía (cirugía para extirpar parte o la totalidad del humor vítreo del ojo).

La retinopatía hipertensiva es un daño y cambios adaptativos a la retina y la circulación retiniana debido a una alta presión arterial (es decir, hipertensión).

La retinopatía por radiación es un daño a la retina debido a la exposición a la radiación ionizante. Dicha radiación puede administrarse para el tratamiento de los cánceres oculares y otros tipos de cáncer, como los cánceres del área de la cabeza y el cuello. La retinopatía por radiación tiene un inicio tardío, generalmente después de meses o años de radiación, y es lentamente progresiva. Generalmente, se requiere una exposición a dosis de 30-35 Gy o más para inducir síntomas clínicos, sin embargo, la retinopatía puede desarrollarse después de tan solo 15 Gy de radiación de haz externo.

La vitreorretinopatía proliferativa (VRP) es una enfermedad que se desarrolla como una complicación secundaria a un desprendimiento retiniano regmatógeno (se produce debido a una ruptura en la retina) después de una enfermedad, lesión o cirugía de la retina. La VRP ocurre en aproximadamente el 8-10 % de los pacientes que se someten a una cirugía primaria de desprendimiento de retina y previene la reparación quirúrgica exitosa del desprendimiento de retina regmatógeno. En la actualidad, la VRP se trata con cirugía para volver a colocar la retina desprendida, pero el resultado visual de la cirugía es muy malo.

Degeneración macular asociada con la edad (DMAE)

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad.

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de cualquier etapa de la degeneración macular asociada con la edad (DMAE).

La degeneración macular asociada con la edad (DMAE) es una afección médica que generalmente afecta a los adultos mayores y provoca una pérdida de la visión en el centro del campo visual (la mácula) debido al daño en la retina. Es una causa importante de ceguera y discapacidad visual en adultos mayores (> 50 años).

La DMAE se presenta en forma «seca» y «húmeda». La forma seca (no exudativa) resulta de la atrofia de la capa epitelial del pigmento retiniano debajo de la retina, que causa pérdida de visión a través de la pérdida de fotorreceptores (bastones y conos) en la parte central del ojo. Los desechos celulares llamados drusas se acumulan entre la retina y la coroides, y la retina puede desprenderse. La forma húmeda (exudativa), que es más grave, causa pérdida de visión debido al crecimiento anormal de los vasos sanguíneos (neovascularización coroidea) donde los vasos sanguíneos crecen desde la coroides detrás de la retina, por lo que la retina puede desprenderse. El sangrado, las filtraciones y las cicatrices de estos vasos sanguíneos eventualmente causan un daño irreversible a los fotorreceptores y una pérdida rápida de la visión si no se tratan.

Degeneración miópica

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la degeneración miópica (también conocida como miopía degenerativa o degeneración macular miópica).

La miopía, también conocida comúnmente como pérdida de la visión cercana, se produce porque el ojo es más largo que el promedio, causando una imagen borrosa en la retina. En personas miopes sanas, la visión se puede corregir con gafas, lentes de contacto o corrección visual con láser. A diferencia de la degeneración macular relacionada con la edad, la degeneración macular miópica puede aparecer en edades tan jóvenes como los 30 años.

Distrofia de cono

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la distrofia de cono.

Una distrofia de cono es un trastorno ocular hereditario caracterizado por la pérdida de células de cono, los fotorreceptores responsables de la visión central y de color. La patogénesis de la distrofia de cono aún no se ha aclarado. Parece que la distrofia es primaria. Sin embargo, el epitelio pigmentario de la retina (RPE) se involucra rápidamente, lo que conduce a una distrofia retiniana que afecta principalmente a la mácula.

Otras enfermedades oculares

Existen muchas enfermedades o trastornos hereditarios y adquiridos que pueden afectar la retina y / o el nervio óptico. En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en oclusión de la vena retiniana y oclusión de la arteria retiniana, tal como oclusión de la vena retiniana central (CRVO) y oclusión de la ramificación de la vena retiniana (BRVO) (que a su vez puede causar, por ejemplo, glaucoma y retinopatía); uveítis / vasculitis; hipertensión ocular (cuando es consistente durante largos períodos de tiempo, puede causar daño a los nervios); neuropatía óptica (también conocida como atrofia óptica, que es un daño al nervio óptico por cualquier causa), incluida la neuropatía óptica isquémica, la neuritis óptica, la neuropatía óptica compresiva, la neuropatía óptica infiltrativa, la neuropatía óptica traumática, la neuropatía óptica mitocondrial, neuropatías ópticas nutricionales, neuropatías ópticas tóxicas y neuropatías ópticas hereditarias; amaurosis congénita de Leber (LCA), lipemia retinalis, lesión ocular, estrías angioides (también conocidas como estrías de Knapp), y cánceres de la retina que incluyen retinoblastoma y cáncer ocular metastásico.

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del ojo, donde dicha enfermedad o trastorno del ojo es una enfermedad del nervio óptico. En una realización de la presente descripción, dicha enfermedad del nervio óptico es una lesión del nervio óptico tal como una lesión causada por glaucoma, neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica anterior o hipoplasia del nervio óptico.

La neuritis óptica es la inflamación del nervio óptico. Se asocia con una serie de enfermedades, la más notable es la esclerosis múltiple. Hasta el 50 % de los pacientes con EM desarrollarán un episodio de neuritis óptica y el 20-30 % de las veces, la neuritis óptica es el signo de aparición de la EM. Algunas otras causas de neuritis óptica incluyen infección (por ejemplo, sífilis, enfermedad de Lyme, herpes zóster), trastornos autoinmunes (por ejemplo, lupus), enfermedad inflamatoria del intestino, vasculitis y diabetes inducidas por fármacos (por ejemplo, cloranfenicol, etambutol).

La neuropatía óptica isquémica (ION) es la pérdida de estructura y función de una parte del nervio óptico debido a la obstrucción del flujo sanguíneo al nervio (es decir, isquemia). La neuropatía óptica isquémica anterior (AION) es un tipo particular de infarto que afecta a pacientes con una predisposición anatómica y factores de riesgo cardiovasculares. Es causado por un daño al nervio óptico por un suministro insuficiente de sangre. La AION generalmente se divide en dos tipos: AION arterítica (o AAION) y AION no arterítica (NAION o simplemente AION), ambas incluidas en la presente descripción. La AAION se debe a la arteritis temporal (también llamada arteritis de células gigantes), una enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos de tamaño mediano que se produce especialmente en edad avanzada. En cambio, la NAION resulta de la coincidencia de factores de riesgo cardiovasculares en un paciente con discos ópticos «saturados». La AION no arterítica es más común que la AAION.

La hipoplasia del nervio óptico es el subdesarrollo del nervio óptico que causa poca o ninguna visión en el ojo afectado. Esta afección es la anomalía congénita más común del nervio óptico. El disco óptico parece anormalmente pequeño, porque no todos los axones del nervio óptico se han desarrollado correctamente. A menudo se asocia con endocrinopatías (deficiencias hormonales), retraso del desarrollo y malformaciones cerebrales.

La amaurosis congénita de Leber (LCA) es una rara enfermedad ocular hereditaria, un trastorno autosómico recesivo que se cree que es causado por un desarrollo anormal de las células fotorreceptoras.

La uveítis se define ampliamente como inflamación de la úvea. La úvea consiste en las estructuras vasculares pigmentadas centrales e incluye el iris, el cuerpo ciliar y la coroides.

60

Glaucoma

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento del glaucoma.

5

El glaucoma es un grupo de enfermedades en las que el nervio óptico está dañado, lo que implica la pérdida de células ganglionares de la retina que causan una neuropatía óptica en un patrón de pérdida de visión periférica, inicialmente disminuyendo la visión central. El glaucoma no tratado puede provocar un daño permanente del nervio óptico y la pérdida resultante del campo visual, que con el tiempo puede progresar a la ceguera. Normalmente se asocia con un aumento de la presión del líquido en el ojo (humor acuoso). El daño del nervio implica la pérdida de células ganglionares de la retina en un patrón característico. Los muchos subtipos diferentes de glaucoma pueden considerarse como un tipo de neuropatía óptica.

10

El glaucoma se puede dividir prácticamente en dos categorías principales, glaucoma de «ángulo abierto» y de «ángulo cerrado» (o «ángulo de cierre»). El ángulo se refiere al área entre el iris y la córnea, a través de la cual el fluido debe fluir para escapar a través de la malla trabecular. El glaucoma de ángulo cerrado puede aparecer repentinamente y con frecuencia es doloroso; la pérdida visual puede progresar rápidamente, pero la incomodidad a menudo lleva a los pacientes a buscar atención médica antes de que ocurra un daño permanente. El glaucoma crónico de ángulo abierto tiende a progresar a un ritmo más lento y los pacientes pueden no darse cuenta de que han perdido la visión hasta que la enfermedad ha progresado significativamente. El glaucoma de ángulo abierto representa el 90 % de los casos de glaucoma en los Estados Unidos. Es indoloro y no presenta ataques agudos.

15

20

En todo el mundo, el glaucoma es la segunda causa de ceguera después de las cataratas. El glaucoma afecta a una de cada 200 personas de 50 años o menos, y a una de cada 10 mayores de ochenta años. Si la afección se detecta a tiempo, es posible detener el desarrollo o retrasar la progresión con medios médicos y quirúrgicos; sin embargo, en la actualidad no es posible ninguna cura o mejora.

25

De las diversas causas del glaucoma, la hipertensión ocular (aumento de la presión dentro del ojo) es el factor de riesgo más importante en la mayoría de los glaucomas, pero en algunas poblaciones, solo el 50 % de las personas con glaucoma primario de ángulo abierto en realidad tienen presión ocular elevada. La historia familiar positiva es un factor de riesgo para el glaucoma. La presión intraocular se puede disminuir con medicamentos, generalmente gotas para los ojos. Se realizan cirugías láser y convencionales para tratar el glaucoma. La cirugía es la terapia primaria para las personas con glaucoma congénito (que incluye canaloplastia, cirugía láser, trabeculectomía e implantes de drenaje de glaucoma). En general, estas operaciones son una solución temporal, ya que aún no existe una cura para el glaucoma.

30

35

Procedimiento de tratamiento - Enfermedades y trastornos del sistema nervioso central

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central (SNC).

40

Trastornos neurodegenerativos

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo.

45

Particularmente, dicho trastorno neurodegenerativo es tal que se desean neuritogénesis, neuroprotección y / o cambios neuroplásticos. La neurodegeneración es el término general para la pérdida progresiva de la estructura o función de las neuronas, incluida la muerte de las neuronas. Muchas enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson, el Alzheimer y el Huntington, se producen como resultado de procesos neurodegenerativos.

50

Las enfermedades neurodegenerativas son una causa creciente de discapacidad en la comunidad que envejece. La enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más común. La incidencia anual de EA en todo el mundo se estima en 4,6 millones de casos, con un caso nuevo cada 7 segundos. La neurodegeneración, la progresión lenta de la disfunción asociada con una pérdida de neuronas y conexiones axonales en el sistema nervioso central (SNC), es la característica patológica principal de dichos trastornos neurológicos como la EA, la enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Huntington (EH). Esta pérdida da lugar a una atrofia grave de las regiones afectadas, incluida la degeneración en el lóbulo temporal y el lóbulo parietal, y partes de la corteza frontal y el giro cingulado.

55

60

Muchas enfermedades neurodegenerativas son causadas por mutaciones genéticas, la mayoría de las cuales se encuentran en genes completamente no relacionados. En muchas de las diferentes enfermedades, el gen mutado tiene una característica común: una repetición del triplete de nucleótidos CAG (codifica glutamina). Una repetición de los resultados del CAG en un tracto de poliglutamina (poliQ), y las enfermedades que lo muestran se conocen como enfermedades por poliglutaminas (enfermedades poliQ). Estas incluyen la enfermedad de Huntington, las ataxias espinocerebelosas, la DRPLA (atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana) y la SBMA (atrofia muscular espinobulbar o enfermedad de Kennedy).

En una realización, se proporciona un péptido según la presente descripción para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA; enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple y las enfermedades por poliglutaminas, incluidas las ataxias espinocerebelosas (ataxia espinocerebelosa tipo 1, ataxia espinocerebelosa tipo 2, ataxia espinocerebelosa tipo 3 (también conocido como enfermedad de Machado-Joseph), ataxia espinocerebelosa tipo 6, ataxia espinocerebelosa tipo 7 y ataxia espinocerebelosa tipo 17), DRPLA (atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana) y SBMA (atrofia muscular espinobulbar o enfermedad de Kennedy).

Enfermedad de Alzheimer

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de la demencia. La mayoría de las veces, se diagnostica en personas mayores de 65 años, aunque el Alzheimer de aparición temprana, menos frecuente, puede ocurrir mucho antes.

Aunque el curso de la enfermedad de Alzheimer es único para cada individuo, hay muchos síntomas comunes. A menudo se piensa erróneamente que los primeros síntomas observables son las preocupaciones «relacionadas con la edad» o manifestaciones de estrés. En las primeras etapas, el síntoma más comúnmente reconocido es la incapacidad de adquirir nuevos recuerdos, como la dificultad para recordar hechos observados recientemente. A medida que avanza la enfermedad, los síntomas incluyen confusión, irritabilidad y agresión, cambios de humor, deterioro del lenguaje, pérdida de la memoria a largo plazo y el retraimiento general del paciente a medida que disminuyen sus sentidos. Gradualmente, las funciones corporales se pierden, conduciendo finalmente a la muerte. La esperanza media de vida después del diagnóstico es de aproximadamente siete años.

Se ha demostrado que las regiones cerebrales específicas se reducen a medida que los pacientes con EA progresan de un deterioro cognitivo leve a la EA. Se pueden encontrar signos distintivos de la EA en los cerebros de los pacientes con EA, que tienen un mayor número de placas amiloides (depósitos insolubles de beta amiloide alrededor de las neuronas) y ovillos neurofibrilares (agregados de la proteína tau hiper-fosforilada, asociada a los microtúbulos, dentro de las células) en regiones específicas del cerebro como el lóbulo temporal. La acumulación de ovillos neurofibrilares conduce a la desintegración del sistema de transporte neuronal.

Enfermedad de Parkinson

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central. Es el resultado de la muerte por causas desconocidas de las células que contienen dopamina de la sustancia negra, que es una región del mesencéfalo. Los síntomas tempranos en el curso de la enfermedad están relacionados con el movimiento, incluidos los temblores, la rigidez, la lentitud de movimientos y la dificultad para caminar y andar. Más tarde, pueden surgir problemas cognitivos y de comportamiento, y la demencia aparece comúnmente en las etapas avanzadas de la enfermedad. La EP es más común en los ancianos y la mayoría de los casos se presentan después de los 50 años.

La patología de la enfermedad se caracteriza por la acumulación de una proteína llamada α -sinucleína en las inclusiones llamadas cuerpos de Lewy en las neuronas, y por la insuficiente formación y actividad de la dopamina producida en ciertas neuronas de partes del cerebro medio.

Enfermedad de Huntington

60

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

La enfermedad, corea o trastorno de Huntington (EH), es un trastorno genético neurodegenerativo que afecta la coordinación muscular y conduce al deterioro cognitivo y la demencia. Normalmente se puede observar en la mediana edad.

La enfermedad es causada por una mutación autosómica dominante en cualquiera de las dos copias de un gen llamado Huntingtin. El gen Huntingtin (HTT) codifica la proteína huntingtina (Htt). Parte de este gen es una sección repetida llamada repetición de trinucleótidos, que varía en longitud entre individuos y puede cambiar la longitud entre generaciones. Cuando la longitud de esta sección repetida alcanza un cierto umbral, produce una forma alterada de la proteína, llamada proteína huntingtina mutante (mHtt). Las diferentes funciones de estas proteínas son la causa de cambios patológicos que a su vez causan los síntomas de la enfermedad, ya que la proteína mutada produce un daño gradual en áreas específicas del cerebro.

15 *Esclerosis múltiple*

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

20 La esclerosis múltiple (EM, también conocida como esclerosis diseminada o encefalomiелitis diseminada) es una enfermedad inflamatoria en la cual las vainas de mielina grasa que rodean los axones del cerebro y la médula espinal están dañadas, lo que provoca la desmielinización y la cicatrización, así como un amplio espectro de signos y síntomas.

25 La EM afecta la capacidad de las células nerviosas en el cerebro y la médula espinal para comunicarse entre sí. Las células nerviosas se comunican mediante el envío de señales eléctricas llamadas potenciales de acción a través de largas fibras llamadas axones, que están envueltas en una sustancia aislante llamada mielina. En la EM, el propio sistema inmunológico del cuerpo ataca y daña la mielina. Cuando se pierde la mielina, los axones ya no pueden conducir señales de manera efectiva. El nombre de esclerosis múltiple se refiere a cicatrices (esclerosas, más conocidas como placas o lesiones), particularmente en la materia blanca del cerebro y la médula espinal, que está compuesta principalmente de mielina.

35 Casi cualquier síntoma neurológico puede aparecer con la enfermedad y, a menudo, progresa a una discapacidad física y cognitiva. La EM adquiere varias formas, con nuevos síntomas que aparecen como ataques discretos (formas recurrentes) o que se acumulan lentamente con el tiempo (formas progresivas). Entre los ataques, los síntomas pueden desaparecer por completo, pero a menudo ocurren problemas neurológicos permanentes, especialmente a medida que avanza la enfermedad. No hay cura conocida para la esclerosis múltiple. Los tratamientos intentan devolver la función después de un ataque, prevenir nuevos ataques y prevenir la discapacidad.

40 *Enfermedades por poliglutaminas*

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de una enfermedad por poliglutaminas (poliQ). En una realización de la presente descripción, dicha enfermedad por poliglutaminas es una ataxia espinocerebelosa. En una realización de la presente descripción, dicha enfermedad por poliglutaminas es la ataxia espinocerebelosa tipo 1, la ataxia espinocerebelosa tipo 2, la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (también conocida como enfermedad de Machado-Joseph), la ataxia espinocerebelosa tipo 6, la ataxia espinocerebelosa tipo 7 y la ataxia espinocerebelosa tipo 17, DRPLA (atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana) y SBMA (atrofia muscular espinobulbar o enfermedad de Kennedy).

50 En una realización, se proporciona un péptido según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Machado-Joseph. La enfermedad de Machado-Joseph (EMJ) o la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3) es una enfermedad rara neurodegenerativa hereditaria dominante, autosómica, que causa una ataxia cerebelosa progresiva, que resulta en una falta de control muscular y coordinación de las extremidades superiores e inferiores. Los síntomas son causados por una mutación genética que resulta en una expansión de repeticiones anormales de trinucleótidos CAG en el gen ATXN3, que resulta en la degeneración de las células en el rombencéfalo. Algunos síntomas, como la torpeza y la rigidez, hacen que la EMJ se confunda comúnmente con la embriaguez y / o la enfermedad de Parkinson. Eventualmente, la EMJ conduce a la parálisis; sin embargo, las funciones intelectuales suelen seguir siendo las mismas.

