

# REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: PÉPTIDOS TERAPÉUTICOS



Biblioteca  
UNIVERSITAS Miguel Hernández  
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE  
FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES

TRABAJO FIN DE GRADO EN BIOTECNOLOGÍA

AUTORA: Marian Elizabeth Morales León

TUTORA: Isabel Devesa Giner

MODALIDAD: Bibliográfico

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

CURSO ACADÉMICO 2023-2024

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
2.1. PÉPTIDOS TERAPÉUTICOS.....	4
2.2. ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO.....	6
2.2.1. <i>Sistema nervioso central</i> .....	7
2.2.1.1. Enfermedades neurodegenerativas.....	8
2.2.2. <i>Sistema nervioso periférico</i> .....	10
<b>3. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS</b> .....	<b>11</b>
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
4.1. ACTUALIZACIÓN DE DATOS SOBRE PÉPTIDOS TERAPÉUTICOS.....	12
4.1.1. FDA (Food and Drug Administration, EEUU).....	12
4.1.2. EMA (European Medicine Agency).....	12
4.1.3. Clinical Trials.....	13
4.2. BÚSQUEDA SOBRE PÉPTIDOS TERAPÉUTICOS PARA ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO.....	13
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>15</b>
5.1. ACTUALIZACIÓN DE DATOS SOBRE LOS PÉPTIDOS TERAPÉUTICOS.....	15
5.1.1. FDA (Food and Drug Administration, EEUU).....	15
5.1.2. EMA (European Medicine Agency).....	16
5.1.3. Clinical Trial.....	17
5.2. PÉPTIDOS COMO TERAPIA DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO.....	19
5.2.1. <i>Sistema nervioso central</i> .....	19
5.2.1.1. Terapia peptídica para Alzheimer.....	19
5.2.1.1.1. Fase preclínica.....	19
5.2.1.1.2. Fase clínica.....	20
5.2.1.2. Terapia peptídica para Parkinson.....	21
5.2.1.2.1. Fase preclínica.....	21
5.2.1.2.2. Fase clínica.....	23
5.2.1.3. Terapia peptídica para Huntington.....	24
5.2.2. <i>Sistema nervioso periférico</i> .....	25
5.2.2.1. Terapia peptídica para el dolor.....	25
5.2.2.1.1. Fase preclínica.....	25
5.2.2.1.2. Fase clínica.....	27
5.2.2.2. Terapia peptídica para el picor.....	28
5.2.2.2.1. Fase preclínica.....	28
5.2.2.2.2. Fase clínica.....	29
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>31</b>
<b>7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	<b>33</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>35</b>

## 1. RESUMEN

En los últimos años, los péptidos terapéuticos han ganado prominencia debido a su potencial en el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades. Con el objetivo de ampliar y revisar el conocimiento actual sobre estos péptidos, basándonos en el artículo titulado "Strategic Approaches to Improve Peptide Drugs as Next Generation Therapeutics" de *Barman et al.* que analiza su el progreso y la aplicación desde 2010 hasta 2022, se ha actualizado la información sobre su desarrollo en estos últimos dos años. Para ello, se han revisado los resultados peptídicos de diferentes bases de datos (*FDA*, *EMA* y *Clinical Trials*) y estudios sobre péptidos en fase preclínica, clínica y comercial, en este periodo de tiempo. Además, se ha puesto en énfasis su capacidad terapéutica como tratamiento de enfermedades del sistema nervioso, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas para el sistema nervioso central y condiciones como dolor y prurito para el sistema nervioso periférico. Los resultados obtenidos muestran el avance reciente de tipo de terapias, desde el nivel preclínico hasta el comercial, demostrando que los péptidos pueden convertirse en tratamientos efectivos contra diversas enfermedades, especialmente en las del sistema nervioso. En definitiva, el papel de los péptidos terapéuticos seguirá expandiéndose gracias a su gran potencial y resultados prometedores.

*Palabras clave: péptidos terapéuticos, terapia peptídica, enfermedades neurológicas, enfermedades neurodegenerativas, dolor, prurito.*

## ABSTRACT

In recent years, therapeutic peptides have gained prominence due to their potential in the diagnosis and treatment of various diseases. With the aim of expanding and reviewing the current knowledge on these peptides, based on the article entitled "Strategic Approaches to Improve Peptide Drugs as Next Generation Therapeutics" by *Barman et al.* which analyses their progress and application from 2010 to 2022, we have updated the information on their development over the last two years. To this end, peptide results from different databases (*FDA*, *EMA* and *Clinical Trials*) and studies on peptides in preclinical, clinical and commercial phases during this period have been reviewed. In addition, emphasis has been placed on its therapeutic capacity as a treatment for diseases of the nervous system, including neurodegenerative diseases for the central nervous system and conditions such as pain and pruritus for the peripheral nervous system. The results obtained show the recent advancement of such therapies, from the preclinical to the commercial level, demonstrating that peptides can become effective treatments against various diseases, especially in nervous system diseases. Ultimately, the role of therapeutic peptides will continue to expand thanks to their great potential and promising results.