60

En una realización, se proporciona un péptido según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la SBMA (atrofia muscular espinobulbar o enfermedad de Kennedy). La SBMA es una enfermedad neurodegenerativa debilitante que resulta en calambres musculares y debilidad progresiva debido a la degeneración de las neuronas motoras en el tronco cerebral y la médula espinal. La condición está asociada con la mutación del gen del receptor de andrógenos (AR) y se hereda de forma recesiva ligada al X. No se conoce cura.

En una realización, se proporciona un péptido según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la DRPLA. La atrofia dentato-rubral-pálido-luisiana (DRPLA) es una degeneración espinocerebelosa autosómica dominante causada por una expansión de una repetición de CAG que codifica un tracto de poliglutamina en la proteína atrofina-1. También se conoce como síndrome de Haw River y enfermedad de Naito-Oyanagi. Si bien se han informado varios casos esporádicos en países occidentales, este trastorno parece ser muy raro, excepto en Japón.

En una realización, se proporciona un péptido según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa.

Otros trastornos del SNC

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, donde dicho trastorno puede seleccionarse del grupo que consiste en lesiones nerviosas periféricas, apoplejía y epilepsia.

Epilepsia

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la epilepsia.

La epilepsia es un conjunto común y diverso de trastornos neurológicos crónicos caracterizados por convulsiones. La epilepsia puede involucrar convulsiones recurrentes y no provocadas o una sola convulsión combinada con alteraciones cerebrales que aumentan la posibilidad de futuras convulsiones. En muchos casos no se puede identificar una causa, pero la epilepsia a menudo se asocia con traumas cerebrales (a veces como consecuencia de una cirugía cerebral), apoplejías, cáncer cerebral y abuso de drogas y alcohol, entre otros.

Las convulsiones epilépticas resultan de una actividad neuronal anormal, excesiva o hipersincrónica en el cerebro. Cerca de 50 millones de personas en todo el mundo tienen epilepsia, y casi el 80 % de la epilepsia ocurre en países en desarrollo. La epilepsia se vuelve más común a medida que las personas envejecen. La mayoría de los síndromes de epilepsia son de por vida, pero algunas formas se limitan a etapas particulares de la infancia. La epilepsia no debe entenderse como un trastorno único, sino más bien como un trastorno sindrómico con síntomas muy divergentes, todos los cuales involucran una actividad eléctrica anormal episódica en el cerebro y numerosas convulsiones. La epilepsia generalmente se controla, pero no se cura, con medicamentos. Sin embargo, más del 30 % de las personas con epilepsia no tienen control de las convulsiones, incluso con los mejores medicamentos disponibles. Puede considerarse la cirugía en casos difíciles.

Apoplejía o accidente cerebrovascular (ACV)

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de la apoplejía.

Una apoplejía o accidente cerebrovascular (ACV), es la pérdida rápida de la función cerebral debido a una perturbación en el suministro de sangre al cerebro. Esto se puede deber a una isquemia producida por un bloqueo (trombosis, embolia arterial) o a una hemorragia. Como resultado, la zona del cerebro afectada no puede funcionar, lo cual podría producir que el sujeto no fuera capaz de mover una o más extremidades en un lado del cuerpo, que no fuera capaz de comprender o formular palabras habladas o que no fuera capaz de ver un lado del campo visual. Una apoplejía es una emergencia médica y puede causar daños neurológicos permanentes y la muerte.

La apoplejía isquémica se produce debido a una pérdida de suministro de sangre a parte del cerebro, lo que inicia la cascada isquémica, a la que el tejido cerebral es especialmente vulnerable, ya que tiene poca reserva respiratoria y es completamente dependiente del metabolismo aeróbico.

Además de los efectos perjudiciales sobre las células cerebrales, la isquemia y el infarto pueden provocar la pérdida

de la integridad estructural del tejido cerebral y los vasos sanguíneos, en parte a través de la liberación de metaloproteasas de matriz. La pérdida de la integridad estructural vascular da como resultado una ruptura de la barrera hematoencefálica protectora que contribuye al edema cerebral, lo que puede causar una progresión secundaria de la lesión cerebral.

5

Lesiones nerviosas periféricas

En una realización, se proporciona un péptido o un constructo de ácido nucleico según la presente descripción para su uso en el tratamiento de las lesiones nerviosas periféricas.

10

La respuesta de una neurona al traumatismo a menudo se puede determinar por la gravedad de la lesión, clasificada según la clasificación de Seddon. En la clasificación de Seddon, la lesión nerviosa se describe como neurapraxia (una interrupción temporal de la conducción sin pérdida de la continuidad axonal; un bloqueo fisiológico de la conducción nerviosa en los axones afectados), axonotmesis (pérdida de la continuidad relativa del axón y su cubierta de mielina), pero la preservación de la estructura del tejido conectivo del nervio) o neurotmesis (una ruptura total o interrupción de la fibra nerviosa completa).

15

Después de un traumatismo en el nervio, se produce un inicio corto de impulsos aferentes, denominado «descarga de lesión». Aunque solo dura unos minutos, esta recurrencia se ha relacionado con la aparición del dolor neuropático. Cuando se corta un axón, el segmento del axón distal al corte se degenera y es absorbido por las células de Schwann. El segmento proximal se fusiona, se retrae y se hincha, formando un «foco de retracción». La función terminal sináptica se pierde, ya que el transporte axoplasmático cesa y no se crean neurotransmisores. El núcleo del axón dañado se somete a cromatólisis en preparación para la regeneración del axón. Las células de Schwann en la cepa distal del nervio y los componentes de la lámina basal secretados por las células de Schwann guían y ayudan a estimular la regeneración. El axón regenerador debe hacer conexiones con los receptores apropiados para poder realizar una regeneración efectiva. Si no se establecen las conexiones adecuadas a los receptores apropiados, puede ocurrir una reinervación anómala. Si el axón regenerador es detenido por un tejido dañado, las neurofibrillas pueden crear una masa conocida como neuroma.

20

25

30

En el caso de que una neurona lesionada degenera o no se regenera adecuadamente, la neurona pierde su función o puede que no funcione correctamente. El traumatismo neuronal no es un evento aislado y puede causar cambios degenerativos en las neuronas circundantes. Cuando una o más neuronas pierden su función o comienzan a funcionar mal, las señales anómalas enviadas al cerebro pueden traducirse como señales dolorosas.

35

Procedimiento de preparación (péptido)

Los péptidos según la presente descripción se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica. Por lo tanto, los péptidos derivados de NPY pueden prepararse mediante técnicas estándar de preparación de péptidos tales como síntesis de solución o síntesis en fase sólida de tipo Merrifield.

40

En una realización, un péptido según la descripción es un péptido de origen no natural; que se deriva de una proteína natural (NPY; SEQ ID NO: 22). Esto se aplica especialmente a las SEQ ID NO: 2-19.

45

En otra realización, el péptido según la descripción es un péptido de origen natural; que se deriva de una proteína natural (NPY; SEQ ID NO: 22). Esto se aplica especialmente a la SEQ ID NO: 1, ya que es un producto de degradación o eliminación metabólica del NPY de función hasta ahora no conocida o desconocida.

50

En una realización, un péptido según la presente descripción se purifica a partir de una fuente de origen natural del mismo, tal como suero. La purificación de proteínas es una serie de procesos destinados a aislar un solo tipo de proteína de una mezcla compleja. El material de partida suele ser un tejido biológico. Las diversas etapas en el proceso de purificación pueden liberar la proteína de una matriz que la encierra, separar las partes proteicas y no proteicas de la mezcla y finalmente separar la proteína deseada de todas las demás proteínas. Las etapas de separación pueden aprovechar las diferencias (por ejemplo) en el tamaño de la proteína, las propiedades físico-químicas, la afinidad de unión y la actividad biológica.

55

En una realización, un péptido según la descripción se fabrica o produce sintéticamente.

60

Los procedimientos para la producción sintética de péptidos son bien conocidos en la técnica. Se pueden encontrar descripciones detalladas y consejos prácticos para producir péptidos sintéticos en *Synthetic Peptides: A User's Guide* (Advances in Molecular Biology), Grant G. A. ed., Oxford University Press, 2002, o en: *Pharmaceutical*

Formulation: Development of Peptides and Proteins, Frokjaer and Hovgaard eds., Taylor and Francis, 1999.

En una realización, el péptido o las secuencias peptídicas de la descripción se producen sintéticamente, en particular, mediante el procedimiento de síntesis peptídica asistida por secuencia (SAPS), por síntesis de solución, 5 por síntesis peptídica en fase sólida (SPPS), tal como la síntesis en fase sólida de tipo Merrifield, mediante técnicas recombinantes (producción por células huésped que comprenden una primera secuencia de ácido nucleico que codifica el péptido operativamente asociado con un segundo ácido nucleico capaz de dirigir la expresión a dichas células huésped) o síntesis enzimática. Estos son bien conocidos por los expertos.

10 Los péptidos pueden sintetizarse por lotes en un sintetizador de péptidos completamente automatizado usando 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) o terc-butiloxycarbonilo (Boc) como grupo protector N- α -amino y grupos de protección comunes adecuados para funcionalidades de cadena lateral.

Después de la purificación, tal como mediante HPLC de fase inversa, los péptidos pueden procesarse además para 15 obtener, por ejemplo, isoformas modificadas cíclicas o C o N-terminales. Los procedimientos de ciclización y modificación terminal son bien conocidos en la técnica.

Los péptidos según la descripción pueden sintetizarse como monómeros o multímeros tales como dímeros o 20 tetrameros (> 80 % de pureza, Schafer-N, Copenhagen, Dinamarca).

Administración y dosificación

Según la presente descripción, un péptido o un constructo de ácido nucleico que codifica dicho péptido o una 25 composición que comprende un péptido como se define en el presente documento, se administra a individuos que necesitan tratamiento en dosis farmacéuticamente eficaces o una cantidad terapéuticamente eficaz. Los requisitos de dosificación variarán con la composición de fármaco particular empleada, la vía de administración y el sujeto en particular que se está tratando, lo que depende de la gravedad y el tipo de trastorno, así como del peso y el estado general del sujeto. Un experto en la materia también reconocerá que la cantidad y el intervalo óptimos de las dosificaciones individuales de un compuesto peptídico se determinarán por la naturaleza y el alcance de la afección 30 que se está tratando, la forma, la vía y el sitio de administración, y el paciente en particular que está siendo tratado, y que dichos parámetros óptimos pueden ser determinados por técnicas convencionales. Un experto en la materia también apreciará que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto administrado por día durante un número definido de días, puede determinarse utilizando pruebas convencionales de determinación del tratamiento.

35 Se utilizará un «agente bioactivo» para denotar colectivamente un péptido, un constructo de ácido nucleico que codifica dicho péptido y una composición que comprende un péptido según la presente descripción.

En una realización de la presente descripción, el agente bioactivo se administra en dosis de 1 μ g / día a 100 mg / 40 día; tal como de 1 μ g / día a 10 μ g / día, tal como de 10 μ g / día a 100 μ g / día, tal como de 100 μ g / día a 250 μ g / día, tal como de 250 μ g / día a 500 μ g / día, tal como de 500 μ g / día a 750 μ g / día, tal como de 750 μ g / día a 1 mg / día, tal como de 1 mg / día a 2 mg / día, tal como de 2 mg / día a 5 mg / día o tal como 5 mg / día a 10 mg / día, tal como de 10 mg / día a 20 mg / día, tal como de 20 mg / día a 30 mg / día, tal como de 30 mg / día a 40 mg / día, tal como 40 mg / día a 50 mg / día, tal como de 50 mg / día a 75 mg / día o tal como de 75 mg / día a 100 mg / día.

45 En una realización de la presente descripción, se administra una dosis única del agente bioactivo y puede comprender de 1 μ g / kg de peso corporal a 100 mg / kg de peso corporal; tal como de 1 a 10 μ g / kg de peso corporal, tal como de 10 a 100 μ g / día, tal como de 100 a 250 μ g / kg de peso corporal, tal como de 250 a 500 μ g / kg de peso corporal, tal como de 500 a 750 μ g / kg de peso corporal, tal como de 750 μ g / kg de peso corporal a 1 50 mg / kg de peso corporal, tal como de 1 mg / kg de peso corporal a 2 mg / kg de peso corporal, tal como de 2 a 5 mg / kg de peso corporal, tal como de 5 a 10 mg / kg de peso corporal, tal como de 10 a 20 mg / kg de peso corporal, tal como de 20 a 30 mg / kg de peso corporal, tal como de 30 a 40 mg / kg de peso corporal, tal como de 40 a 50 mg / kg de peso corporal, tal como de 50 a 75 mg / kg de peso corporal o tal como de 75 a 100 mg / kg de peso corporal.

55 Una dosis según la presente descripción puede administrarse una o varias veces al día, tal como de 1 a 6 veces al día, tal como de 1 a 5 veces al día, tal como de 1 a 4 veces al día, tal como de 1 a 3 veces al día, tal como de 1 a 2 veces al día, tal como de 2 a 4 veces al día, tal como de 2 a 3 veces al día, donde se prefiere la administración de 1 a 3 veces al día. Una dosis también puede administrarse en intervalos intermitentes o intervalos en los que una 60 dosis no se administra todos los días. Más bien, se pueden administrar una o más dosis cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, cada

cuatro semanas, cada cinco semanas, cada seis semanas o intervalos dentro de esos rangos (tal como cada 2 a 4 semanas o 4 a 6 semanas).

Vías de administración

5

Se apreciará que la vía de administración preferida dependerá de la condición general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la condición a tratar, la ubicación del tejido a tratar en el cuerpo y el ingrediente activo seleccionado.

En una realización de la presente descripción, la vía de administración permite que el agente bioactivo cruce la barrera hematoencefálica.

Tratamiento sistémico

Para el tratamiento sistémico según la presente descripción, la vía de administración es capaz de introducir el agente bioactivo (un péptido, un constructo de ácido nucleico que codifica dicho péptido y una composición que comprende un péptido según la presente descripción) en el torrente sanguíneo para dirigirse finalmente a los sitios de acción deseados.

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

Administración parenteral

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

30

Por consiguiente, el agente bioactivo puede administrarse por vía tópica para atravesar cualquier membrana mucosa de un animal al que se le va a dar la sustancia biológicamente activa, por ejemplo, en la nariz, vagina, ojo, boca, tracto genital, pulmones, tracto gastrointestinal o recto, preferentemente la mucosa de la nariz o la boca y, por consiguiente, la administración parenteral también puede incluir la administración bucal, sublingual, nasal, rectal, vaginal e intraperitoneal, así como la administración pulmonar y bronquial por inhalación o instalación. Además, el agente puede administrarse por vía tópica para penetrar en la piel.

35

Tratamiento local

El agente bioactivo según la descripción puede utilizarse en una realización como tratamiento local, es decir, puede introducirse directamente en el (los) sitio(s) de acción. Por consiguiente, el agente bioactivo se puede aplicar directamente en la piel o la mucosa o el agente bioactivo se puede inyectar en el sitio de acción, por ejemplo, en el tejido enfermo o en una arteria terminal que conduce directamente al tejido enfermo.

Estas formas de administración preferentemente evitan la barrera hematoencefálica y la barrera hematorretiniana.

Tratamiento local - Inyección en el ojo

En una realización particular, el agente bioactivo según la presente descripción se inyecta directamente en el ojo, es decir, en el humor vítreo del ojo. Esto se denomina inyección intravítrea o intraocular. Esto permitirá que la materia inyectada alcance también la retina que recubre la superficie interna del ojo. Después de que la pupila se dilata y el ojo se adormece con anestesia, el medicamento se inyecta en el vítreo o una sustancia gelatinosa en la cámara posterior del ojo. El medicamento se puede administrar mediante una inyección en el ojo, según sea necesario, a intervalos regulares.

55

En otra realización, el agente bioactivo según la presente descripción se inyecta en la retina, tal como una o más de las capas de la retina. En una realización de la presente descripción, dicha administración es administración subretiniana.

Preferentemente, la inyección en el ojo se producirá para permitir que la materia inyectada alcance la retina, así

60

como las neuronas de la retina. Los instrumentos desarrollados para realizar vitrectomías (cirugía para eliminar parte o la totalidad del humor vítreo del ojo) o los instrumentos desarrollados para inyección de aceite de silicona (llenado del ojo con silicona líquida para mantener la retina en su lugar) pueden emplearse para este fin, incluidas las cánulas y jeringas.

5

Los pacientes pueden usar gotas para los ojos durante varias semanas o más para permitir que la superficie del ojo se cure después de la inyección. En algunos casos se evita levantar objetos pesados durante algunas semanas.

Tratamiento local - Inyección en el área del cerebro

10

En una realización particular, el agente bioactivo según la presente descripción se aplica o inyecta directamente en el cerebro, tal como en una región específica del cerebro. Por lo tanto, se puede lograr un efecto del agente bioactivo en la región del cerebro donde se requiere principalmente. Esto puede depender de la afección a tratar. Esto puede denominarse administración intracerebral.

15

En otra realización de la presente descripción, el agente bioactivo se administra mediante administración o inyección intratecal, es decir, en el espacio debajo de la membrana aracnoidea del cerebro o la médula espinal.

Formulación farmacéutica

20

Si bien es posible que el agente bioactivo de la presente descripción (un péptido, un constructo de ácido nucleico que codifica dicho péptido y una composición que comprende un péptido) se administre como el producto químico bruto (péptido), a veces se prefiere presentarlos en forma de una formulación farmacéutica. Dicha formulación farmacéutica puede referirse a una composición farmacéutica, una composición farmacéuticamente aceptable o una

25

composición farmacéuticamente segura. Por consiguiente, la presente descripción proporciona además una formulación farmacéutica, que comprende un agente bioactivo de la presente descripción o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, excipiente y / o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse

30

mediante técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2005, Lippincott, Williams & Wilkins. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios, y gránulos dispersables. Un portador sólido

35

puede ser uno o más excipientes que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes humectantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. Lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido

40

esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa son ejemplos de portadores sólidos. Jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno, agua, solución salina o una solución de glucosa son ejemplos de portadores líquidos. De forma similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, como monoestearato de glicerol o diestearato de glicerol, solo o mezclado con una cera.

45

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están concebidas para convertirse, momentos antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. Dichas formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

50

El agente bioactivo de la presente descripción puede formularse para administración parenteral y puede presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de dosis múltiples, opcionalmente con un conservante agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo, soluciones en polietilenglicol

55

acuoso. Los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos aceitosos o no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión,

60

estabilizantes y / o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenerse

por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de la solución para la constitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos.

5 El agente bioactivo de la descripción también puede formularse para su administración tópica. Las regiones para administración tópica incluyen el ojo o la córnea, la superficie de la piel y también los tejidos de la membrana mucosa de la vagina, el recto, la nariz, la boca y la garganta. La formulación tópica puede incluir un portador farmacéuticamente aceptable adaptado para la administración tópica. Por lo tanto, la composición puede adquirir la forma de una suspensión, solución, pomada, loción, lubricante sexual, crema, espuma, aerosol, atomizador, supositorio, implante, inhalante, comprimido, cápsula, polvo seco, jarabe, bálsamo o pastilla, por ejemplo.

10 Las lociones según la presente descripción también incluyen aquellas adecuadas para su aplicación en el ojo. Una loción para los ojos puede comprender una solución acuosa estéril que contiene opcionalmente un bactericida.

15 Las formulaciones de la presente realización de la presente descripción también pueden incluir otros agentes útiles para el mantenimiento del pH, la estabilización de la solución o para la regulación de la presión osmótica.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos peptídicos, cuando pueden prepararse, también pretenden estar cubiertas por esta descripción. Estas sales serán las que sean aceptables en su aplicación para un uso farmacéutico. Por eso se entiende que la sal retendrá la actividad biológica del compuesto original y que la sal no tendrá efectos adversos o perjudiciales en su aplicación y uso en el tratamiento de enfermedades.

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

30 Los compuestos peptídicos de la descripción pueden administrarse en forma de una sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo de los mismos, paralelamente, simultáneamente o junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, especialmente y preferentemente en forma de una composición farmacéutica de los mismos, ya sea por vía oral, rectal o parenteral (incluida la subcutánea), en una cantidad efectiva.

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

Ingredientes activos secundarios

40 El agente bioactivo de la presente descripción se puede combinar con o comprender uno o más ingredientes activos secundarios o adicionales que se entienden como otros compuestos terapéuticos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Los procedimientos para el tratamiento según la presente descripción pueden comprender además una o más etapas de administración de uno o más ingredientes activos secundarios, de forma concomitante o secuencial, y en cualquier proporción adecuada. Dichos ingredientes activos secundarios pueden seleccionarse, por ejemplo, de entre compuestos utilizados para tratar o prevenir los síntomas y complicaciones asociados con una enfermedad o trastorno del SNC o del ojo.

50 Los procedimientos de tratamiento según la presente descripción pueden incluir una etapa donde la composición farmacéutica o péptido como se define en el presente documento se administra simultáneamente, secuencial o separadamente en combinación con uno o más ingredientes activos secundarios.

55 De ello se deduce que la administración conjunta debe dirigirse de manera que optimice el tratamiento del paciente, es decir, que en un paciente con esclerosis múltiple, un fármaco aprobado para este propósito específico pueda complementarse con el péptido, compuesto o composición según la presente descripción para optimizar y mejorar el resultado del tratamiento del paciente. Esto es independiente de si el fármaco aprobado para el propósito específico es profiláctico, paliativo o curativo.

60 En una realización, el agente bioactivo de la descripción se utiliza en combinación con uno (o más) agente(s) conocido(s) para tratar una enfermedad o trastorno del ojo o la retina / nervio óptico. En una realización de la presente descripción, dicho agente es capaz de inhibir el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), por

ejemplo, un anticuerpo anti-VEGF, como Avastin, Macugen y Lucentis, que están aprobados para el tratamiento de la degeneración macular, la retinopatía diabética y la oclusión venosa retiniana. En una realización de la presente descripción, el tratamiento con anti-VEGF puede inhibir los efectos neuroprotectores de VEGF, garantizando así la administración conjunta de un agente con efectos neuroprotectores, como el agente bioactivo de la descripción.

5

De este modo, en una realización se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del ojo o retina / nervio óptico que comprende el uso o la administración conjunta de un agente bioactivo de la presente descripción y un agente capaz de inhibir el VEGF. La administración conjunta en una realización de la presente descripción puede ser simultánea, separada o secuencial.

10

Por lo tanto, en una realización se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del ojo o retina / nervio óptico que comprende el uso o la administración conjunta de un agente bioactivo de la descripción en relación con una cirugía tal como una cirugía ocular. Por lo tanto, el agente bioactivo puede administrarse en una realización de la presente descripción antes de la cirugía ocular y / o durante la cirugía ocular y / o después de la cirugía ocular.

15

Por lo tanto, en una realización, se proporciona un procedimiento para tratar el desprendimiento de retina que comprende la administración de un agente bioactivo de la descripción en relación con la cirugía ocular, tal como antes de la cirugía ocular y / o durante la cirugía ocular y / o después de la cirugía ocular.

20

En una realización, el agente bioactivo de la descripción se utiliza en combinación con otros péptidos o fragmentos peptídicos que no se derivan del NPY. En una realización particular de la presente descripción, dicho péptido se deriva de BDNF o GDNF. En una realización particular, el agente bioactivo de la descripción se utiliza en combinación con un péptido GDNF, tal como los péptidos GDNF descritos en el documento WO 2007/019860.

25

Kit de partes

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

30

Un kit de partes según la presente descripción comprende uno o más de los agentes bioactivos como se definen en el presente documento para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o trastorno del SNC o del ojo. Los kits según la presente descripción permiten la administración simultánea, secuencial o separada del agente bioactivo según la presente descripción y / o uno o más ingredientes activos secundarios como se describe en otra parte en el presente documento.

35

Secuencias

SEQ NO	ID	Descripción
SEQ NO: 1	ID	NPY3-35 SKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR
SEQ NO: 2	ID	NPY4-35 KPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR
SEQ NO: 3	ID	NPY5-35 PDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR
SEQ NO: 4	ID	NPY6-35 DNPGE DAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR
SEQ NO: 5	ID	NPY7-35 NPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR
SEQ NO: 6	ID	NPY8-35 PGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR
SEQ NO: 7	ID	NPY9-35 GEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR
SEQ NO: 8	ID	NPY10-35 EDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR
SEQ NO: 9	ID	NPY11-35 DAPAEDMARYYSALRHYI NLITRQR
SEQ	ID	NPY12-35 APAEDMARYYSALRHYI NLITRQR

ES 2 729 970 T3

NO: 10	
SEQ ID NO: 11	NPY13-35 PAEDMARYYSALRHYINLITRQR
SEQ ID NO: 12	NPY14-35 AEDMARYYSALRHYI NLITRQR
SEQ ID NO: 13	NPY15-35 EDMARYYSALRHYINLITRQR
SEQ ID NO: 14	NPY16-35 DMARYYSALRHYI NLITRQR
SEQ ID NO: 15	NPY17-35 MARYYSALRHYINLITRQR
SEQ ID NO: 16	NPY18-35 ARYYSALRHYINLITRQR
SEQ ID NO: 17	NPY19-35 RYYSALRHYINLITRQR
SEQ ID NO: 18	NPY20-35 YYSALRHYINLITRQR
SEQ ID NO: 19	NPY21-35 YSALRHYINLITRQR
SEQ ID NO: 20	NPY22-35 SALRHYINLITRQR
SEQ ID NO: 21	NPY23-35 ALRHYINLITRQR
SEQ ID NO: 22	NPY1-36 (NPY, NPY de longitud completa) (Tyr36 amidado) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY
SEQ ID NO: 23	NPY21-36 (Tyr36 amidado) YSALRHYINLITRQRY
SEQ ID NO: 24	NPY23-36 (Tyr36 amidado) ALRHYINLITRQRY
SEQ ID NO: 25	NPY25-36 (Tyr36 amidado) RHYINLITRQRY
SEQ ID NO: 26	NPY27-36 (Tyr36 amidado) YINLITRQRY
SEQ ID NO: 27	NPY31-36 (Tyr36 amidado) ITRQRY
SEQ ID NO: 28	NPY1-30 YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINL
SEQ ID NO: 29	NPY3-30 SKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINL
SEQ ID NO: 30	NPY1-20 YPSKPDNPGEDAPAEDMARY
SEQ ID NO: 31	NPY21-34 YSALRHYI NLITRQ
SEQ ID NO: 32	Pro-NPY, N.º de acceso UniProt: P01303 (NPY_HUMANO; 97 aminoácidos) MLGNKRLGLS GLTLALSLLV CLGALAEAYP SKPDNPGEDA PAEDMARYYS ALRHYINLIT RQRYGKRSSP ETLISDLLMR ESTENVPRTR LEDPAMW
SEQ ID NO: 33	CPON aa 68-97 de Pro-NPY (últimos 30 aa)
SEQ ID NO: 34	NPY24-35 LRHYINLITRQR
SEQ ID NO: 35	NPY3-35 de secuencia inversa RQRTILNIYHRLASYRAMDEAPADEGPNDPKS
SEQ ID NO: 36	NPY21-35 ALA-21 ASALRHYINLITRQR
SEQ ID NO: 37	NPY sin ácido (C-terminal -OH) - TYR30 no amidado YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY

SEQ ID NO: 38	NPY3-36 (Tyr36 amidado) SKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY
SEQ ID NO: 39	NPY21-36 (Tyr36 amidado) YSALRHYINLITRQRY
SEQ ID NO: 40	NPY23-36(Tyr36 amidado) ALRHYINLITRQRY
SEQ ID NO: 41	NPY23-36 ALA-36 ALRHYINLITRQRA
SEQ ID NO: 42	NPY25-36 (Tyr36 amidado) RHYINLITRQRY
SEQ ID NO: 43	NPY27-36 (Tyr36 amidado) YINLITRQRY
SEQ ID NO: 44	NPY31-36 (Tyr36 amidado) ITRQRY

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Procedimientos

5

Péptidos

Los péptidos se sintetizaron como monómeros de Schafer-N, Copenhague, Dinamarca. Si se utilizaron dímeros o tetrameros, consistían en dos y cuatro cadenas, respectivamente, acopladas a un esqueleto de lisina, como se describió anteriormente (Pankratova y col., 2010).

Análisis de resonancia de plasmones superficiales

El análisis se realizó con una máquina Biacore 2000 (GE Healthcare, Hilleroed, Dinamarca). El módulo NCAM Ig1 se inmovilizó en un chip sensor. NPY, fragmentos de NPY o moléculas de control se infundieron sobre el chip. Los datos se analizaron mediante ajuste de curva no lineal utilizando el paquete de software BIAevaluation v.4 (GE Healthcare). Las curvas se ajustaron a un modelo de unión de Langmuir 1:1, y se calcularon las constantes de velocidad y equilibrio. Véase la figura 1.

20 *Unión al receptor NPY*

Las células HEK293 transfectadas de manera estable para expresar los receptores de NPY Y1, Y2 o Y5 se trataron con NPY marcado con [¹²⁵I] y posteriormente se suministraron con concentraciones crecientes de NPY o NPY3-35 para desplazar el NPY marcado con [¹²⁵I] de enlace celular. Véase la figura 2.

25

Proliferación de neuritas

Cultivos de neuronas hipocámpicas de rata Wistar, día 19 de la etapa embrionaria (E19), sembradas a una densidad de 12.500 células / cm² en láminas de LabTek permanox e incubadas durante 24 horas (37 °C, CO₂ al 5 %) en medio neurobasal suplementado con concentraciones elevadas de NPY o NPY3-35. Cuando se aplican inhibidores o antagonistas farmacológicos, estos se agregan a los cultivos 10 minutos antes de la adición del péptido. Cuando se usan módulos de inmunoglobulina solubles, estos se preincuban con solución peptídica durante 10 minutos antes de la adición de la mezcla a los cultivos. Para suprimir la expresión de NCAM, las neuronas se transfectaron con un vector p-GFP-V-RS que codifica ARN de horquilla corta dirigido a NCAM (OriGene, Rockville, MD, Estados Unidos) utilizando un dispositivo Nucleofector y un kit Nucleofector de neurona de rata (Amaxa, Gaithersburg, MD, Estados Unidos). Los ratones knockout de NCAM (C57Bl/6JZtm) fueron un amable regalo del prof. Herbert Hildebrandt (Escuela de medicina de Hannover) y se crearon como se describió anteriormente (Cremer y col., 1994). Las neuronas fueron fijadas, inmunoteñidas y las micrografías se registraron y evaluaron como se describió anteriormente (Rønn y col., 2000; Nielsen y col., 2009). Véanse las figuras 3-9.

40

Electrofisiología

FEPSP sugeridos

45 Las ratas SD ingenuas se sedaron brevemente con isoflurano antes de la decapitación (n = 14, todas machos, 42 ± 2 días de edad, Charles River, Alemania). El cráneo se retiró rápidamente y el cerebro se sumergió en una solución

a base de sacarosa enfriada con hielo que contenía en mM: sacarosa 75, NaCl 67, NaHCO₃ 26, glucosa 25, KCl 2,5, NaH₂PO₄ 1,25, CaCl₂ 0,5, MgCl₂ 7 (equilibrado con 5 % de CO₂ y 95 % de O₂, pH medio: 7.4 y mOsm: 308). Dentro de la misma solución, se cortaron láminas coronales de 400 µm de espesor en un vibrátomo Leica VT1200S. Las láminas se pusieron en reposo durante > 90 min a 34 °C en ACSF que contenía en mM: NaCl 119, NaHCO₃ 26, glucosa 25, KCl 2,5, NaH₂PO₄ 1,25, CaCl₂ 2,5, MgSO₄ 1,3; pH medio: 7.4 y mOsm: 303). En una cámara de registro sumergida, las láminas se perfundieron constantemente con ACSF (32,5 °C) a un caudal de 2,5 ml / min. El electrodo de estimulación y registro, ambos rellenos con ACSF (resistencia de la punta de 1,5-2 MΩ) se colocaron en el estrato radiante CA1. La intensidad de estimulación actual se ajustó para generar el 50-60 % del potencial postsináptico excitador de campo máximo (fEPSP). Se aplicaron estimulaciones de pulso pareado (es decir, fEPSP1 y fEPSP2) con un intervalo de interestímulo de 50 ms a 0,067 HZ a lo largo de todo el experimento. Una vez que se generaron fEPSP estables durante 10 minutos o más, se adquirió una línea de base de 10 minutos. Las amplitudes promedio de fEPSP1 entre los grupos no fueron diferentes durante los registros iniciales (NPY3-35, 1,13 ± 0,05 mV; NPY1-36, 0,94 ± 0,08 mV; ACSF: 1,05 ± 0,04 mV; p = 0,08, ANOVA unidireccional). A continuación, se aplicó NPY3-35 (1 µl), NPY1-36 (1 µl) o ACSF (solución de control) durante 10 minutos durante los registros. Para evitar la pérdida excesiva de péptidos y para evitar la contaminación cruzada, se utilizaron tubos de silicio y botellas de vidrio revestidas con silicio Sylgard separadas para cada afección (es decir, NPY3-35, NPY1-36, ACSF). Se continuó con los registros durante otros 60 minutos. Los datos se adquirieron a 20 kHz utilizando el amplificador HEKA EPC-10 y el software PATCHMASTER (HEKA Elektronik, Lambrecht/Pfalz, Alemania). El software FITMASTER (HEKA Elektronik) se utilizó para el análisis fuera de línea. Se promediaron cuatro fEPSP de pulso pareado consecutivos y se expresaron por minuto. Para cada registro, las amplitudes de EPSP de campo (fEPSP1) se normalizaron a valores de referencia individuales y se promediaron por grupo. Los cambios en la facilitación del pulso pareado se calcularon como la relación promedio de [fEPSP2] / [fEPSP1] en 1-10, 21-30 y 71-80 min. Véase la figura 10.

Protocolo de PLP hipocámpica de ratón

25

Preparación de la lámina

Las láminas hipocámpicas se obtuvieron del hemisferio izquierdo de ratones C57BL/6N jóvenes (Taconic) (P12-22). Después de la decapitación, se cortaron láminas para-sagitales (300 µm) en un vibrátomo (laminador MicroM HM 650V equipado con la unidad de enfriamiento CU65), mientras que el tejido se sumergió en ACSF de la siguiente composición: (en mM NaCl, 125; KCl, 2,5; NaHCO₃, 26; NaH₂PO₄·H₂O, 1,25; MgCl₂, 1; CaCl₂, 2; glucosa, 25; hervido con 5 % de CO₂ en 95 % de O₂). Las láminas se pusieron en reposo en ACSF oxigenado (35 °C) durante al menos 1 hora antes de que se realizaran las mediciones.

Protocolo de potenciación a largo plazo (PLP)

Las láminas hipocámpicas se obtuvieron del hemisferio izquierdo de ratones C57BL/6N jóvenes (Taconic) (P12-22). Después de la decapitación, se cortaron láminas para-sagitales (300 µm) en un vibrátomo (laminador MicroM HM 650V equipado con la unidad de enfriamiento CU65), mientras que el tejido se sumergió en ACSF de la siguiente composición: (en mM NaCl, 125; KCl, 2,5; NaHCO₃, 26; NaH₂PO₄·H₂O, 1,25; MgCl₂, 1; CaCl₂, 2; glucosa, 25; hervido con 5 % de CO₂ en 95 % de O₂). Las láminas se pusieron en reposo en ACSF oxigenado (35 °C) durante al menos 1 hora antes de que se realizaran las mediciones.

Las mediciones se realizaron en ACSF oxigenado a temperatura ambiente (1,1 ml / min). Los colaterales de Schaeffer fueron estimulados con un electrodo concéntrico bipolar. El potencial de campo en el estrato radiante de CA1 se registró con un microelectrodo de vidrio extracelular (4-6 MΩ, lleno de ACSF), ubicado a una distancia de al menos 500 µm del electrodo de estimulación. La intensidad del estímulo se estableció en 0,03 mA por encima del umbral. Después de una línea de base de 15 minutos obtenida mientras se estimulaba a 0,05 Hz, se aplicó al medio extracelular un tratamiento que consistía en ACSF, NPY 3-35 (1µM), NPY 3-35 (1µM) + Ig1 (1µM) o NPY (1µM). Después de 15 minutos, se indujo la PLP mediante la estimulación de los colaterales de Schaeffer a 100 Hz durante 1 segundo, 4 veces con un intervalo de 20 segundos. Se estableció una nueva línea de base en los siguientes 30 minutos con tratamiento continuo. La potenciación se estimó midiendo la pendiente ascendente del campo EPSP (fEPSP). Véase la figura 11.

Memoria espacial en la prueba del laberinto acuático de Morris

La prueba del laberinto acuático de Morris consistió en un tanque negro circular de 160 cm de ancho colocado en una habitación con poca luz y lleno de agua a 21 °C hasta 20 cm desde la parte superior. El tanque estaba rodeado de marcas de orientación visual, y una plataforma de escape de 10 cm de ancho se colocó a 1,5 cm por debajo de la superficie para que no se viera. Se colocó una cámara de vídeo sobre el tanque y se conectó a un sistema de

rastreo computarizado (Ethovision 3.1, Noldus IT, Wageningen, Holanda). El tanque se dividió en 4 cuadrantes igualmente grandes que también sirvieron como posiciones de partida. Se registró el tiempo de latencia de escape para ubicar la plataforma y el tiempo empleado en cada cuadrante. Antes del entrenamiento, se insertó una cánula intracerebroventricular en las ratas anestesiadas y se dejó que los animales se recuperaran durante 1 semana. Las ratas se manipularon 2 minutos diariamente durante 5 días antes del comienzo del experimento. El entrenamiento de la memoria de referencia consistió en 3 ensayos consecutivos diarios durante 3 días. Cada ensayo comenzó con el animal colocado en el agua de cara a la pared de la piscina. La posición inicial difería para cada ensayo pero era idéntica para todos los animales. En cada ensayo, al animal se le permitieron 90 s para localizar la plataforma. Los animales que no encontraron la plataforma fueron guiados a la plataforma y se les dio una puntuación de latencia de 90 segundos. Después de cada ensayo, se concedió a las ratas 20 segundos de tiempo de orientación en la plataforma y luego se retiraron de la piscina durante 20 segundos antes de que se iniciara el siguiente ensayo. Después del último ensayo cada día, los animales se secaron y se devolvieron a sus jaulas. En los primeros 3 días inmediatamente después del entrenamiento, los animales recibieron una inyección intracerebroventricular de 4 µl de NPY3-35 o PBS / solución de BSA al 1 %. Para probar los efectos en la memoria a largo plazo, los animales recibieron una prueba de sondeo de 60 s 24 h, 1 y 2 semanas después del entrenamiento de la memoria de referencia. En las pruebas de sondeo, la plataforma se retiró y los animales partieron de una posición en un cuadrante adyacente al cuadrante de la plataforma original. Al final de la prueba de sondeo, el animal fue guiado a la plataforma reintroducida y se le permitió permanecer allí durante 20 segundos. Posteriormente, después de las 24 h y la prueba de sondeo de 1 semana, al animal se le administró una prueba de reaprendizaje en condiciones idénticas al entrenamiento de memoria de referencia para contrarrestar la extinción de la memoria. Véanse las figuras 12a-b

Toxicidad inducida por kainato

Cultivos de neuronas hipocámpicas de rata, día 19 de la etapa embrionaria (E19), se sembraron a una densidad de 50.000 células / cm² en portaobjetos de LabTek permanox recubiertos con poli-L-lisina. Los cultivos se incubaron durante 7 días (37 °C, 5 % de CO₂) en medio neurobasal suplementado y se trataron con concentraciones elevadas de NPY o NPY3-35. 1 hora después, se añadieron 300 mM de kainato y los cultivos se incubaron durante 24 horas antes de fijarse, teñirse y analizarse como se describió anteriormente (Pankratova y col., 2010). Véase la figura 13.