*Key words: therapeutic peptides, peptide therapy, neurological diseases, neurodegenerative diseases, pain, pruritus.*

### Abreviaciones:

SNC: sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

A $\beta$ :  $\beta$ -amiloide

Htt: huntingtina

DPN: neuropatía periférica diabética

CIPN: neuropatía periférica inducida por quimioterapia

FDA: Food and Drug Administration

EMA: European Medicine Agency

hTERT: transcriptasa inversa de la telomerasa humana

GLP-1: glucagon-like peptide-1

PPis: interacciones proteína-proteína

MSA: atrofia multisistémica

CPP: péptido penetrador de células

### Listado figuras y tablas:

- Figura 1: Evolución temporal del número de péptidos comercializados (figura adaptada a partir de la base de datos peptherdia ([peptherdia.herokuapp.com/](http://peptherdia.herokuapp.com/))).
- Figura 2: Proyección del crecimiento del desarrollo de péptidos en diferentes áreas terapéuticas hasta 2030 (figura obtenida del estudio de mercado de Grand View Research [3]).
- Figura 3: Ventajas y limitaciones de los péptidos frente a otros tipos de fármacos [2].
- Figura 4: Clasificación de las diferentes enfermedades neurológicas según su causa [7].
- Figura 5: Esquema de los medicamentos y péptidos aprobados por la FDA en 2023 y 2024.
- Figura 6: Esquema del proceso de selección de los datos de la EMA.
- Figura 7: Esquema de los resultados obtenidos en *Clinical Trials* para cada enfermedad.
  
- Tabla 1: Péptidos terapéuticos aprobados por la FDA en 2023-2024.
- Tabla 2: Descripción de los péptidos terapéuticos bajo evaluación de la EMA en 2023-2024.
- Tabla 3: Terapias peptídicas identificadas frente al *Alzheimer* en *PubMed* y *Clinical Trials*
- Tabla 4: Terapias peptídicas identificadas frente al *Parkinson* en *PubMed* y *Clinical Trials*
- Tabla 5: Terapias peptídicas identificadas frente al *Huntington* en *PubMed* y *Clinical Trials*
- Tabla 6: Terapias peptídicas identificadas para el dolor en *PubMed* y *Clinical Trials*
- Tabla 7: Terapias peptídicas identificadas para el picor en *PubMed* y *Clinical Trials* (\*no son realmente terapias peptídicas)
- Tabla 8: Resumen de las características de los diferentes péptidos comentados en el trabajo (ND: no determinado).

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. PÉPTIDOS TERAPÉUTICOS

Un péptido es una cadena corta de entre 2 y 50 aminoácidos unidos covalentemente por un enlace amida entre el grupo carboxilo ( $-\text{COOH}$ ) y el grupo amino ( $-\text{NH}_2$ ) del siguiente aminoácido, enlace denominado peptídico. Si la secuencia tiene entre 10 y 20 aminoácidos se considera un oligopéptido mientras que, si es superior, se consideran polipéptidos. Las principales áreas de uso de los péptidos son: uso cosmético, uso terapéutico y uso en diagnóstico [1].

Los péptidos terapéuticos representan una clase única y diferenciada de agentes farmacéuticos con un peso molecular que oscila entre 500 y 5000 Da. Su investigación se remonta al estudio de hormonas humanas como la insulina, oxitocina y vasopresina, siendo la insulina el primer péptido terapéutico sintetizado en 1921, marcando un hito importante en la historia del desarrollo de fármacos [2]. Desde entonces, el desarrollo de los péptidos terapéuticos ha ganado prominencia en el sector farmacéutico, como se puede apreciar en la figura 1. En ella, se muestran los péptidos aprobados en cada década con uso terapéutico o de diagnóstico. Así mismo, se evidencia que existe un gran crecimiento de su uso y comercialización, sobre todo a partir de este siglo.



Figura 1: Evolución temporal del número de péptidos comercializados (figura adaptada a partir de la base de datos peptherdia ([peptherdia.herokuapp.com/](https://peptherdia.herokuapp.com/)))

El estudio de mercado disponible más reciente realizado por Grand View Research, una empresa de investigación de mercados, abarca el período entre 2018 y 2022, con proyecciones hasta 2030. Este estudio estima que el mercado global de péptidos terapéuticos se valoraba entre 42 y 47 mil millones de dólares en 2022, habiendo experimentado un crecimiento del 30% en los últimos cuatro años desde 2018. Además, se proyecta que para 2030 este valor alcanzará los 68 mil millones de dólares [3].

Actualmente, las áreas terapéuticas más investigadas incluyen enfermedades metabólicas, cáncer, enfermedades neurológicas, gastrointestinales, cardiovasculares, entre otras. Se anticipa que para 2030, estas áreas seguirán siendo prioritarias, con un crecimiento particularmente notable en los tratamientos para enfermedades metabólicas y neurológicas, como se puede observar en la figura 2 [3].

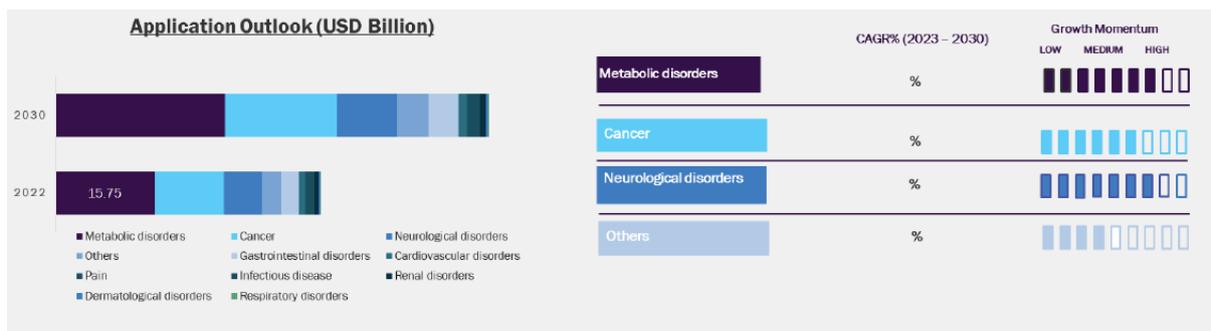


Figura 2: Proyección del crecimiento del desarrollo de péptidos en diferentes áreas terapéuticas hasta 2030 (figura obtenida del estudio de mercado de Grand View Research [3]).