Referencias

Cremer, H., y col. Nature 367:455-459 (1994)
 Nielsen J., y col. J. Neurosci. 29, 11360-11376 (2009)
 Pankratova S., y col. Brain. 133: 2281-2294 (2010)
 Rønn L.C., y col. J. Neurosci. Methods. 100, 25-32 (2000)
 Berglund y col. 2003: Recent developments in our understanding of the physiological role of PP-fold peptide receptor subtypes. Exp. Biol. Med. 228, 217-244.

Ejemplo 2: Proliferación de neuritas

Proliferación de neuritas en cultivos de neuronas hipocámpicas de ratas wistar, día 19 de la etapa embrionaria, incubadas durante 24 horas (37 °C, 5 % de CO₂) en medio neurobasal suplementado con fragmentos de NPY añadidos; efecto comparado con los controles no estimulados (establecidos al 100 %). Los valores son la media normalizada a los controles no estimulados ± error estándar de la media (EEM). *P < 0,05, **P < 0,05, ***P < 0,05, prueba t de Student versus control no estimulado.

Secuencias NPY probadas (secuencia probada en negrita , subrayada)	Efecto neuritogénico	
	1 µM de fragmento de NPY (% de control)	3 µM de fragmento de NPY (% de control)
NPY ₁₋₃₆ (longitud completa: SEQ ID NO:22) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	166,3 ± 12,0 (n = 4)*	180,3 ± 13,5 (n = 4)*
NPY ₃₋₃₆ (SEQ ID NO:38) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	112,1±5,8 (n = 4)	164,7±11,7 (n = 4) **
NPY ₂₁₋₃₆ (SEQ ID NO:39) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	107,8±4,9 (n = 8)	186,5±25,8 (n = 8) **
NPY ₂₃₋₃₆ (SEQ ID NO:40) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYS ALRHYINLITRQRY	107,2±5,0 (n = 4)	156,1±14,0 (n = 4) **
N PY ₂₃₋₃₆ ala36 (SEQ ID NO:41)	89,1±8,0 (n = 2)	91,7 (n = 1)

YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRA		
NPY ₂₅₋₃₆ (SEQ ID NO:42) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	95,9±7,8 (n = 4)	96,1±4,3 (n = 3)
NPY ₂₇₋₃₆ (SEQ ID NO:43) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	106,6±6,3 (n = 3)	99,1±4,5 (n = 2)
NPY ₃₁₋₃₆ (SEQ ID NO:44) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	100,2±2,3 (n = 2)	91,8±8,3 (n = 2)
NPY ₃₋₃₅ (SEQ ID NO:1) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	210,1 ± 4,2 (n = 7)***	889,4 ± 131,4 (n = 4)***
NPY ₃₋₃₅ reversed sequence (SEQ ID NO:35) YRQRTILNIYHRLASYRAMDEAPADEGPNPKSPY	109,9±15,7 (n = 4)	285,3±100,9 (n = 4) N.S., P = 0,08
NPY ₄₋₃₅ (SEQ ID NO:2) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	185,4±8,1 (n = 3)**	637,3±22,0 (n = 3)***
NPY ₅₋₃₅ (SEQ ID NO:3) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	193,5±5,8 (n = 3)***	605,0±9,8 (n = 3)***
NPY ₆₋₃₅ (SEQ ID NO:4) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	165,9±10,0 (n = 3)**	683,1±65,7 (n = 3)***
NPY ₈₋₃₅ (SEQ ID NO:6) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	163,7±19,3 (n = 3)*	909,4±66,7 (n = 3)***
NPY ₁₀₋₃₅ (SEQ ID NO:8) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	169,1±10,6 (n = 3)**	709,4±11,3 (n = 3)***
NPY ₁₃₋₃₅ (SEQ ID NO:11) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	174,23 ± 6,9 (n = 2)*; 164,2±7,2 (n = 4)***	305,43 ± 26,3 (n = 2)*; 275,8±31,2 (n = 4)***
NPY ₂₁₋₃₅ (SEQ ID NO:19) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	154,20 ± 20,4 (n = 2)*; 154,1±8,7 (n = 4)**	232,69±42,8 (n = 2)*; 266,4±26.6 (n=4)***
NPY ₂₁₋₃₅ ala21 (SEQ ID NO:36) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYASALRHYINLITRQRY	95,4±4,5 (n = 2)	94,1±6,8 (n = 2)
NPY ₁₋₃₀ (SEQ ID NO:28) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	76,9 (n = 1)	98,7 (n = 1)
NPY ₁₋₂₀ (SEQ ID NO:30) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	97,84 ± 5,5 (n = 4)	99,09 ± 4,1 (n = 4)
NPY ₂₂₋₃₅ (SEQ ID NO:20) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	103,96 ± 0,5 (n = 2)	91,42 ± 12,8 (n = 2)
NPY ₂₃₋₃₅ (SEQ ID NO:21) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	96,25 ± 6,0 (n = 4)	103,68 ± 10,0 (n = 4)
NPY ₂₄₋₃₅ (SEQ ID NO:34) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	96,9±5,6 (n = 3)	103,2±10,5 (n = 3)
NPY ₂₁₋₃₄ (SEQ ID NO:31) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	87,7 ± 9,6 (n = 2)	97,5 ± 6,9 (n = 2)
NPY ₃₋₃₀ (SEQ ID NO:29) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	88,64 ± 8,3 (n = 4)	105,07 ± 5,7 (n = 4)
NPY sin ácido (C-terminal -OH) (SEQ ID NO:37) YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY	124,4±10,7 (n = 5)*	179,6±17,3 (n = 5)***

Ejemplo 3: Efecto neuroprotector de péptidos derivados de NPY en cultivos mixtos de células retinianas

El efecto neuroprotector sobre la supervivencia de las células retinianas de los péptidos derivados de NPY de la presente descripción se puede demostrar de la siguiente manera:

Las crías de rata Wistar (3-5 días de edad) se sacrifican para preparar cultivos primarios mixtos de células retinianas. Las retinas se diseccionan en condiciones estériles, utilizando un microscopio de luz, en solución salina balanceada de Hanks libre de Ca²⁺ y Mg²⁺ que contiene: 137 mM de NaCl, 5,4 mM de KCl, 0,45 mM de KH₂PO₄, 0,34 mM de Na₂HPO₄, 4 mM de NaHCO₃, 5 mM de glucosa, pH 7.4) y se digirieron con tripsina al 0,1 % (v / p) durante 15 minutos a 37 °C. Las células se diluyeron en MEM, se suplementaron con 25 mM de Hepes, 26 mM de NaHCO₃, FBS al 10 % y penicilina (100 U / ml) -estreptomicina (100 µg / ml) y se recubrieron en un cubreobjetos revestido de poli-D-lisina (0,1 mg / ml) o en placas de 24 pocillos múltiples durante 3 a 9 días, a una densidad de 2 x 10⁶ células / cm² (37 °C, CO₂ al 5 %).

Tinción con [diyoduro de 3,8-diamino-5- (3- (dietilmetilamino)propil)-6-fenilfetanantri-dinio] (PI) como marcador de muerte celular retiniana:

5 El PI es un marcador de células moribundas con membranas celulares alteradas debido a necrosis o apoptosis tardía y se une al ADN emitiendo una fluorescencia roja brillante (630 nm) cuando se excita con luz azul-verde (493 nm). Las células retinianas colocadas en los cubreobjetos se exponen a la sustancia tóxica 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA; 400-1600 μ M), glutamato (500 μ M) o kainato durante 24h-48 h, a 37 °C. Las células retinianas no tratadas con sustancias tóxicas se utilizan como control. Para demostrar el efecto
10 neuroprotector de los péptidos derivados de NPY, las células retinianas se incuban simultáneamente con uno o más péptidos derivados de NPY (por ejemplo, 100 nM a 100 μ M). Después de la incubación del fármaco, las células se lavan dos veces y se incuban con PI (0,04 mg / ml) durante 3 minutos y luego se observan con un microscopio de fluorescencia (Zeiss Axioshop 2 Plus) acoplado a una cámara Axiocam HRc. El número de células retinianas positivas para PI se cuenta posteriormente en cinco campos aleatorios en cada cubreobjetos.

15 El efecto neuroprotector de los péptidos derivados de NPY se demuestra como una disminución significativa en el número de células retinianas positivas para PI inducidas por MDMA, glutamato o kainato después del tratamiento con los péptidos derivados de NPY en comparación con la afección de control.

20 *Inmunocitoquímica para mostrar neuroprotección en poblaciones específicas de células retinianas:*

El efecto neuroprotector de los péptidos derivados de NPY en tipos selectivos de células retinianas se demuestra utilizando inmunocitoquímica. Por lo tanto, las células neurales retinianas de rata colocadas en cubreobjetos como se describió anteriormente se exponen a MDMA (400-1600 μ M), glutamato (500 μ M) o kainato (30-150 μ M) durante
25 24h-48 h a 37 °C. Después de la incubación, las células retinianas se lavan dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (137 mM de NaCl, 27 mM de KCl, 18 mM de KH₂PO₄, 100 mM de Na₂HPO₄, pH 7.4) y se fijan con paraformaldehído al 4 % durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las células se permeabilizan con TritonX-100 al 1 % durante 5 minutos a temperatura ambiente y se evita la unión no específica de los anticuerpos mediante la incubación con 3 % (v / p) de albúmina de suero bovino libre de ácido graso que contiene un
30 0,2 % de Tween20 durante 1 h. Luego, las células se incuban durante 90 minutos a temperatura ambiente con concentraciones apropiadas del anticuerpo primario: anti-TUJ1 de ratón (marcador neuronal), anti-PKC de ratón (células amacrinias) o anti-Brn3a de ratón (marcador de células ganglionares). Después de la incubación, las células se lavan tres veces con PBS y se incuban con anticuerpos secundarios anti-ratón en concentraciones apropiadas durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad. Después de 5 minutos de lavado, los núcleos celulares se
35 tiñen durante 5 minutos con Hoechst 33342 (1 μ g / ml en PBS). Las células se lavan dos veces en PBS y se montan utilizando un kit Prolong Antifade (Dako Cytomation, Glostrup, Dinamarca). Todas las soluciones de anticuerpos se preparan en una solución de BSA libre de ácidos grasos al 3 %. Las células retinianas se visualizan con un microscopio Zeiss Axioshop 2 Plus, acoplado a una cámara Axiocam HRc.

40 El efecto neuroprotector de los péptidos derivados de NPY en las células retinianas neuronales se demuestra por el aumento del número de los diferentes tipos de células neuronales retinianas. Dado que la pérdida de células retinianas está involucrada principalmente en la pérdida de visión en varios trastornos oculares, el efecto neuroprotector de los péptidos derivados de NPY demuestra que estos péptidos son útiles para el tratamiento de enfermedades oculares con daño retiniano.

45 **Ejemplo 4: Modelo porcino de isquemia retiniana aguda**

El efecto neuroprotector sobre la supervivencia y la función de las células retinianas de los péptidos derivados de NPY según la presente descripción se puede demostrar mediante el uso de un modelo de cerdo de isquemia
50 retiniana aguda (descrito anteriormente en Kyhn y col., 2009, Exp Eye Res 89:1012-20).

Inducción de isquemia retiniana durante 2 horas

Las cerdas hembra de tres meses de la raza danesa Landrace / Duroc / Hampshire / Yorkshire reciben un cóctel
55 anestésico de tiletamina 1,19 mg / kg, zolazepam 1,19 mg / kg (Zoletil 50 Vet Virbac SA, Carros, Francia), metadona 0,24 mg / kg (Nycomed, Roskilde, Dinamarca), ketamina 1,43 mg / kg (Intervet, Skovlunde, Dinamarca) y xilacina 1,24 mg / kg (Intervet, Skovlunde, Dinamarca). Posteriormente, la anestesia se mantiene con una infusión intravenosa continua de 15 mg / kg / h de propofol (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Alemania). Después de la inducción, los cerdos se relajan con 0,1 mg / kg de pancuro de bromuro (Organon, Holanda). Los animales son
60 intubados endotraquealmente y ventilados artificialmente con un 34 % de oxígeno. Los animales se colocan

apoyados sobre sus codos, para minimizar el impacto en el sistema cardiovascular. Para prevenir la hipotermia, los cerdos se envuelven en una manta durante la anestesia. El tratamiento de los animales se adhiere a la declaración de ARVO para el uso de animales en la investigación oftalmológica y de la visión.

5 La isquemia en la retina se induce de la siguiente manera. A través de la cateterización de la arteria femoral, se controla la presión arterial media (PAM). La presión intraocular (PIO) se controla con una jeringa de cánula de 23 G insertada en la cámara anterior del ojo y conectada a una botella elevada de lactato de Ringer. La presión de perfusión ocular (PPO = PAM - PIO) se fija a 5 mmHg durante 2 horas ajustando la altura de la botella de lactato de Ringer. Este procedimiento causa un daño isquémico grave y reproducible en la retina interna y en particular en sus
10 células ganglionares, como lo demuestra la electroretinografía multifocal (mfERG) y la histología cuantitativa (Kyhn y col., 2009).

Antes de la inducción de isquemia retiniana en los cerdos, se realiza un registro basal de mfERG como se describe a continuación. Inmediatamente después de la interrupción de 2 horas de isquemia, los péptidos derivados de NPY de
15 la descripción disueltos en solución salina isotónica se inyectan por vía intravítrea en un ojo en un volumen de 0,1-0,2 ml para lograr concentraciones en el rango de 1-100 μ M según los cálculos de que el volumen intraocular es de aproximadamente 4 ml. Un grupo de control recibe inyección salina intravítrea.

Registro de mfERG inducido

20 Se realiza estimulación multifocal con VERIS Science 5.0.1. Los estímulos visuales se muestran en una cámara de estimulación / fondo de ojo de 1,5 pulgadas (Electro-Diagnostic Imaging, San Mateo, CA, Estados Unidos). Los registros se obtienen mediante un electrodo de lente de contacto bipolar Burian-Allen (BA) (electrodo iluminador infrarrojo (IR) VERIS; EDI Inc., San Mateo, CA, Estados Unidos) con líquido de contacto con
25 hidroxipropilmetilcelulosa al 2 % (Excelvision, Annonay, Francia). Se coloca un electrodo de referencia detrás de la oreja contralateral. Los animales, así como el respirador, están eléctricamente conectados a tierra. El área del fondo de ojo se controla mediante una fuente de luz IR transpupilar. Todos los registros se realizan en la misma sala de examen, iluminada solo por luz artificial (28 cd / m²). Las pupilas de los ojos se dilatan a un diámetro > 8 mm con clorhidrato de fenilefrina al 10 % (metaoxedrina, SAD, Sonderborg, Dinamarca), topicamida al 0,5 % (Mydriacyl,
30 Alcon, Puurs, Bélgica) y atropina al 1 % (Atropin, SAD, Sonderborg, Dinamarca). Los registros se realizan en ambos ojos después de 15 minutos de adaptación a la luz.

El estímulo de mfERG utilizado para registrar la respuesta de mfERG inducida consiste en un total de cuatro cuadros: un cuadro pseudoaleatorio inicial, seguido de un cuadro oscuro, un cuadro de flash completo y, finalmente,
35 otro cuadro oscuro. Se utiliza un estímulo de 241 hexágonos sin escala, exponente m 15. Los registros de un segmento se realizan a una velocidad de cuadro de 75 Hz, con 16 muestras por cuadro. La luminancia media es de 100 cd / m². Las respuestas se filtran con paso de banda fuera de 10-300 Hz. La duración total del registro es de 14,37 minutos. La retícula de estímulo y la luminancia de la pantalla se calibran según lo recomendado por las normas ISCEV. Se miden los componentes inducidos (tardíos) del mfERG como se describió anteriormente (Kyhn y
40 col., 2009). Las huellas registradas se dividen en tres grupos: 1) la cabeza del nervio óptico, 2) la retina inferior y 3) la línea visual. Para cada mfERG inducido registrado, se identifican los hexágonos conectados al grupo de líneas visuales y se calcula la amplitud promedio. Estos promedios se utilizan para análisis posteriores. Los mayores cambios en las amplitudes se observan en el primer componente negativo inducido (iN1) y en el segundo componente positivo inducido (iP2), por lo tanto, solo se evalúan estos componentes (Kyhn y col., 2009).

Histología

Después del último registro de mfERG inducido, los ojos se enuclearon para el examen histológico y los cerdos se sacrificaron mediante inyección intravenosa de 2-4 g de pentobarbital (Pentobarbital 200 mg / ml, KVL, Copenhague,
50 Dinamarca). Los globos se colocan en paraformaldehído (PFA) al 4 % durante 10 minutos y se retiran el segmento anterior y la lente. El segmento posterior se fija posteriormente durante 2 horas en PFA al 4 %, y el enjuague posterior aumenta las concentraciones de sacarosa en el tampón fosfato de Sørensen. Se realiza un corte vertical que se extiende desde el margen retiniano superior hasta 2-3 mm por debajo del disco óptico. Esto comprende el margen ciliar superior, la línea visual y el disco óptico. El tejido se incrusta en medio gelatinoso y se secciona en
55 serie a 12 μ m en un criostato. Para el examen histopatológico, las secciones se tiñen con hematoxilina-eosina (Htx-eosina). El grado de perivasculitis se evalúa en una escala de cuatro etapas (0-3): 0 = sin perivasculitis; 1 = perivasculitis discreta hasta el máximo observado en ojos normales como resultado de una anestesia prolongada y el retraso entre la eutanasia y la fijación; 2 = perivasculitis claramente patológica limitada a la proximidad inmediata de los vasos; y 3 = perivasculitis severa con inflamación también presente en capas adyacentes de la retina).

60

La perivascularitis es evaluada por un histopatólogo experimentado ajeno al tratamiento de los cerdos. Se puntúan tres secciones de cada ojo y la puntuación media de cada ojo se utiliza para el análisis estadístico.