Dentro del marco de producción y síntesis de los péptidos, los principales métodos empleados a nivel de laboratorio e investigación básica son la hidrólisis enzimática de proteínas, fermentación microbiana, síntesis química, y producción mediante tecnología recombinante. Sin embargo, a nivel industrial comercial para aplicaciones terapéuticas, la técnica más utilizada para producir péptidos pequeños y medianos es la síntesis química. Las dos principales razones son: i) su procedimiento está estandarizado y muy bien establecido; y ii) porque a diferencia de la tecnología recombinante, se pueden añadir aminoácidos modificados a la cadena peptídica. La síntesis química puede ser en fase líquida o en fase sólida y ambas tienen sus ventajas; mientras en la síntesis por fase sólida se recuperan los péptidos simplemente por filtración produciendo grandes cantidades, la síntesis de fase líquida es la más útil en la producción de péptidos cortos. Por su parte, la tecnología recombinante es la preferida para producir péptidos que sólo contengan aminoácidos naturales a gran escala. Comparado con el resto de técnicas, es un proceso eficiente y más ecológico, aun así, se trata de un método laborioso que necesita un gran esfuerzo en investigación y todavía presenta un elevado coste [4].

Los péptidos presentan ciertas ventajas sobre los fármacos tipo pequeña molécula tradicionales y los tratamientos biológicos. Entre ellos destaca su alta especificidad y seguridad, y menor coste. Sin embargo, a menudo el desarrollo de un nuevo péptido terapéutico se enfrenta a grandes desafíos técnicos tales como una permeabilidad limitada a través de la membrana y una estabilidad reducida in vivo, derivados de las características inherentes de las secuencias de aminoácidos cortas y sin estructura cuaternaria [2]. Todo esto se representa en la figura 3.

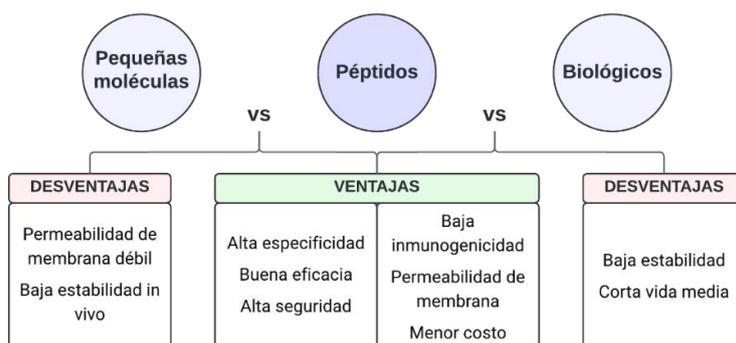


Figura 3: Ventajas y limitaciones de los péptidos frente a otros tipos de fármacos [2].

Para combatir estas debilidades, se pueden realizar pequeñas modificaciones que mejoran su estabilidad metabólica, vida media, biodisponibilidad y toxicidad. Las principales modificaciones que pueden sufrir los péptidos son: glicosilación (se añade un grupo glucídico), fosforilación (se añade un fosfato), ciclación (se cierra la cadena formando un anillo), PEGilación (se añade un polímero de polietilenglicol (PEG)), acetilación (se añade un grupo acetilo ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )), amidación (se añade un grupo amida ( $\text{NH}_2$ )) y conjugación con otras moléculas (como ácidos grasos u otros péptidos) [5].

Los péptidos tienen una notable versatilidad, actuando como hormonas, factores de crecimiento, neurotransmisores, ligandos de canales de iones o agentes anti-infectivos. Destacan por su gran capacidad de unirse a receptores específicos en la superficie celular y desencadenar efectos intracelulares con una alta afinidad y especificidad. Esta capacidad los hace extremadamente prometedores en su uso clínico, y se espera que desempeñen un papel crucial en el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones médicas carentes de terapias satisfactorias [2].

## 2.2. ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso controla y realiza una gran cantidad de procesos y acciones complejas. Recibe información tanto externa como interna, la procesa y envía las señales necesarias a las células, tejidos u órganos para que responda de acuerdo con el estímulo. Modula, por tanto, todas las funciones del organismo como el procesamiento del pensamiento, formación de la memoria y funciones motoras (movimiento, equilibrio, coordinación) [6].

Este sistema se compone de dos partes principales: el sistema nervioso central (SNC) formado por el cerebro y la médula espinal; y el sistema nervioso periférico (SNP) conformado por las neuronas sensoriales y motoras [6].

Al ser un sistema tan complejo es también vulnerable a diversos trastornos, estos pueden ser provocados por daños al sistema nervioso provenientes de: traumatismos, infecciones, degeneración, tumores, enfermedades autoinmunes, entre otros. Las enfermedades que afectan al sistema nervioso se consideran enfermedades neurológicas y se pueden dividir en diferentes grupos: trastornos vasculares, infecciones, trastornos estructurales, trastornos funcionales y enfermedades degenerativas (figura 4) [7].

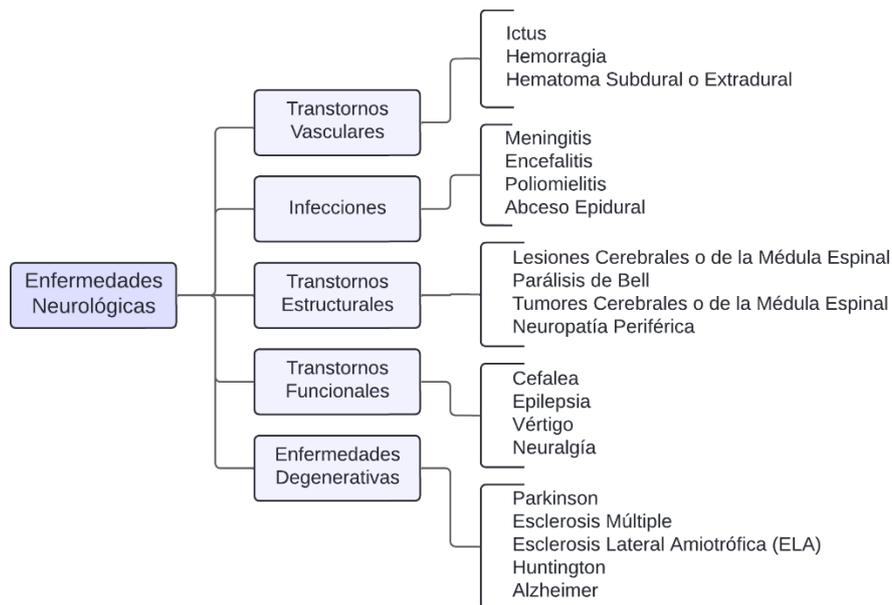


Figura 4: Clasificación de las diferentes enfermedades neurológicas según su causa [7].

Epidemiológicamente, las enfermedades neurológicas son la mayor causa de discapacidades físicas y cognitivas en todo el mundo afectando aproximadamente al 15% de la población global. Este porcentaje no solo ha aumentado considerablemente en los últimos 30 años, si no que se estima que se duplique en los próximos 20 años. La principal causa de esta tendencia es el creciente envejecimiento de la población por lo que la sociedad se encuentra ante un gran desafío para la salud pública [8].

Entre las potenciales nuevas terapias en desarrollo para este tipo de patologías, los péptidos se presentan como una oportunidad única en el tratamiento de enfermedades neurológicas, presentando menor toxicidad y efectos secundarios. Dada la creciente prevalencia de las enfermedades neurológicas, su desarrollo se perfila como una estrategia clave, pudiendo mejorar la calidad de vida de millones de personas.

### 2.2.1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Aunque en los últimos años el desarrollo de la medicina moderna ha sido muy acelerado, no ha sido el caso para el progreso en el tratamiento y curas para las enfermedades neurológicas puesto que nos encontramos con tasas muy altas de fracaso en las últimas fases de los ensayos clínicos, debido principalmente a la complejidad de los procesos neurológicos y el problema de la barrera hematoencefálica [9].

La barrera hematoencefálica consiste en células endoteliales de los capilares cerebrales que forman una barrera hermética y continua. Una vez los fármacos atraviesan la barrera hematoencefálica por difusión simple o mediante transportadores navegan a través de la matriz extracelular, hasta llegar a

las células diana. La composición de ambas es tan compleja que sólo nanomoléculas con propiedades fisicoquímicas muy concretas y un peso molecular menor de 500Da son capaces de atravesarlas [10, 11].

La barrera hematoencefálica se ve afectada en diferentes condiciones patológicas como tumores cerebrales y enfermedades neurodegenerativas. En estos casos se produce una invasión de iones, moléculas y células inmunitarias en el parénquima cerebral y, a la larga, provocan disfunciones neuronales que conllevan a un aumento en su permeabilidad. Esto supone un gran riesgo por las moléculas perjudiciales que pueden entrar al SNC; no obstante, en el caso de distribución de fármacos puede ser beneficioso puesto que será menos difícil que este atraviese la barrera hematoencefálica y llegue a su diana [11].

La vía más habitual de suministrar fármacos como los péptidos terapéuticos es la parenteral, que se considera una técnica invasiva, dolorosa y no muy aceptada entre los pacientes. Además, es limitada respecto a su habilidad de cruzar membranas biológicas y penetrar en la barrera hematoencefálica. Para solucionar este problema nace la entrega N-to-B (*nose to brain*) que es un método no invasivo capaz de hacer llegar el fármaco al SNC atravesando la barrera hematoencefálica a través del único lugar en el que se conecta el sistema nervioso central con el exterior, utilizando los nervios olfativos que se localizan en la parte superior de la cavidad nasal. De esta manera se reduce la exposición del fármaco en el plasma aumentando su biodisponibilidad y eficacia [12].

#### **2.2.1.1. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

La neurodegeneración se refiere a la pérdida progresiva de la estructura o función de una neurona, llegando a la muerte neuronal. Las patologías derivadas se conocen como enfermedades neurodegenerativas. Esta neurodegeneración puede pasar a distintos niveles cerebrales, desde lo más molecular a lo sistémico; pudiendo afectar a la memoria, movimientos motores, coordinación, habla y respiración [6].

Las enfermedades neurodegenerativas son ya la segunda causa de muerte en el mundo por detrás de las enfermedades cardiovasculares, superando al cáncer. Como se ha mencionado anteriormente, la principal limitación es la existencia de la barrera hematoencefálica. Estas enfermedades son dependientes de la edad y su fisiopatología no está clara hoy en día, por lo que no existe un tratamiento adecuado y efectivo, considerándose enfermedades incurables [6, 9, 13].

Dentro de todas las enfermedades neurodegenerativas, destacan el Alzheimer y el Parkinson por ser las dos con mayor incidencia, es por ello por lo que se centrará gran parte de este trabajo en sus posibles tratamientos peptídicos. La enfermedad de Huntington pese a no ser tan incidente como las

otras, también es una enfermedad importante y se está dedicando un gran esfuerzo en investigación para encontrar posibles tratamientos, por lo que también se ha incluido.