5 La detección inmunohistoquímica de neuronas en la capa de células ganglionares se realiza utilizando un anticuerpo monoclonal de ratón, núcleos antineuronales (NeuN) (1:100, MAB377, Chemicon International, Temecula, CA, Estados Unidos). Las secciones se incuban en una cámara húmeda durante 16-18 horas a 4 °C, seguido de enjuague en 0,1 M de solución salina tamponada con fosfato (PBS) con Triton-X-100 al 0,25 %. Posteriormente, las secciones se incuban con anticuerpos conjugados con FITC secundarios (1:100, Jackson Immunoresearch, West Grove, PA, Estados Unidos) durante 1-2 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Los ojos normales, 10 procesados en paralelo, se utilizan como controles. Las muestras se examinan utilizando un microscopio de epifluorescencia equipado con el software Analysis Docu 3.2 (Soft Imaging System GmbH, Muenster, Alemania) utilizado en el recuento celular.

Conteo celular de células ganglionares retinianas

15 Para cada sección histológica, se creó una visión general montando imágenes adyacentes ampliadas 20 veces. Luego se coloca una retícula (500 x 500 µm) en la imagen general. Luego se cuenta el número de células positivas para NeuN en la capa de células ganglionares con nucléolos visibles. Este proceso se repite a lo largo del meridiano vertical, comenzando desde el margen superior del disco en zonas y terminando a 11.000 µm de distancia. Se 20 cuentan las zonas de 500 µm de ancho y, para evitar la superposición, se omiten las zonas de 500 µm entre las zonas contadas. Se utilizan tres secciones (con un mínimo de tres secciones entre cada una utilizada para las mediciones) de cada cerdo, y se utiliza el recuento de células promedio de las tres secciones. Las mediciones de los ojos normales (tres secciones de cada una) se utilizan como controles.

25 *Análisis del efecto neuroprotector de los péptidos derivados de NPY en la retina*

El efecto neuroprotector de los péptidos derivados de NPY de la descripción en comparación con la solución salina sobre la función de la retina se demuestra analizando el mfERG registrado tanto antes de la isquemia (es decir, el punto de referencia) como a las 2 y 4 semanas después de la isquemia. Se mide la relación de las amplitudes de los 30 componentes iN1 e iP2 entre el ojo izquierdo (experimental) y el ojo derecho (control) de los cerdos. El efecto neuroprotector sobre la función se manifiesta por una mejor señal de mfERG en el grupo tratado con péptido derivado de NPY en comparación con la solución salina.

En los ojos de los mismos animales, los efectos neuroprotectores de los péptidos derivados de NPY se demuestran 35 histológicamente mediante el aumento de la supervivencia de células positivas para NeuN en la capa de células ganglionares retinianas a las 2 y 4 semanas después de la inducción de la isquemia retiniana aguda. El mfERG y el análisis histológico serán realizados por personas ajenas al tratamiento de los animales.

40 **Ejemplo 5: Efecto neuroprotector de péptidos derivados de NPY en el modelo de desprendimiento de retina en monos Cynomolgus**

El efecto neuroprotector sobre la función retiniana de los péptidos derivados de NPY de la descripción puede demostrarse además en un modelo de desprendimiento de retina utilizando monos Cynomolgus.

45 Los ojos de la mayoría de las especies animales son muy diferentes del ojo humano, lo que dificulta la transferencia de resultados al tratamiento de las enfermedades retinianas humanas. Los factores limitantes incluyen el tamaño del ojo (roedores), el suministro de sangre de la retina (conejos), el tipo de fotorreceptor y la distribución (gatos, conejos y ardillas de tierra), propiedades especiales como el *tapetum lucidum* (gato) y la reacción celular al desprendimiento de retina (conejo y ardilla de tierra). Otro factor limitante, en la mayoría de los modelos animales, es la falta de una 50 característica especial del ojo humano llamada fovea. La fovea es un área pequeña donde se genera una gran agudeza visual (leer, reconocer caras y distinguir pequeños detalles de una imagen). La fisiología retiniana de la fovea explica la grave pérdida visual en pacientes con enfermedades retinianas que afectan esta área en particular. La fovea se encuentra en la parte central de la retina, solo el suministro de oxígeno proviene de la coroides subyacente. En cambio, la retina periférica tiene un suministro de oxígeno bidireccional que consiste en una red 55 arterial intrarretiniana y coroides. Por lo tanto, la fovea representa una zona avascular central. En la enfermedad de desprendimiento de retina, la retina central se ve afectada, de modo que la fovea se separa de la coroides y, por lo tanto, de su suministro de sangre. Esto provoca isquemia foveal y daño neurorretiniano que conduce a una pérdida visual permanente en el ojo afectado.

60 No es posible establecer un modelo animal para el desprendimiento de retina en cerdos, cuyos ojos se asemejan en

muchos aspectos al ojo humano, excepto por la falta de una fovea regular. La retina porcina tolera el desprendimiento de retina mucho mejor que los humanos. En el modelo porcino, la función retiniana, medida por mfERG, se mantuvo normal a pesar de las semanas de desprendimiento (Sorensen NF y col., 2012, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 250:79-86). Esto es diferente de los humanos, donde los estudios han demostrado pérdida de función dentro de los siete días de desprendimiento. En los seres humanos, el pronóstico de la agudeza visual disminuye cuando hay desprendimiento de fovea. Algunas de las diferencias en la función retiniana después del desprendimiento de retina, entre el ojo de cerdo y el ojo humano, pueden explicarse por la diferencia en la transducción retiniana. La visión central en la retina porcina se acumula en un área llamada «rayo visual», donde cada célula bipolar recibe estímulos de varios fotorreceptores. En comparación, la relación entre el cono:célula bipolar:célula ganglionar en la fovea humana es de 1:1:1. Una estructura foveal avascular central solo se encuentra en primates superiores (humanos y primates no humanos) y en aves rapaces. El ojo de un ave rapaz es estructuralmente diferente del ojo humano en varios aspectos, y técnicamente es un desafío realizar una cirugía y exámenes de seguimiento en aves con el mismo equipo que se utiliza para los pacientes humanos. Idealmente, se utiliza un modelo de mono *Cynomolgus* de primate no humano para demostrar un efecto neuroprotector de los péptidos derivados de NPY en el desprendimiento de retina.

Procedimiento del desprendimiento retiniano:

Los monos *Cynomolgus* se anestesian mediante la administración de midazolam, Zoletil, Narcoxyl, Ketalar, metadona y para el mantenimiento: Haldid, Mebumal y Pavulon. Posteriormente, se inserta un tubo en la tráquea del animal para ventilación artificial (intubación).

Durante la anestesia, se realiza una operación en el cuerpo vítreo de un ojo del mono *Cynomolgus*, donde se hacen tres orificios de aproximadamente 0,7 mm de tamaño a través de la esclerótica. El cuerpo vítreo se retira y al mismo tiempo se sustituye por agua que contiene sal. Después de esto, se inyectará una pequeña cantidad (0,1 ml) de agua salada o una sustancia que se asemeja al cuerpo vítreo (healon) en la retina, lo que induce un desprendimiento de retina localizado. Posteriormente, los monos *Cynomolgus* recibirán una inyección (0,1 - 0,2 ml de volumen) en el ojo de uno o más péptidos derivados de NPY disueltos en solución salina isotónica con el objetivo de alcanzar una concentración de 1-100 μ M (basado en un volumen intraocular estimado de 2 ml) o solución salina isotónica (control). Seguidamente, se realiza la palpación bimanual y la oftalmoscopia indirecta para excluir complicaciones, y se administra una pomada tópica de cloranfenicol. Tanto antes como entre 4 y 6 semanas después del desprendimiento retiniano, la función retiniana se evaluará mediante electroretinografía multifocal (mfERG) y los animales se someterán a la eutanasia para permitir el examen histológico de la retina.

El efecto neuroprotector de los péptidos derivados de NPY en la función retiniana y la supervivencia neuronal en el modelo de desprendimiento retiniano se demuestra mediante el aumento de la señal en mfERG y el aumento del número de neuronas retinianas supervivientes observadas histológicamente después del tratamiento con péptidos derivados de NPY en comparación con los ojos tratados con solución salina.

40 OBJETOS

1. Un péptido aislado que consiste en una secuencia peptídica de 15 a 33 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (SEQ ID NO: 22), donde dicho péptido comprende la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante funcional que tiene al menos 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 de SEQ ID NO: 22, para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo.

2. El péptido para su uso según el objeto 1, donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19; o una variante funcional que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19.

3. Un péptido aislado que consiste en una secuencia peptídica de 15 a 32 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (SEQ ID NO: 22), donde dicho péptido comprende la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante

funcional que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 del NPY (SEQ ID NO: 22).

4. El péptido según el objeto 3, donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19; o una variante funcional que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19.
5. El péptido o el péptido para su uso según cualquiera de los objetos 1 a 3, donde dicha variante peptídica tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19, tal como al menos un 65 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 70 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 75 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 80 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 85 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 99 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19.
6. El péptido para su uso según el objeto 2, donde dicha variante peptídica tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 65 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 70 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 75 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 80 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 85 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 99 % de identidad de secuencia con un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19.
7. El péptido según el objeto 4, donde dicha variante peptídica tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 65 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 70 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 75 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 80 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 85 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 99 % de identidad de secuencia con un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19.
8. El péptido o el péptido para su uso según cualquiera de los objetos anteriores, donde dicho péptido es capaz de unirse a la molécula de adhesión celular neural (NCAM).
9. El péptido o el péptido para su uso según cualquiera de los objetos anteriores, donde dicho péptido es capaz de estimular la proliferación de neuritas y / o la supervivencia de las neuronas.
10. El péptido para su uso según cualquiera de los objetos 1-2, donde dicho péptido es SKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY3-35; SEQ ID NO: 1) o una variante funcional del mismo que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1.
11. El péptido o el péptido para su uso según cualquiera de los objetos anteriores, donde dicha variante peptídica comprende una sustitución de aminoácidos, por ejemplo, dos sustituciones de aminoácidos, tales como tres sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, cuatro sustituciones de aminoácidos, tales como cinco sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, seis sustituciones de aminoácidos, tales como siete sustituciones de aminoácidos.
12. El péptido o el péptido para su uso según el objeto 11, donde dicha sustitución de aminoácidos es una sustitución de aminoácidos conservativa.
13. El péptido o el péptido para su uso según cualquiera de los objetos anteriores, donde el aminoácido C-terminal existe como el ácido carboxílico libre («-OH»).
14. El péptido o el péptido para su uso según cualquiera de los objetos anteriores, donde dicho péptido se formula

como un monómero.

15. El péptido o el péptido para su uso según cualquiera de los objetos 1 a 14, donde dicho péptido se formula como un multímero que comprende dos o más péptidos.
- 5 16. El multímero según el objeto 15, donde dicho péptido multimérico es un dímero (es decir, comprende dos péptidos).
17. El multímero según el objeto 15, donde dicho péptido multimérico es un trímero (es decir, comprende tres péptidos).
- 10 18. El multímero según el objeto 15, donde dicho péptido multimérico es un tetrámero (es decir, comprende cuatro péptidos).
- 15 19. El multímero según el objeto 15, donde dicho péptido multimérico es un dendrímero.
20. El multímero según el objeto 19, donde dicho dendrímero comprende 4, 8, 16 o 32 péptidos.
21. El multímero según el objeto 15, donde dicho multímero es un dendrímero tetramérico o un dendrímero octamérico.
- 20 22. El multímero según cualquiera de los objetos 15 a 21, donde dichos dos o más péptidos son idénticos uno con respecto al otro.
- 25 23. El multímero según cualquiera de los objetos 15 a 21, donde dichos dos o más péptidos no son idénticos uno con respecto al otro.
24. El multímero según cualquiera de los objetos 15 a 21, donde dichos dos o más péptidos están unidos a través de un grupo enlazador.
- 30 25. El multímero según cualquiera de los objetos 15 a 21, donde dicho grupo enlazador comprende uno o más residuos de lisina.
26. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un péptido según cualquiera de los objetos 3-5 y 7-25.
- 35 27. Un constructo de ácido nucleico que codifica un péptido que consiste en una secuencia peptídica de 15 a 33 residuos de aminoácidos contiguos derivados del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22), donde dicho péptido comprende o consiste en la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35; SEQ ID NO: 19) o una variante funcional que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19, donde dicho péptido no comprende el aminoácido Tyr de la posición 36 de la SEQ ID NO: 22.
- 40 28. El constructo de ácido nucleico según el objeto 27, donde dicha variante funcional tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19, tal como al menos un 65 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 70 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 75 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 80 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 85 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 99 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19.
- 45 29. El constructo de ácido nucleico para su uso según cualquiera de los objetos 27 a 28, donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19; o una variante funcional que tiene al menos un 60 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 65 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 70 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 75 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 80 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 85 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 90 % de identidad de secuencia, tal como al menos un 95 % de identidad de secuencia, por ejemplo, al menos un 99 % de identidad de secuencia con un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13,
- 50 55 60

SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 y la SEQ ID NO: 19.

30. Un vehículo de suministro que comprende el constructo de ácido nucleico según cualquiera de los objetos 27 a 29.

5

31. El vehículo de suministro según el objeto 30, donde dicho vehículo se selecciona del grupo que consiste en: Vehículos a base de ARN, vehículos a base de ADN, vehículos a base de lípidos, vehículos a base de polímeros, partículas de oro coloidal y vehículos de ADN o ARN derivados viralmente.

10 32. El vehículo de suministro según el objeto 30, donde dicho vehículo es un vector viral seleccionado del grupo que consiste en adenovirus, retrovirus, lentivirus, virus adenoasociados, herpesvirus, virus vacuna, virus espumosos, citomegalovirus, virus del bosque Semliki, virus de la viruela, vector vírico de ARN y vector vírico de ADN.

15 33. El vehículo de suministro según el objeto 32, donde dicho vector viral es un virus adenoasociado recombinante (rAAV).

34. El péptido para su uso según cualquiera de los objetos 1-2, 5-6 y 8-25 o el constructo de ácido nucleico según cualquiera de los objetos 27-33, donde dicha enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es una enfermedad del ojo.

20

35. El uso según el objeto 34, donde dicha enfermedad o trastorno del ojo es una enfermedad o trastorno de la retina o del nervio óptico.

36. El uso según el objeto 35, donde dicha enfermedad o trastorno se asocia con distrofia o degeneración retiniana.

25

37. El uso según el objeto 35, donde dicha enfermedad o trastorno es un desprendimiento retiniano, tal como un desprendimiento retiniano regmatógeno, un desprendimiento retiniano exudativo o secundario y un desprendimiento retiniano traccional.

30 38. El uso según el objeto 35, donde dicha enfermedad o trastorno es una retinopatía; tal como la retinopatía diabética, que incluye la retinopatía diabética no proliferativa (NPDR) y la retinopatía diabética proliferativa (PDR); la retinopatía por radiación; la retinopatía hipertensiva; la vitreoretinopatía proliferativa; la retinopatía por enfermedad autoinmune; la retinopatía por anemia; y la retinopatía por vena retiniana u oclusión arterial.

35 39. El uso según el objeto 35, donde dicha enfermedad o trastorno es la degeneración macular, tal como la degeneración macular asociada con la edad (DMAE), incluida la DMAE seca o no exudativa y la DMAE húmeda o exudativa o la degeneración macular miópica.

40. El uso según el objeto 35, donde dicha enfermedad o trastorno es retinitis pigmentosa.

40

41. El uso según el objeto 35, donde dicha enfermedad o trastorno es distrofia de conos y bastones.

42. El uso según el objeto 35, donde dicha enfermedad o trastorno es glaucoma, incluido glaucoma agudo y crónico, glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado.

45

43. El uso según el objeto 35, donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en oclusión de la vena y la arteria retiniana que incluye oclusión de la vena retiniana central y oclusión de las ramificaciones de la vena retiniana; uveítis; hipertensión ocular; neuropatía óptica incluida la neuropatía óptica isquémica, neuropatía óptica compresiva, neuropatía óptica infiltrativa, neuropatía óptica traumática, neuropatías ópticas mitocondriales, neuropatías ópticas nutricionales, neuropatías ópticas tóxicas, neuropatías ópticas hereditarias; neuritis óptica; hipoplasia del nervio óptico; amaurosis congénita de Leber (LCA), lipemia retinalis, lesión ocular, estrías angioides y cánceres de la retina, incluido el retinoblastoma y el cáncer ocular metastásico.

50

44. El uso según cualquiera de los objetos 35 a 43, donde dicho péptido o constructo de ácido nucleico debe administrarse directamente en el ojo mediante administración intravítrea o subretiniana.

55

45. El péptido para su uso según cualquiera de los objetos 1 a 2, 5 a 6 y 8 a 25 o el constructo de ácido nucleico según cualquiera de los objetos 27 a 33, donde dicha enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o del ojo es una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central.

60

46. El uso según el objeto 45, donde dicha enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es un trastorno neurodegenerativo.

47. El uso según el objeto 46, donde dicho trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), las ataxias espinocerebelosas y la esclerosis múltiple.

48. El uso según el objeto 46, donde dicho trastorno neurodegenerativo es una enfermedad por poliglutaminas, donde dicha enfermedades por poliglutaminas puede seleccionarse del grupo que consiste en la ataxia espinocerebelosa tipo 1, la ataxia espinocerebelosa tipo 2, la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (también conocida como enfermedad de Machado-Joseph), la ataxia espinocerebelosa tipo 6, la ataxia espinocerebelosa tipo 7 y la ataxia espinocerebelosa tipo 17, DRPLA (atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana) y SBMA (atrofia muscular espinobulbar o enfermedad de Kennedy).

49. El uso según el objeto 45, donde dicha enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es apoplejía.

50. El uso según el objeto 45, donde dicha enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es epilepsia.

51. El uso según cualquiera de los objetos 45 a 50, donde dicho péptido o constructo de ácido nucleico debe administrarse directamente en el cerebro mediante inyección intracerebral.

52. El uso según cualquiera de los objetos 45 a 50, donde dicho péptido o constructo de ácido nucleico debe administrarse mediante inyección intratecal.

53. El uso según el objeto 45, donde dicha enfermedad o trastorno del sistema nervioso central es una lesión nerviosa periférica.

54. El péptido para su uso según cualquiera de los objetos 34 a 53, donde dicho péptido debe administrarse en combinación con uno o más ingredientes activos secundarios.

55. El uso según el objeto 54, donde dicho ingrediente activo secundario es un péptido derivado de GDNF, tal como los péptidos derivados de GDNF descritos en el documento WO 2007/019860.