Empezando por el **Alzheimer**, esta es una enfermedad neurodegenerativa que fue descrita por primera vez en el año 1906 por el doctor Alois. Esta enfermedad se caracteriza principalmente por la pérdida inicial de la memoria y deterioro cognitivo, con el paso del tiempo, llega a afectar a la orientación visuoespacial, comportamiento, habla y capacidades motoras. El origen de esta enfermedad deriva de la agregación anormal de proteínas: la proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ). Esta se encuentra en los ovillos intracelulares y la proteína de Tau, en ovillos extracelulares [9]. La agregación anormal de estas proteínas provoca placas  $A\beta$  y ovillos neurofibrilares, respectivamente. Esto genera daños y pérdidas neuronales en la corteza cerebral y algunas zonas subcorticales, por consiguiente, se atrofia el lóbulo temporal y parietal y algunas partes de la corteza frontal [6, 14].

Los tratamientos actuales se basan en aliviar los síntomas, pero no son capaces de parar o ralentizar la progresión de la enfermedad. El enfoque actual es desarrollar medicamentos cuya diana sean distintos aspectos de la enfermedad y se está haciendo un gran esfuerzo también en tratar el Alzheimer en sus fases iniciales no en las más tardías, cuando la enfermedad ya ha progresado [14].

El **Parkinson** es una enfermedad neurodegenerativa, progresiva y crónica. Se trata de la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, puesto que afecta a alrededor del 1% de la población mayor de 60 años. Fue James Parkinson, en 1817, la primera persona en describir esta enfermedad. Esta patología se caracteriza por síntomas tanto motores como no motores: bradicinesia (movimientos lentos debido a la debilidad muscular), temblores, pérdida de la coordinación corporal, rigidez, disfagia (dificultades al tragar), babeo y expresiones faciales monótonas. Patológicamente se identifica por la presencia de cuerpos de Lewy que son la agregación de la proteína  $\alpha$ -sinucleína [6, 9].

Los tratamientos actuales son para disminuir los síntomas lo mayor posible pero no para curar la enfermedad. Las fases de desarrollo actuales buscan encontrar en tratamiento que consiga inhibir la formación de los oligómeros de la  $\alpha$ -sinucleína, atajando en problema desde la raíz [15].

Finalmente, el **Huntington** es una enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante. Se caracteriza por una disfunción motora progresiva, psicosis, depresión y deterioro cognitivo. Se considera una enfermedad rara puesto que su incidencia está en 5-10 afectados por cada 100.000 individuos. La causa de su desarrollo es la repetición extendida de CAG en el primer exón del gen de la huntingtina (HTT), esto provoca una malformación de la proteína *Htt* que pasa a ser *polyQHtt*. Esta forma de la proteína es una versión demasiado grande por lo que se quiebra en varios pedazos que se acumulan y son tóxicos para las neuronas, lo que provoca las señales y síntomas de la enfermedad.

Actualmente no hay tratamientos para parar la progresión de la enfermedad, solo destinados a mejoras en la sintomatología [9, 16, 17, 18].

### 2.2.2. SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El sistema nervioso periférico (SNP) es una estructura compleja y diversa que se encuentra fuera del SNC. Desempeña funciones esenciales, desde facilitar la comunicación entre el cerebro y el cuerpo hasta regular el desarrollo y los procesos regenerativos [19]. Incluye diferentes tipos de nervios con funciones específicas, como: nervios sensoriales (transmitir sensaciones como el dolor y el tacto), nervios motores (controlan los músculos) y nervios autónomos (regulan las funciones automáticas del cuerpo, como la presión sanguínea y la función de la vejiga) [20].

Debido a su importancia en el desarrollo y el mantenimiento de la homeostasis, cualquier alteración significativa en la formación de circuitos, la fisiología o la composición neuronal del SNP puede resultar en diversas patologías, incluyendo problemas relacionados con el dolor crónico, el prurito, así como otras disfunciones sensoriales o motoras [19]. En este trabajo, nos centramos en las dos primeras:

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, altamente personal, y puede variar en intensidad y tipo de sensación, como pinchazos, ardor, punzadas o sensaciones eléctricas; se considera un problema global que afecta a miles de millones de personas diariamente, siendo una importante carga para la salud pública debido a la discapacidad y mortalidad que provoca [21, 22]. A nivel mundial, se estima que el 20% de los adultos sufre de dolor y el 10% es diagnosticado con dolor crónico cada año [23].

Existen tres patrones principales de dolor basados en su duración y frecuencia: dolor agudo, dolor episódico y dolor crónico. Además, el dolor puede clasificarse según su origen más probable, incluyendo el dolor nociceptivo (causado por daño tisular y/o inflamación), nociplástico (cambios en el procesamiento del dolor por el sistema nervioso), y neuropático (daño en los nervios debido a una lesión o enfermedad) [21].

En este trabajo, nos centraremos principalmente en el dolor neuropático, también conocido como neuropatía periférica. La neuropatía puede manifestarse como una alteración funcional o cambios en uno o más nervios, con orígenes variados [19]. Puede ser inducida por patologías secundarias, como la diabetes (DPN), o por tratamientos farmacológicos, como en el caso de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN) [24].

El picor, conocido también como prurito, es una sensación molesta que provoca el deseo de rascarse. Aunque suele considerarse un síntoma benigno, puede tener efectos adversos significativos en el bienestar del paciente y resultar incapacitante cuando es severo [25]. El prurito puede manifestarse en diversas condiciones dermatológicas y ser un indicador de enfermedades sistémicas, situándose entre las 50 condiciones más prevalentes a nivel mundial. Sin embargo, su fisiopatología no está completamente comprendida y se ve complicada por su naturaleza subjetiva [26].

El prurito puede tener diferentes causas, incluyendo etiologías dermatológicas, sistémicas, paraneoplásicas, neuropáticas y psicógenas. Está asociado con trastornos del sueño, alteraciones del estado de ánimo e impactos psicosociales negativos, lo que resulta en una significativa reducción de la calidad de vida [26].

Se clasifica en cuatro categorías principales: el prurito cutáneo, causado por la inflamación de la piel; el prurito neuropático, originado por daños en la vía nerviosa aferente; el prurito neurogénico, de origen central sin evidencia de patología neuronal; y el prurito psicógeno, presente en estados delirantes [25]. En cuanto al origen neuropático, se estima que representa aproximadamente el 8% de los casos de prurito crónico [26].

### **3. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS**

En los últimos años, el estudio de los péptidos terapéuticos está adquiriendo cada vez más relevancia por su gran potencial tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de enfermedades. Las investigaciones actuales abarcan desde el descubrimiento de nuevos péptidos y mejoras de su perfil tipo fármaco hasta el estudio de sus efectos farmacológicos frente a diversas enfermedades en fases preclínicas y clínicas.

Gran parte de este trabajo se inspira en el artículo "*Strategic Approaches to Improve Peptide Drugs as Next Generation Therapeutics*" de Barman et al. [27]. Este artículo aborda diversas perspectivas sobre la situación actual de los péptidos en el ámbito terapéutico, ofreciendo datos sobre el progreso realizado en los últimos 12 años (2010-2022). Se analizan y contabilizan tanto los artículos científicos sobre el tema como los péptidos terapéuticos que se han comercializado o se encuentran en fases clínicas, destacando el tipo de péptido y la enfermedad que se pretende tratar. Este análisis resume y evidencia el creciente interés en el uso de péptidos como terapia y su gran potencial clínico y económico.

El objetivo general de este trabajo es, de igual manera, revisar, investigar y analizar la importancia actual de los péptidos terapéuticos hasta la fecha actual partiendo de este artículo inicial. Se profundizará en diversas etapas de desarrollo, incluyendo la investigación preclínica, los ensayos

clínicos y los productos ya comercializados. Así mismo, se buscará profundizar y ampliar las evidencias científicas en aquellas áreas terapéuticas no cubiertas inicialmente en el artículo.

Para tal fin, se han establecido los siguientes objetivos específicos:

1. Actualización y ampliación de los datos expuestos en el trabajo de *Barman et al.*, respecto a los péptidos terapéuticos aprobados por la FDA y la EMA y aquellos que se encuentran en fase clínica (*Clinical Trials*).
2. Evaluar el desarrollo y potencial de las investigaciones actuales sobre péptidos como tratamiento para enfermedades del sistema nervioso.
  - 2.1. Tratamientos para enfermedades del sistema nervioso central, centrandó el estudio en las enfermedades neurodegenerativas.
  - 2.2. Tratamientos para enfermedades del sistema nervioso periférico, centrandó el estudio en dolor y prurito crónico.

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

### 4.1. ACTUALIZACIÓN DE DATOS SOBRE PÉPTIDOS TERAPÉUTICOS

#### 4.1.1. FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, EEUU)

A partir de la página oficial de la FDA ([www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/novel-drug-approvals-fda](http://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/novel-drug-approvals-fda)) se obtuvo una lista completa de todos los fármacos aprobados en Estados Unidos para su comercialización. Como en el trabajo de *Barman et al.* se mostraban los péptidos aprobados hasta el año 2022, en este trabajo centró la búsqueda en 2023 y 2024.

Estos resultados fueron filtrados para identificar exclusivamente aquellos medicamentos que eran péptidos. Mediante la plataforma *Drugbank* ([go.drugbank.com/](http://go.drugbank.com/)) se comprobó la naturaleza de los medicamentos, siendo válidos aquellos cuya clasificación biológica era "péptido". Posteriormente, se validaron estos resultados realizando búsquedas en *PubMed*, comprobando que se trataban de terapias peptídicas.

Además, se consultó la página web *PepTherDia* ([peptherdia.herokuapp.com/](http://peptherdia.herokuapp.com/)). Esta página desarrollada por *D'Aloisio et al.*, fue la fuente de datos en el trabajo de *Barman et al.* Se trata de una base de datos con todos los péptidos aprobados para uso terapéutico o de diagnóstico. De esta manera se validaron por segunda vez, los resultados obtenidos.

#### 4.1.2. EMA (EUROPEAN MEDICINE AGENCY)

La página oficial de la EMA ([www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation)) proporciona un listado mensual de todos los medicamentos que están bajo evaluación o

comercializados. Partiendo del trabajo inicial de *Barman et al.*, se completaron estos datos con el estudio de los medicamentos bajo evaluación comprendidos entre enero del 2023 y mayo del 2024.

La mayoría de los medicamentos se encuentran en varios documentos correspondientes a meses distintos puesto que la evaluación de un fármaco puede extenderse mucho en el tiempo. Por tanto, lo primero que se realizó es una eliminación de duplicados y a partir de esta lista, se seleccionaron solo los tratamientos peptídicos. De la misma manera que con los datos de la *FDA*, se utilizó la plataforma *Drugbank* para determinar si la naturaleza del tratamiento era peptídica y *PubMed* para corroborar esta información.

#### 4.1.3. CLINICAL TRIALS

Mediante la búsqueda en la página de *Clinical Trials* (<https://clinicaltrials.gov/>), se analizaron los ensayos clínicos realizados y completados o ensayos vigentes activos; indicando la enfermedad a tratar, el tipo de intervención/tratamiento y el rango de fechas en el que, en este caso, se ha realizado la última actualización.