56. Un kit de partes que comprende un péptido, un constructo de ácido nucleico o una composición según cualquiera de los objetos anteriores y al menos un componente adicional.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Universidad de Copenhagen Hospital de Naestved

<120> Péptidos derivados del neuropéptido Y

<130> P3184PC00

<160> 44

<170> Patentin versión 3.5

<210> 1

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

ES 2 729 970 T3

Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg

<210> 2
<211> 32
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg
1 5 10 15

10 Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
20 25 30

<210> 3
<211> 31
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens

<400> 3

Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg Tyr
1 5 10 15

20 Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
20 25 30

<210> 4
<211> 30
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens

<400> 4

Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg Tyr Tyr
1 5 10 15

Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
20 25 30

30 <210> 5
<211> 29
<212> PRT

ES 2 729 970 T3

<213> Homo sapiens

<400> 5

Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg Tyr Tyr Ser
1 5 10 15

Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
5 20 25

<210> 6

<211> 28

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 6

Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala
1 5 10 15

Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
20 25

15

<210> 7

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 7

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

Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
20 25

25 <210> 8

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30 <400> 8

Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg
1 5 10 15

His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
20 25

<210> 9

35 <211> 25

<212> PRT

ES 2 729 970 T3

<213> Homo sapiens

<400> 9

Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His
1 5 10 15

Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
5 20 25

<210> 10

<211> 24

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 10

Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr
1 5 10 15

Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
20

15

<210> 11

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 11

Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile
1 5 10 15

Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
20

25 <210> 12

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30 <400> 12

Ala Glu Asp Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn
1 5 10 15

Leu Ile Thr Arg Gln Arg
20

<210> 13

35 <211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 1 5 10 15

Arg

<210> 18
 <211> 16
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 18

Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
 1 5 10 15
 10

<210> 19
 <211> 15
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 19

Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
 1 5 10 15

20
 <210> 20
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 20

Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
 1 5 10

30 <210> 21
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 21

Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
 1 5 10

<210> 22
 40 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 45 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> AMIDACIÓN

ES 2 729 970 T3

<400> 22

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

5

<210> 23
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> AMIDACIÓN

15

<400> 22

Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10 15

20

<210> 24
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> AMIDACIÓN

30

<400> 24

Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10

35

<210> 25
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> AMIDACIÓN

45

<400> 25

ES 2 729 970 T3

Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10

<210> 26

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (10)..(10)

<223> AMIDACIÓN

<400> 26

Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10

15

<210> 27

<211> 6

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

25 <223> AMIDACIÓN

<400> 27

Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5

30

<210> 28

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

35

<400> 28

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu
20 25 30

40 <210> 29

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

45 <400> 29

ES 2 729 970 T3

Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu
20 25

<210> 30

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

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

Met Ala Arg Tyr
20

10

<210> 31

<211> 14

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 31

Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
1 5 10

20

<210> 32

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25

<400> 32

Met Leu Gly Asn Lys Arg Leu Gly Leu Ser Gly Leu Thr Leu Ala Leu
1 5 10 15

Ser Leu Leu Val Cys Leu Gly Ala Leu Ala Glu Ala Tyr Pro Ser Lys
20 25 30

Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg Tyr
35 40 45

Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
50 55 60

ES 2 729 970 T3

Gly Lys Arg Ser Ser Pro Glu Thr Leu Ile Ser Asp Leu Leu Met Arg
65 70 75 80

Glu Ser Thr Glu Asn Val Pro Arg Thr Arg Leu Glu Asp Pro Ala Met
85 90 95

Trp

<210> 33
<211> 30
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

Ser Ser Pro Glu Thr Leu Ile Ser Asp Leu Leu Met Arg Glu Ser Thr
1 5 10 15

Glu Asn Val Pro Arg Thr Arg Leu Glu Asp Pro Ala Met Trp
10 20 25 30

<210> 34
<211> 12
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens

<400> 34

Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
1 5 10

20
<210> 35
<211> 33
<212> PRT
<213> Homo sapiens
25
<400> 35

Arg Gln Arg Thr Ile Leu Asn Ile Tyr His Arg Leu Ala Ser Tyr Tyr
1 5 10 15

Arg Ala Met Asp Glu Ala Pro Ala Asp Glu Gly Pro Asn Asp Pro Lys
20 25 30

Ser

30 <210> 36
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 729 970 T3

<400> 36

Ala Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
1 5 10 15

5

<210> 37

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 37

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

15 <210> 38

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> AMIDACIÓN

25 <400> 38

Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 39

30 <211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

35 <221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> AMIDACIÓN

<400> 39

ES 2 729 970 T3

Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 40
5 <211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
10 <221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> AMIDACIÓN

<400> 40
15
Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10

<210> 41
<211> 14
20 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41
Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Ala
1 5 10

25
<210> 42
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> AMIDACIÓN

35
<400> 42

Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10

40 <210> 43
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDACIÓN

50 <400> 43

Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10

<210> 44

<211> 6

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (6)..(6)

<223> ACETILACIÓN

<400> 44

Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
15 1 5

REIVINDICACIONES

1. Un péptido derivado del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22), donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:
- 5 un péptido que consiste en 32 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia KPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY4-35, SEQ ID NO: 2)
o KPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 27 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia GEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY9-35, SEQ ID NO: 7) o GEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1,
10 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 26 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia EDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY10-35, SEQ ID NO: 8)
o EDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 25 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
15 DAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY11-35, SEQ ID NO: 9)
o DAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 23 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia PAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY13-35, SEQ ID NO: 11)
o PAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
20 un péptido que consiste en 22 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia AEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY14-35, SEQ ID NO: 12)
o AEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 21 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia EDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY15-35, SEQ ID NO: 13)
25 o EDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 20 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia DMARYYSALRHYINLITRQR (NPY16-35, SEQ ID NO: 14)
o DMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 19 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
30 MARYYSALRHYINLITRQR (NPY17-35, SEQ ID NO: 15)
o MARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 18 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia ARYYSALRHYINLITRQR (NPY18-35, SEQ ID NO: 16)
o ARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
35 un péptido que consiste en 17 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia RYYSALRHYINLITRQR (NPY19-35, SEQ ID NO: 17)
o RYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 16 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia YYSALRHYINLITRQR (NPY20-35, SEQ ID NO: 18)
40 o YYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos, y
un péptido que consiste en 15 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia YSALRHYINLITRQR (NPY21-35, SEQ ID NO: 19)
o YSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
donde dicho péptido estimula la proliferación de neuritas,
45 y donde péptido no se une y / o no activa los receptores NPY afines Y1, Y2 y / o Y5.
2. El péptido según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
KPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY4-35, SEQ ID NO: 2),
GEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY9-35, SEQ ID NO: 7),
50 EDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY10-35, SEQ ID NO: 8),
DAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY11-35, SEQ ID NO: 9),
PAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY13-35, SEQ ID NO: 11),
AEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY14-35, SEQ ID NO: 12),
EDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY15-35, SEQ ID NO: 13),
55 DMARYYSALRHYINLITRQR (NPY16-35, SEQ ID NO: 14),
MARYYSALRHYINLITRQR (NPY17-35, SEQ ID NO: 15),
ARYYSALRHYINLITRQR (NPY18-35, SEQ ID NO: 16),
RYYSALRHYINLITRQR (NPY19-35, SEQ ID NO: 17),
YYSALRHYINLITRQR (NPY20-35, SEQ ID NO: 18), y
60 YSALRHYINLITRQR (NPY21-35, SEQ ID NO: 19).

3. Un péptido derivado del neuropéptido Y (NPY) (SEQ ID NO: 22) o un constructo de ácido nucleico que codifica dicho péptido, para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central y / o una enfermedad o trastorno del ojo que involucra neuronas,
- 5 donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:
- un péptido que consiste en 33 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia SKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY3-35, SEQ ID NO: 1)
o SKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 10 un péptido que consiste en 32 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia KPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY4-35, SEQ ID NO: 2)
o KPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- un péptido que consiste en 31 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia PDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY5-35, SEQ ID NO: 3)
o PDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 15 un péptido que consiste en 30 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia DNPGEADAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY6-35, SEQ ID NO: 4)
o DNPGEADAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- un péptido que consiste en 29 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia NPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY7-35, SEQ ID NO: 5)
o NPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 20 un péptido que consiste en 28 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia PGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY8-35, SEQ ID NO: 6)
o PGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- un péptido que consiste en 27 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia GEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY9-35, SEQ ID NO: 7)
o GEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 25 un péptido que consiste en 26 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia EDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY10-35, SEQ ID NO: 8)
o EDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 30 un péptido que consiste en 25 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia DAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY11-35, SEQ ID NO: 9)
o DAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- un péptido que consiste en 24 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia APAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY12-35, SEQ ID NO: 10)
o APAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 35 un péptido que consiste en 23 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia PAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY13-35, SEQ ID NO: 11)
o PAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- un péptido que consiste en 22 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia AEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY14-35, SEQ ID NO: 12)
o AEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 40 un péptido que consiste en 21 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia EDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY15-35, SEQ ID NO: 13)
o EDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 45 un péptido que consiste en 20 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia DMARYYSALRHYINLITRQR (NPY16-35, SEQ ID NO: 14)
o DMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- un péptido que consiste en 19 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia MARYYSALRHYINLITRQR (NPY17-35, SEQ ID NO: 15)
o MARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 50 un péptido que consiste en 18 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia ARYYSALRHYINLITRQR (NPY18-35, SEQ ID NO: 16)
o ARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- un péptido que consiste en 17 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia RYYSALRHYINLITRQR (NPY19-35, SEQ ID NO: 17)
o RYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 55 un péptido que consiste en 16 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia YYSALRHYINLITRQR (NPY20-35, SEQ ID NO: 18)
o YYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos, y
- 60 un péptido que consiste en 15 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia YSALRHYINLITRQR

(NPY21-35, SEQ ID NO: 19),
 o YSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 donde dicho péptido estimula la proliferación de neuritas,
 y donde péptido no se une y / o no activa los receptores NPY afines Y1, Y2 y / o Y5.

- 5
4. El péptido según la reivindicación 1 o el péptido para su uso según la reivindicación 3, donde una o más de dichas 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos son cada una una sustitución de aminoácidos conservativa.
5. El péptido o el péptido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho péptido es además capaz de unirse a la molécula de adhesión celular neural (NCAM), es capaz de unirse al módulo Ig1 de la NCAM y / o es capaz de aumentar la supervivencia de las neuronas.
- 10
6. El péptido o el péptido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde dicho péptido es un monómero.
- 15
7. Un péptido multimérico que consiste en i) dos o más péptidos, como los que consisten en dos péptidos, tres péptidos o cuatro péptidos; o donde dicho péptido consiste en un dendrímero, tal como un dendrímero que consiste en 4 péptidos, 8 péptidos, 16 péptidos o 32 péptidos, y ii) opcionalmente un grupo enlazador, donde cada uno de dichos dos o más péptidos se seleccionan del grupo que consiste en:
- 20 un péptido que consiste en 33 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia SKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY3-35, SEQ ID NO: 1)
 o SKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 32 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia KPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY4-35, SEQ ID NO: 2)
 25 o KPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 31 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia PDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY5-35, SEQ ID NO: 3)
 o PDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 30 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
 30 DNPGEADAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY6-35, SEQ ID NO: 4)
 o DNPGEADAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 29 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
 NPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY7-35, SEQ ID NO: 5)
 o NPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 35 un péptido que consiste en 28 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
 PGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY8-35, SEQ ID NO: 6)
 o PGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 27 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
 GEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY9-35, SEQ ID NO: 7)
 40 o GEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 26 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
 EDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY10-35, SEQ ID NO: 8)
 o EDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 25 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
 45 DAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY11-35, SEQ ID NO: 9)
 o DAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 24 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
 APAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY12-35, SEQ ID NO: 10)
 o APAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 50 un péptido que consiste en 23 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
 PAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY13-35, SEQ ID NO: 11)
 o PAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 22 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
 AEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY14-35, SEQ ID NO: 12)
 55 o AEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 21 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
 EDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY15-35, SEQ ID NO: 13)
 o EDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 20 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
 60 DMARYYSALRHYINLITRQR (NPY16-35, SEQ ID NO: 14)

- o DMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 19 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia MARYYSALRHYINLITRQR (NPY17-35, SEQ ID NO: 15)
o MARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 5 un péptido que consiste en 18 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia ARYYYSALRHYINLITRQR (NPY18-35, SEQ ID NO: 16)
o ARYYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 17 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia RYYYSALRHYINLITRQR (NPY19-35, SEQ ID NO: 17)
- 10 o RYYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 16 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia YYSALRHYINLITRQR (NPY20-35, SEQ ID NO: 18)
o YYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos, y
un péptido que consiste en 15 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia YSALRHYINLITRQR
- 15 (NPY21-35, SEQ ID NO: 19),
o YSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
donde cada uno de dichos dos o más péptidos estimulan la proliferación de neuritas, y
donde dos o más péptidos no se unen y / o no activan los receptores NPY afines Y1, Y2 y / o Y5.
- 20 8. Un constructo de ácido nucleico que codifica un péptido seleccionado del grupo que consiste en:
un péptido que consiste en 33 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia SKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY3-35, SEQ ID NO: 1)
o SKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 25 un péptido que consiste en 32 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia KPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY4-35, SEQ ID NO: 2)
o KPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 31 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia PDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY5-35, SEQ ID NO: 3)
o PDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 30 un péptido que consiste en 30 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia DNPGEADAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY6-35, SEQ ID NO: 4)
o DNPGEADAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 29 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia NPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY7-35, SEQ ID NO: 5)
- 35 o NPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 28 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia PGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY8-35, SEQ ID NO: 6)
o PGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 27 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
- 40 GEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY9-35, SEQ ID NO: 7)
o GEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 26 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia EDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY10-35, SEQ ID NO: 8)
o EDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
- 45 un péptido que consiste en 25 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia DAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY11-35, SEQ ID NO: 9)
o DAPAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 24 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
- 50 APAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY12-35, SEQ ID NO: 10)
o APAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 23 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
- 55 PAEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY13-35, SEQ ID NO: 11)
o PAEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 22 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
- 60 AEDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY14-35, SEQ ID NO: 12)
o AEDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 21 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
- EDMARYYSALRHYINLITRQR (NPY15-35, SEQ ID NO: 13)
o EDMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
un péptido que consiste en 20 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia

- DMARYYSALRHYINLITRQR (NPY16-35, SEQ ID NO: 14)
 o DMARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 19 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia
 MARYYSALRHYINLITRQR (NPY17-35, SEQ ID NO: 15)
- 5 o MARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 18 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia ARYYSALRHYINLITRQR
 (NPY18-35, SEQ ID NO: 16)
 o ARYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 17 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia RYYSALRHYINLITRQR
 10 (NPY19-35, SEQ ID NO: 17)
 o RYYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 un péptido que consiste en 16 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia YYSALRHYINLITRQR
 (NPY20-35, SEQ ID NO: 18)
 o YYSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos, y
- 15 un péptido que consiste en 15 residuos de aminoácidos contiguos que tienen la secuencia YSALRHYINLITRQR
 (NPY21-35, SEQ ID NO: 19),
 o YSALRHYINLITRQR con 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos,
 donde dicho péptido estimula la proliferación de neuritas,
 y donde péptido no se une y / o no activa los receptores NPY afines Y1, Y2 y / o Y5.
- 20
9. Un vehículo de suministro que comprende el constructo de ácido nucleico según la reivindicación 8, tal
 como un vehículo de suministro seleccionado del grupo que consiste en: Vehículos a base de ARN, vehículos a
 base de ADN, vehículos a base de lípidos, vehículos a base de polímeros, partículas de oro coloidales, vehículos de
 ADN o ARN derivados viralmente, adenovirus, virus adenoasociados recombinantes (rAAV), retrovirus, lentivirus,
 25 virus adenoasociados, herpesvirus, virus de vacuna, virus espumosos, citomegalovirus, virus del bosque Semliki,
 virus de la viruela, vector vírico de ARN y vector vírico de ADN.
10. Una composición farmacéutica que comprende un péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1
 a 2 y 4 a 6 y / o que comprende un péptido multimérico según la reivindicación 7 y / o que comprende un constructo
 30 de ácido nucleico según la reivindicación 8 y / o que comprende un vehículo de suministro según la reivindicación 9.
11. El péptido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, donde dicha enfermedad o
 trastorno del ojo que implica neuronas se selecciona del grupo que consiste en: Una enfermedad o trastorno de la
 retina; una enfermedad o trastorno del nervio óptico; distrofia o degeneración retiniana; desprendimiento de retina;
 35 una retinopatía; degeneración macular; retinitis pigmentosa; distrofia de conos y bastones; glaucoma; oclusión de la
 vena retiniana; oclusión de la vena arterial; uveítis; hipertensión ocular; neuropatías ópticas; neuritis óptica;
 hipoplasia del nervio óptico; amaurosis congénita de Leber (LCA); lipemia retinalis; lesiones oculares; estrías
 angioides; y cánceres de la retina.
- 40 12. El péptido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 y 11, donde dicho péptido se
 debe administrar directamente en el ojo, tal como mediante administración o inyección intravítrea o subretiniana.
13. El péptido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, donde dicha enfermedad o
 trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en un trastorno neurodegenerativo,
 45 apoplejía, epilepsia y una lesión nerviosa periférica.
14. El péptido para su uso según la reivindicación 13, donde dicho trastorno neurodegenerativo se
 selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve en la enfermedad de
 Alzheimer, incapacidad para adquirir nuevos recuerdos en la enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria a largo
 50 plazo en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral
 amiotrófica (ELA), ataxias espino cerebelosas y esclerosis múltiple.
15. El péptido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 y 11 a 14, donde dicho péptido
 estimula el aprendizaje y / o la memoria.
- 55