Al ampliar la búsqueda inicial de *Barman et al.* añadiendo enfermedades dermatológicas, neurodegenerativas y autoinmunes, se realizó la búsqueda en este caso entre 2010-2022. De esta forma se analizaron los estudios sobre estas enfermedades de igual manera que los incluidos en el estudio de patologías (cáncer y enfermedades antimicrobianas).

Las búsquedas realizadas fueron (enfermedad a tratar, tratamiento y rango de fechas):

- *Antimicrobial, peptide, 01-01-2023 to 05-27-2024*
- *Cancer, peptide, 01-01-2023 to 05-27-2024*
- *Dermatologic, peptide, 01-01-2010 to 12-31-2022 y 01-01-2023 to 05-27-2024*
- *Neurodegenerative, peptide, 01-01-2010 to 12-31-2022 y 01-01-2023 to 05-27-2024*
- *Autoimmune, peptide, 01-01-2010 to 12-31-2022 y 01-01-2023 to 05-27-2024*

Los resultados obtenidos se contrastaron con las bases de datos de *DrugBank* y *PubMed* verificando que solo se han seleccionaron los tratamientos peptídicos.

#### 4.2. BÚSQUEDA SOBRE PÉPTIDOS TERAPÉUTICOS PARA ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

La búsqueda bibliográfica sobre el uso de péptidos como tratamientos de enfermedades neurológicas se realizó empleando *PubMed* ([pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)), fuente de diversos artículos científicos. Mediante la búsqueda en esta plataforma, se obtuvieron los resultados de estudios preclínicos.

Para los apartados generales que describen el sistema nervioso, la barrera hematoencefálica y el uso general de péptidos en estas enfermedades, se efectuaron dos búsquedas con los siguientes filtros:

- *(peptide[Title]) AND (neurodegenerative[Title]) Filters: from 2022–2024*
- *(blood–brain barrier[Title/Abstract]) AND (peptide[Title/Abstract]) Filters: from 2022–2024*
- *neurodegenerative peptide therapy[Title/Abstract] Filters: from 2022–2024*

Para ampliar la información sobre el sistema nervioso central y enfocar en las tres enfermedades neurodegenerativas Alzheimer, Parkinson y Huntington, se realizaron búsquedas específicas sólo desde el año 2022, fecha a partir del estudio inicial *Barman et al.*:

Alzheimer: la búsqueda se definió como se detalla a continuación y se excluyó “glucagón-like peptide” puesto que un gran número de los resultados eran terapias focalizadas en este péptido, pero no terapias peptídicas:

- *((peptide[Title]) AND (alzheimer[Title])) NOT (amyloid[Title/Abstract]) NOT (glucagon-like peptide[Title/Abstract]) Filters: from 2022–2024*

Parkinson:

- *(peptide[Title]) AND (parkinson[Title]) Filters: from 2022–2024*

Huntington: la primera búsqueda (comprendida entre 2022-2024) no proporcionó información suficiente. Por ello, se amplió el rango de fechas desde 2014 hasta 2024 para obtener información relevante, y el filtro de "title" pasó a "title/abstract" para incluir resultados más recientes:

- *((peptide[Title/Abstract]) AND (huntington[Title/Abstract])) Filters: from 2022–2024*
- *((peptide[Title]) AND (huntington[Title])) Filters: from 2014–2024*

En el apartado del sistema nervioso periférico, se centró en dolor y picor, realizando las siguientes búsquedas:

- *(Peripheral nervous system[Title]) Filters: from 2022–2024*
- *(peptide[Title]) AND (pain[Title]) Filters: from 2022–2024*
- *(peptide[Title/Abstract]) AND (pain[Title/Abstract]) Filters: from 2022–2024*
- *(peptide[Title]) AND (peripheral neuropathy[Title/Abstract]) Filters: from 2022–2024*
- *(peptide[Title]) AND (itch[Title/Abstract]) Filters: from 2022–2024*

Finalmente, para obtener información sobre los tratamientos peptídicos que se encuentran en fase clínica de las enfermedades del SNP, se realizaron las siguientes búsquedas en *Clinical Trials* ((enfermedad a tratar, tratamiento y rango de fecha):

- *Neuropathic pain, peptide, 01-01-2023 to 05-27-2024*
- *Itch, peptide, 01-01-2023 to 05-27-2024*

En el caso de las enfermedades del SNC, se utilizaron los resultados obtenidos en la búsqueda en *Clinical Trials* de enfermedades neurodegenerativas del apartado anterior.

De todos los resultados obtenidos, se seleccionaron los artículos más relevantes para este trabajo, teniendo en cuenta el contenido, el tipo de terapia peptídica, su innovación y la relevancia clínica. Se priorizaron aquellos estudios que presentaban un papel central de los péptidos en el tratamiento o en el manejo de las enfermedades neurológicas.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. ACTUALIZACIÓN DE DATOS SOBRE LOS PÉPTIDOS TERAPÉUTICOS

#### 5.1.1. FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, EEUU)

Desde 2022 cuando se realizó el estudio de *Barman at al.* la FDA se ha aprobado 71 nuevos medicamentos, siendo seis de ellos nuevos péptidos que ahora se incluyen en la lista de aprobados de la FDA (Figura 5). Partiendo de los 114 iniciales registrados por Barman hasta 2022, se ha incrementado en un 5% la batería de péptidos comercializados a un total de 120 en mayo 2024.

Dos de estos péptidos han sido aprobados para su uso diagnóstico: *Flotufolastat F-18* (agente radiofarmacéutico de diagnóstico utilizado en la obtención de imágenes PET) y *Pentagastrin* (ayuda en la evaluación de la función secretora de ácido gástrico). Los cuatro restantes son péptidos aprobados para uso terapéutico: *Motixafortide*, *Nirvatreivir*, *Zilucoplan* y *Danicopan*; cuyas características se definen en la tabla 1.