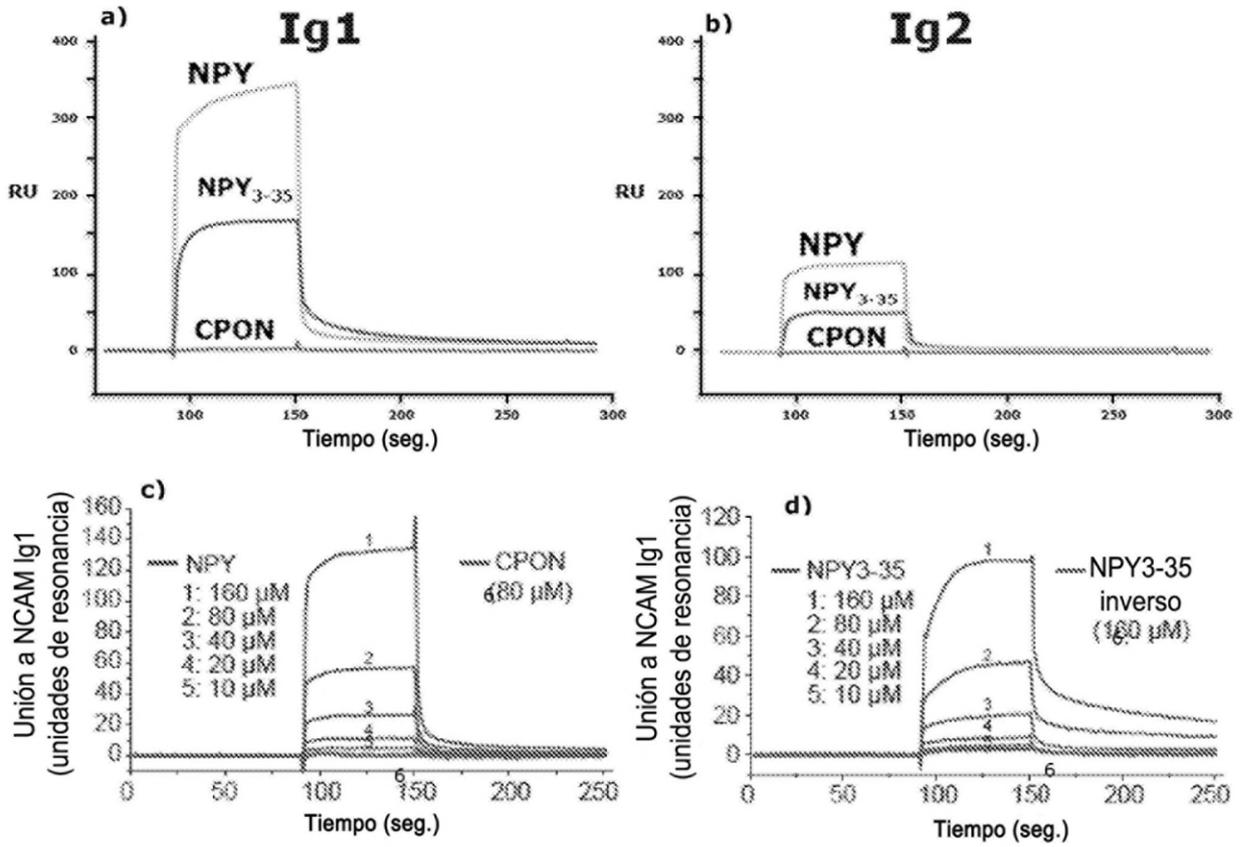
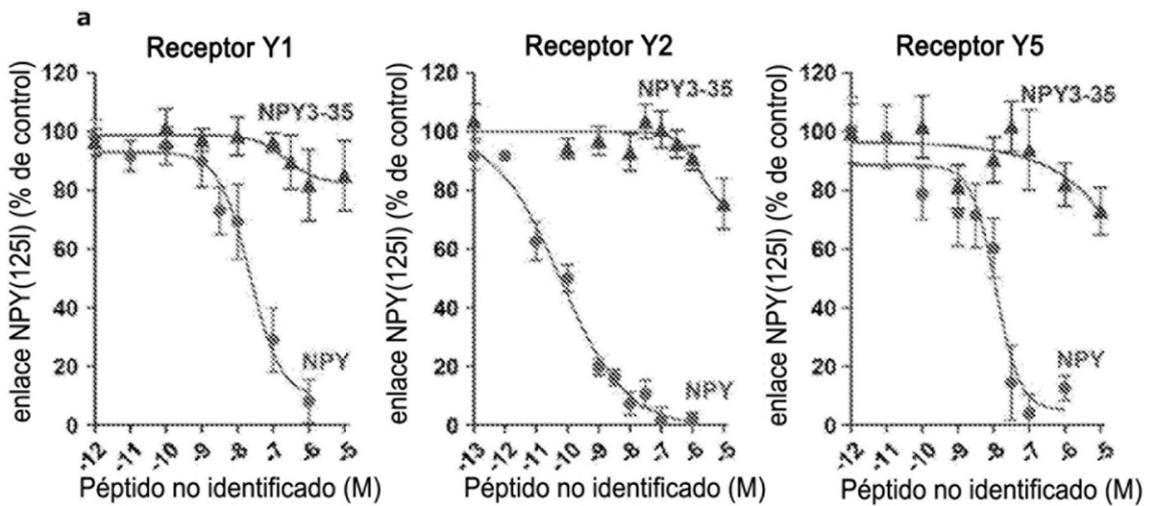


FIGURA 1



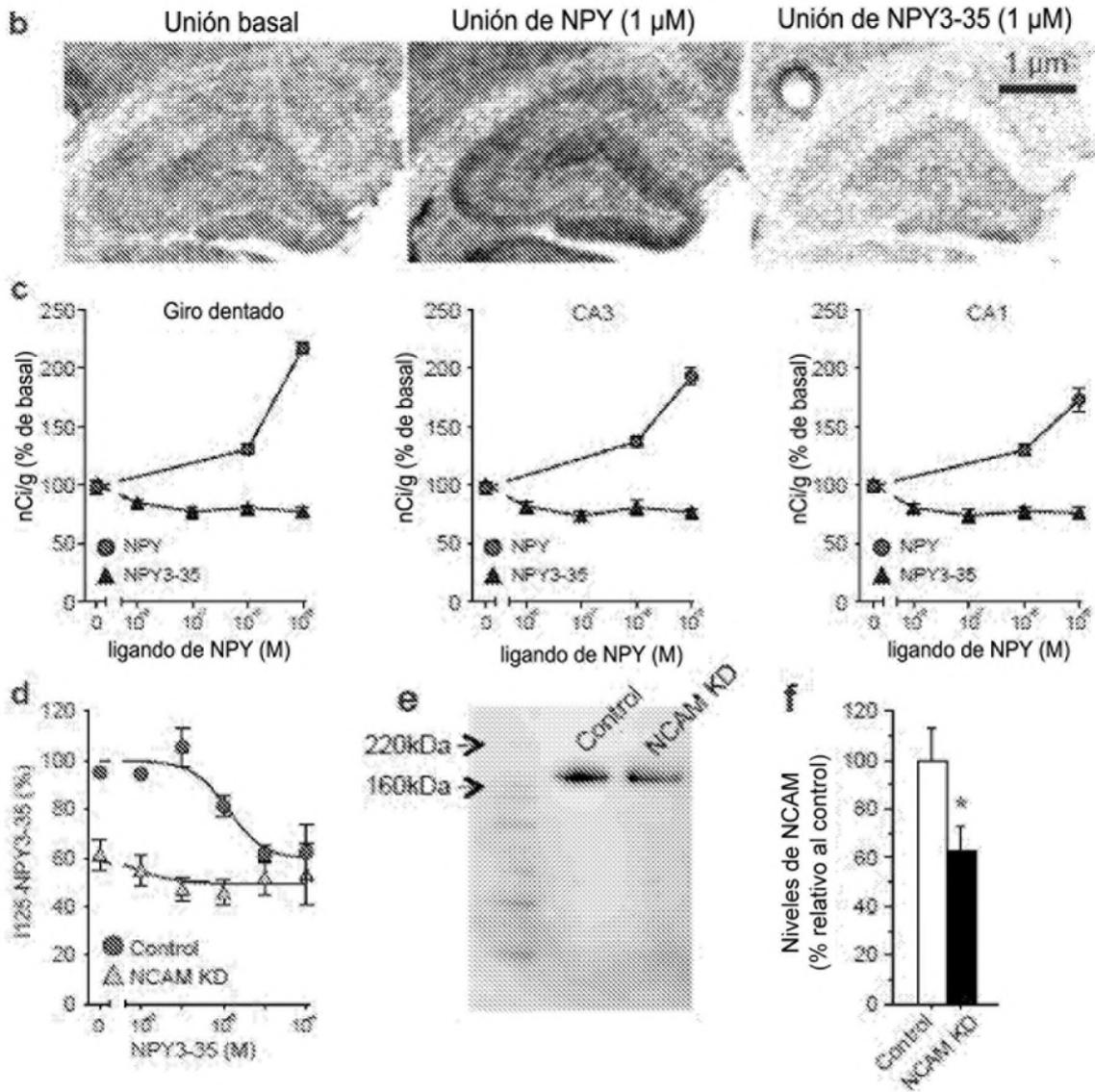


FIGURA 2

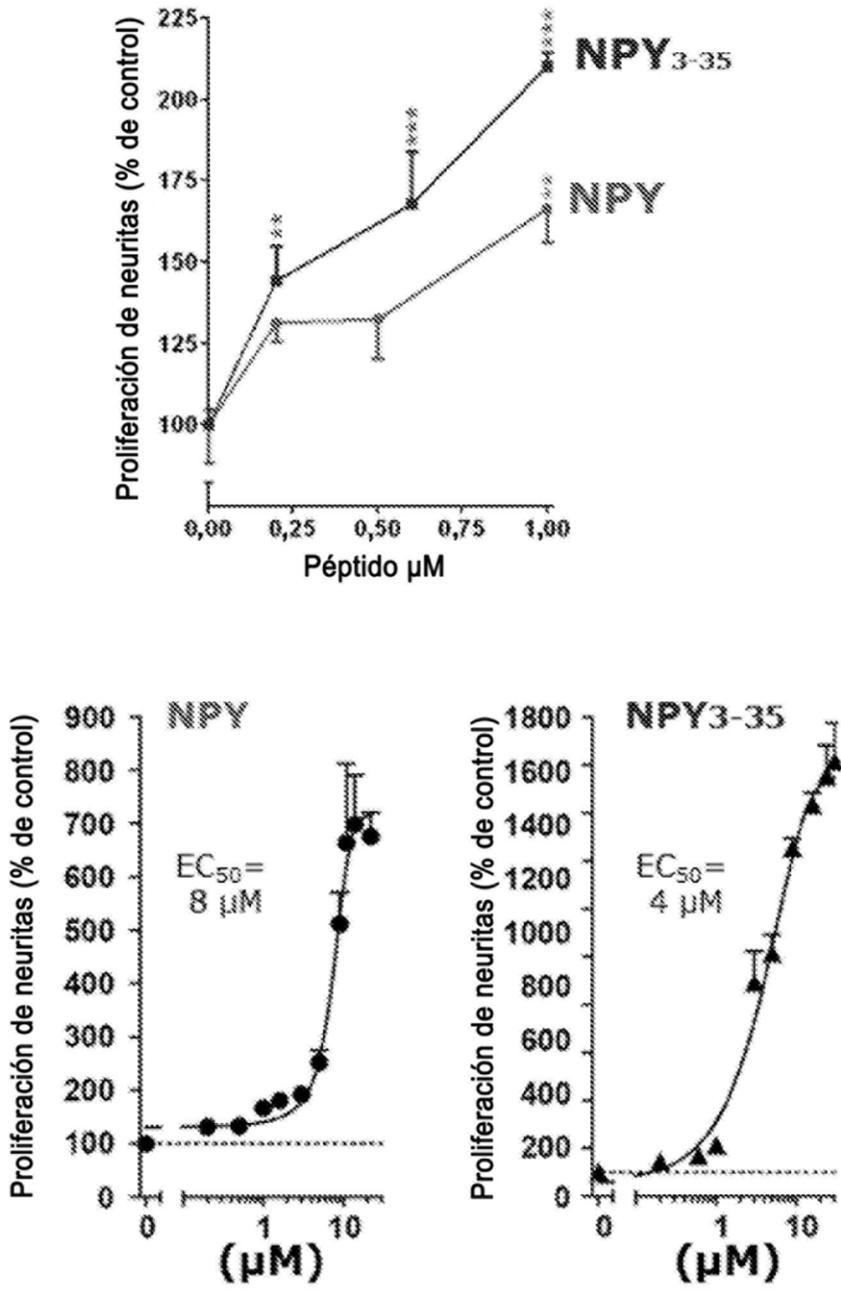


FIGURA 3

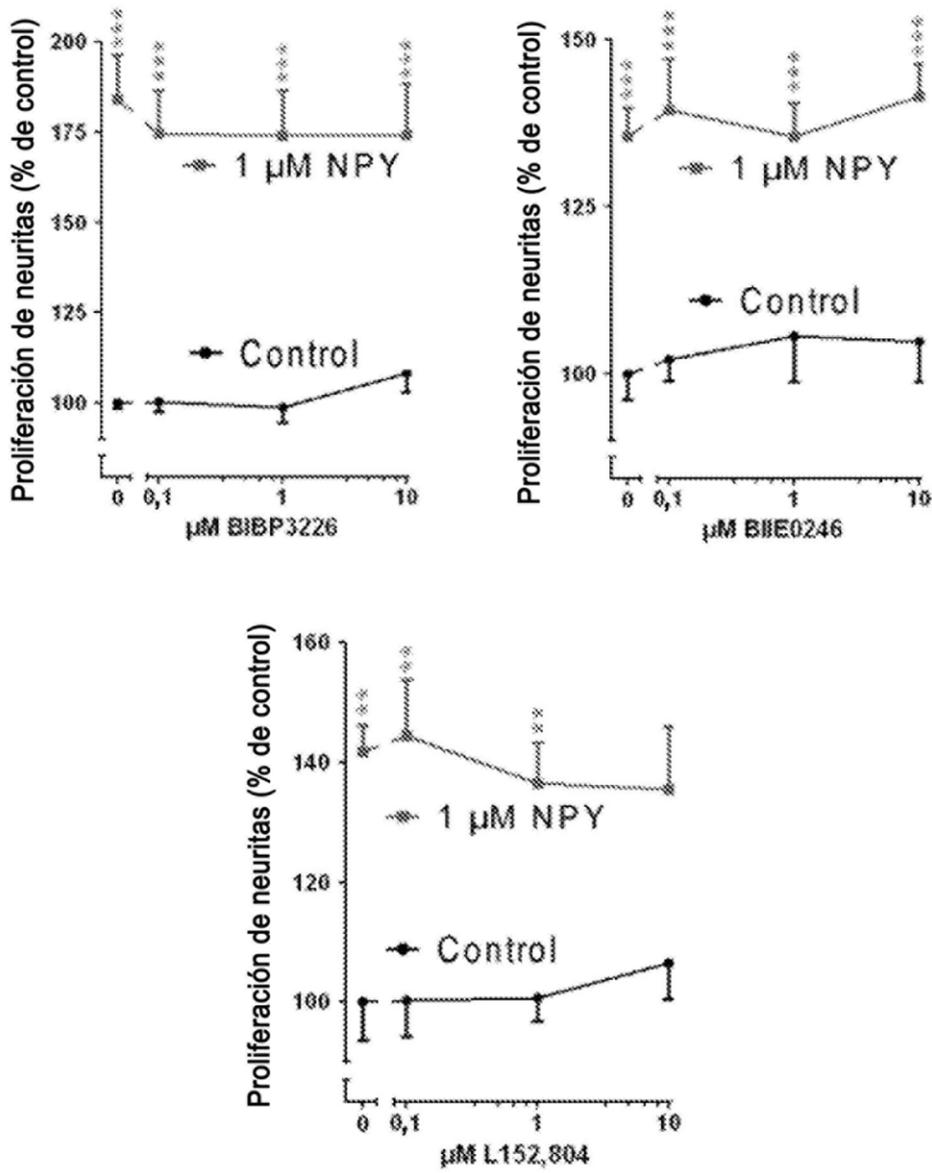


FIGURA 4

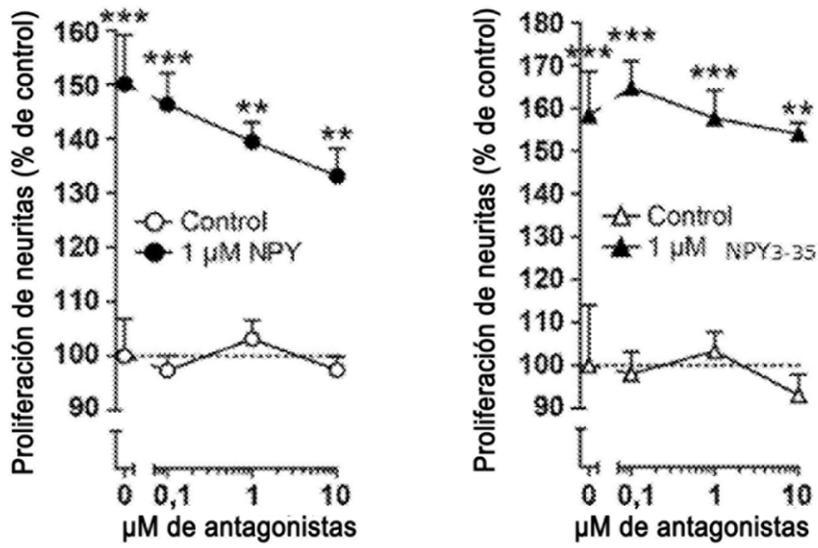


FIGURA 5

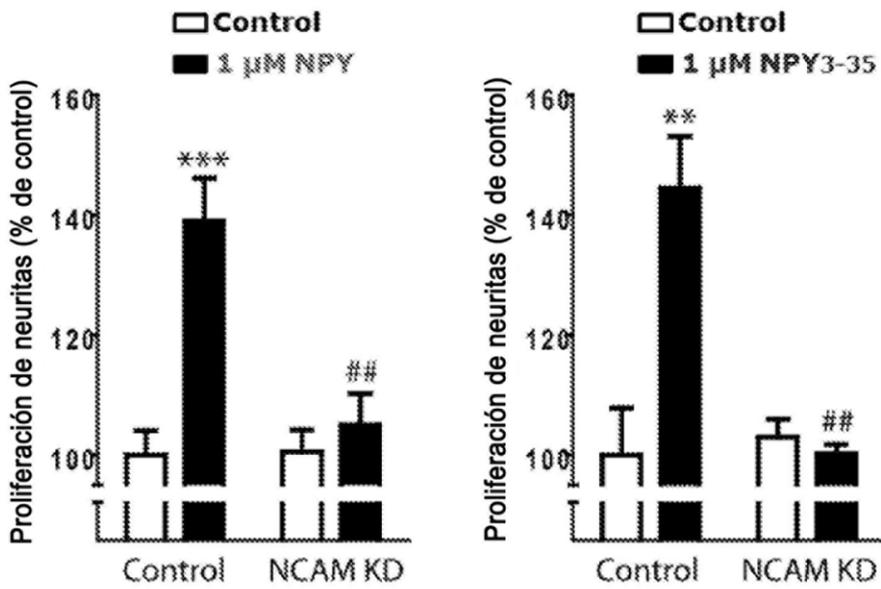


FIGURA 6

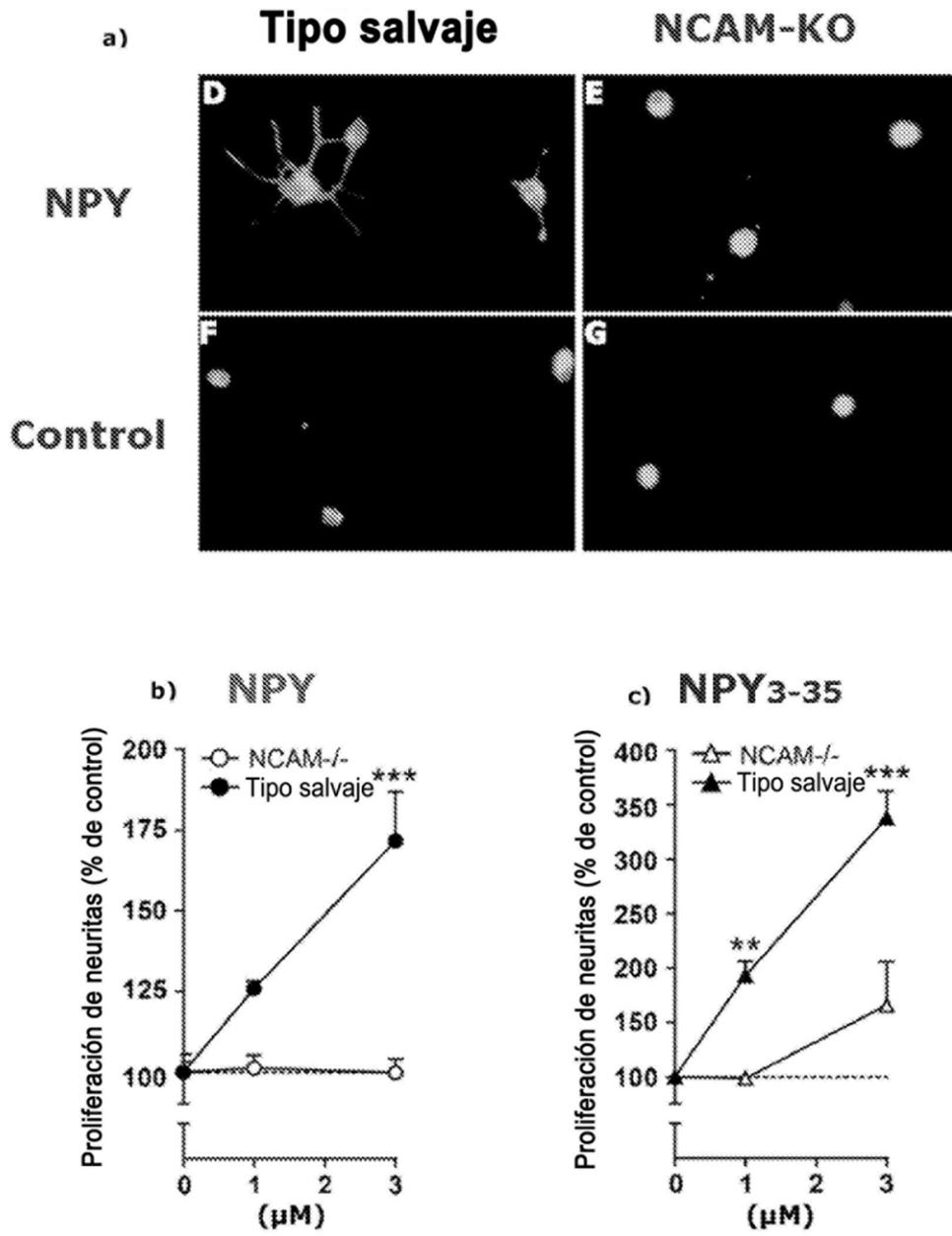


FIGURA 7

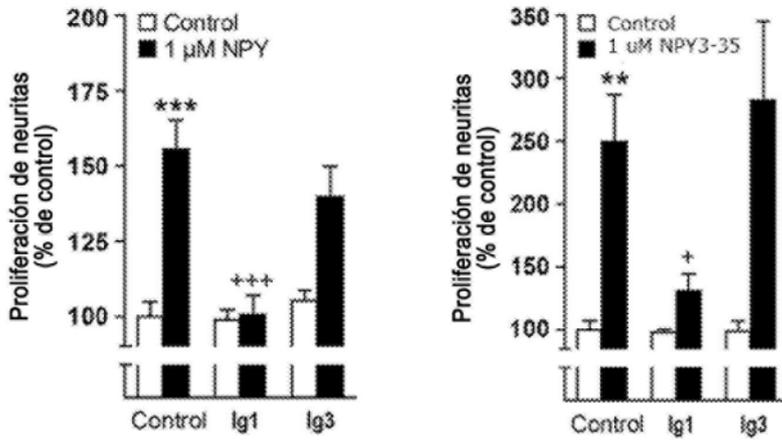


FIGURA 8

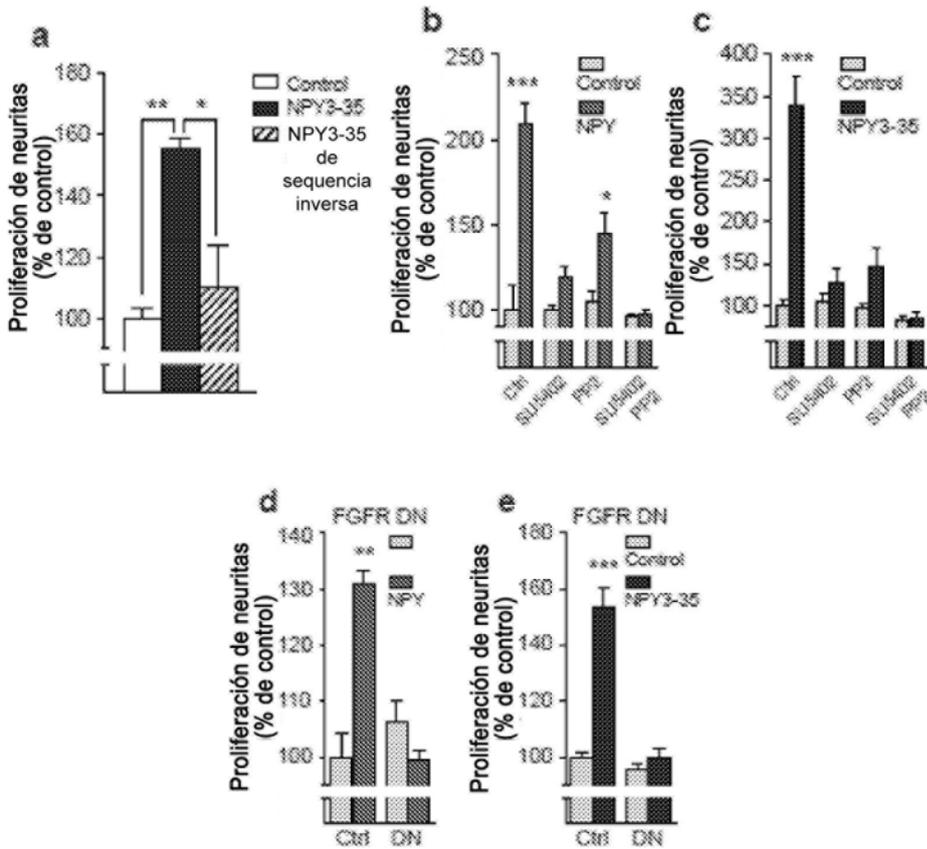


FIGURA 9

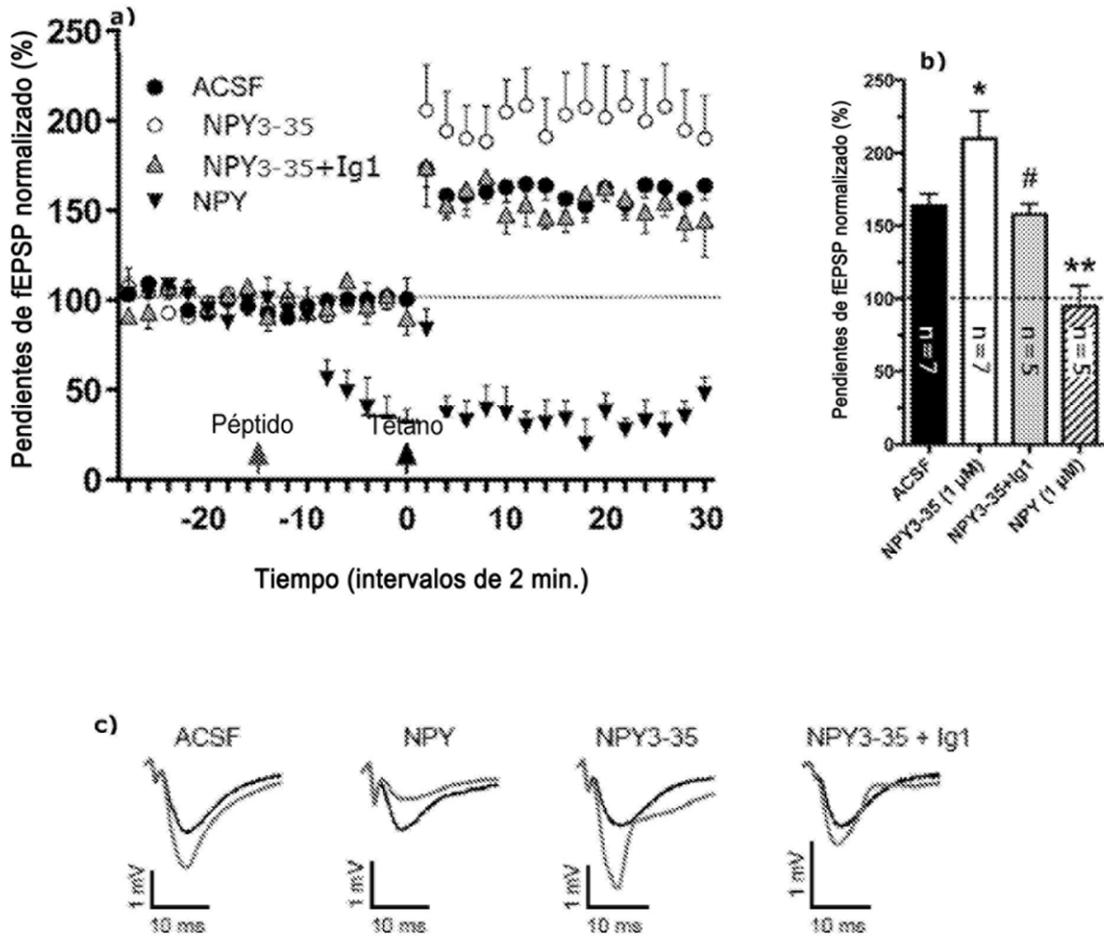


FIGURA 12

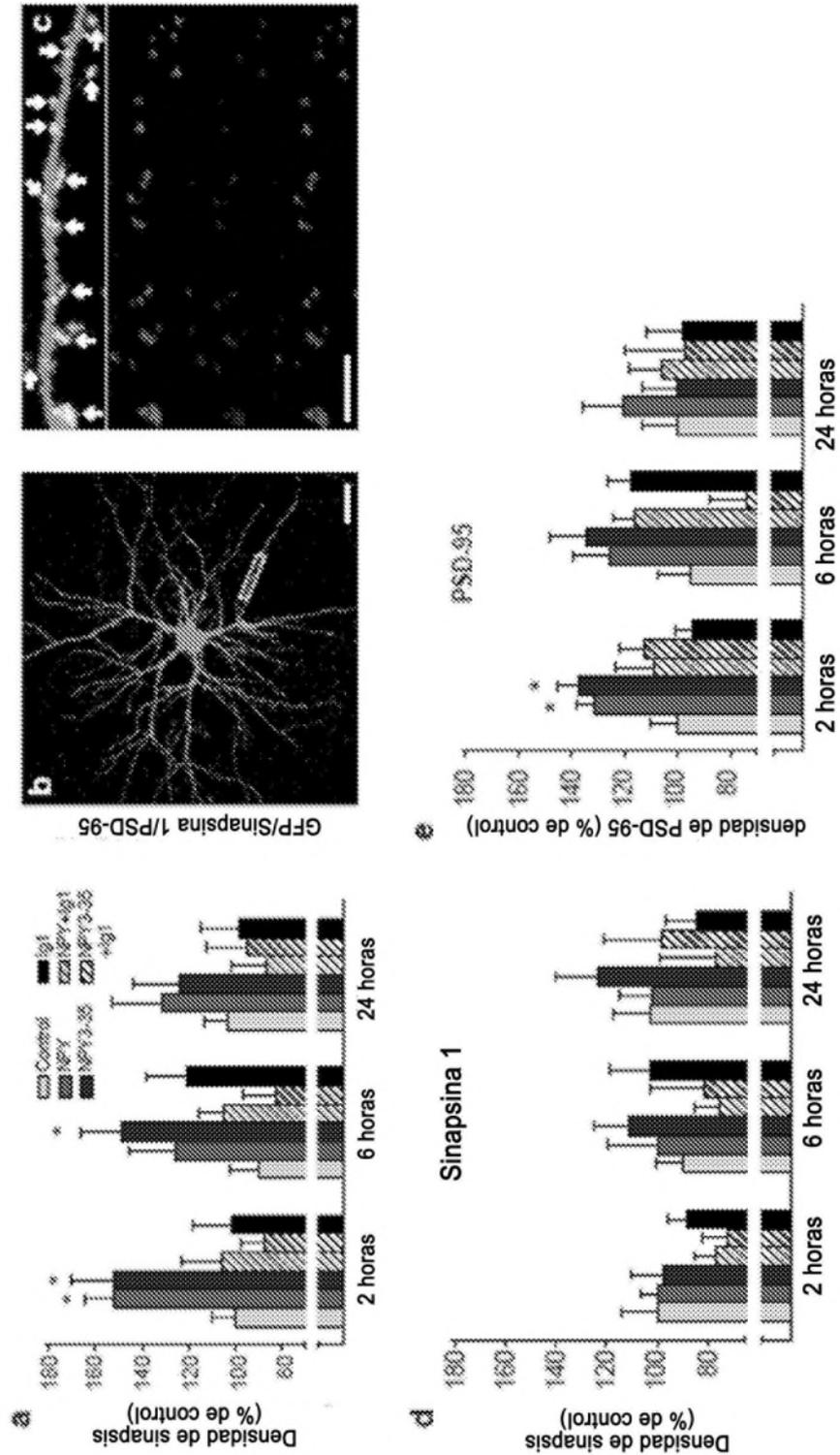


FIGURA 13

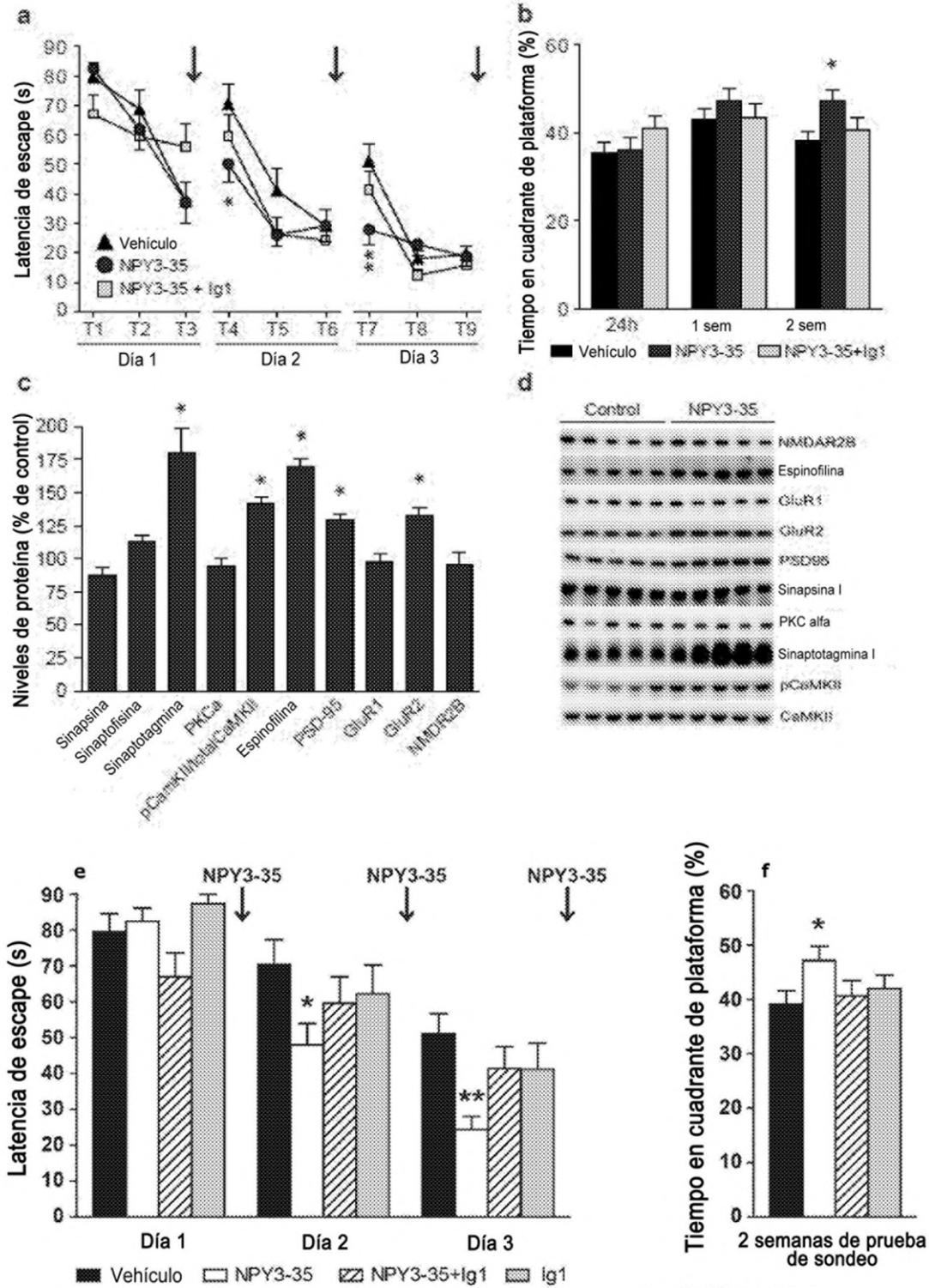


FIGURA 14

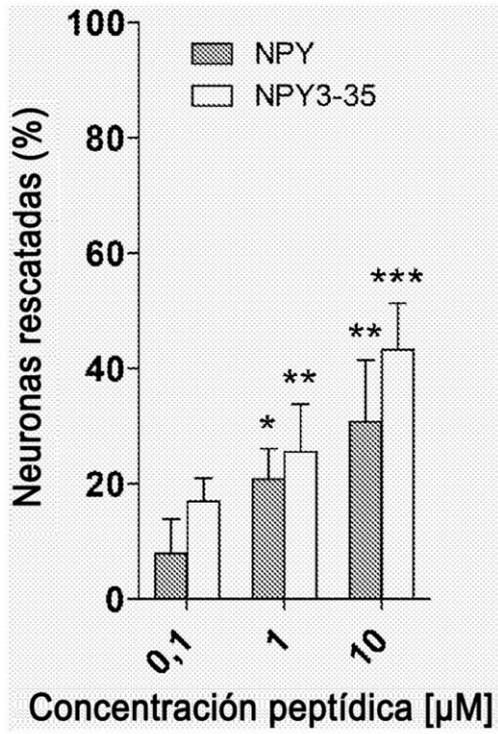


FIGURA 15

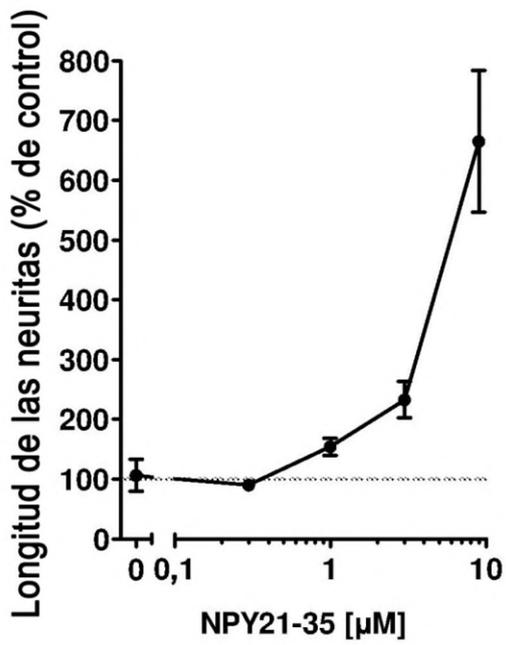


FIGURA 16