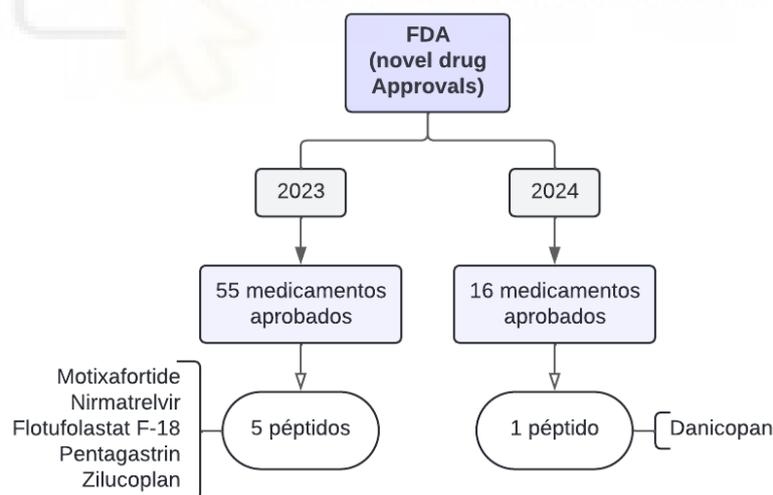


Figura 5: Esquema de los medicamentos y péptidos aprobados por la FDA en 2023 y 2024.

Péptido terapéutico	Tratamiento de	Método de producción	Vía de Administración	Modificaciones
<b>Morixafortide</b>	Mieloma	Síntesis química	Subcutánea	Ciclación
<b>Nirvatreivir</b>	COVID-19	Síntesis química	Oral	Ninguna

<b>Zilucoplan</b>	Miastenia gravis	Síntesis química	Subcutánea	Ciclación, Lipidación
<b>Danicopan</b>	Hemoglobinuria paroxística nocturna	Síntesis química	Oral	Ninguna

Tabla 1: Péptidos terapéuticos aprobados por la FDA en 2023-2024.

### 5.1.2. EMA (EUROPEAN MEDICINE AGENCY)

En la búsqueda realizada se obtuvieron un total de 2006 productos farmacéuticos bajo evaluación de la agencia europea del medicamento. Tras la eliminación de los duplicados quedaron 227 resultados. Como resultado del análisis, sólo 3 de estos eran péptidos terapéuticos, como se muestra en la figura 6.

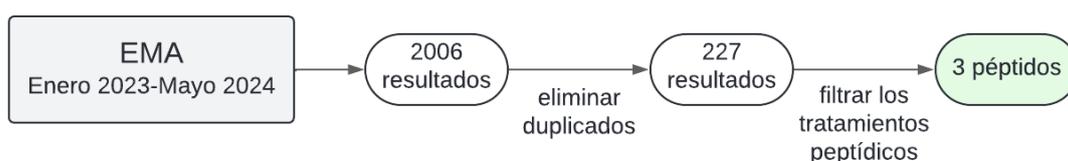


Figura 6: Esquema del proceso de selección de los datos de la EMA.

Los tres péptidos terapéuticos bajo evaluación identificados fueron: el *teriparatide*, *palogegteriparatide* y *pegcetacopan*, cuyas características se describen en la tabla 2:

Péptido terapéutico	Tratamiento de	Método de producción	Vía de Administración	Modificaciones
<b>Teriparatide</b>	osteoporosis	Síntesis química	Subcutánea	No
<b>Palogegteriparatide</b>	hipoparatiroidismo	ADN recombinante	Subcutánea	PEG
<b>pegcetacopan</b>	Atrofia geográfica	ADN recombinante	intravítrea	PEG

Tabla 2: Descripción de los péptidos terapéuticos bajo evaluación de la EMA en 2023-2024.

Tanto el *teriparatide* y el *pegcetacopan* son medicamentos previamente aprobados por la EMA para tratar la osteoporosis y la hemoglobinuria paroxística nocturna, respectivamente. Sin embargo, se encuentra en evaluación una versión genérica, híbrida o biosimilar del *teriparatide* (cuya producción sería mediante síntesis química) y en el caso del *pegcetacopan*, se están analizando su uso frente a la atrofia geográfica, una enfermedad oftalmológica. Por último, respecto al *palogegteriparatide* (que es la forma pegilada del *teriparatide*) es un tratamiento contra el hipoparatiroidismo, que fue asignado como medicamento huérfano el 19 de octubre de 2020, y aparece en el listado de la EMA con fecha de en enero del 2023.

Destacar que en el caso del *teriparatide* se está evaluando un medicamento similar producido mediante síntesis química un proceso más sencillo que la tecnología recombinante y el *pegcetacopan* se está evaluando para el tratamiento de una enfermedad totalmente distinta con otra vía de administración, esto muestra la versatilidad de los péptidos terapéuticos y esfuerzo continuo que se realiza para mejorar y ampliar las opciones terapéuticas disponibles.

### 5.1.3. CLINICAL TRIAL

En el estudio de Barman *et al.* empleando la base de datos *Clinical Trials*, sólo se identificaron y mencionaron estudios clínicos relacionados con terapias peptídicas para el cáncer y antimicrobianas. Un total de 21 estudios clínicos, 17 de ellos dirigidos a tratamientos frente el cáncer y 4 de terapias antimicrobianas. La ampliación de la búsqueda realizada entre los años 2023-204 en *Clinical Trials* permitió identificar los siguientes datos (figura 7):

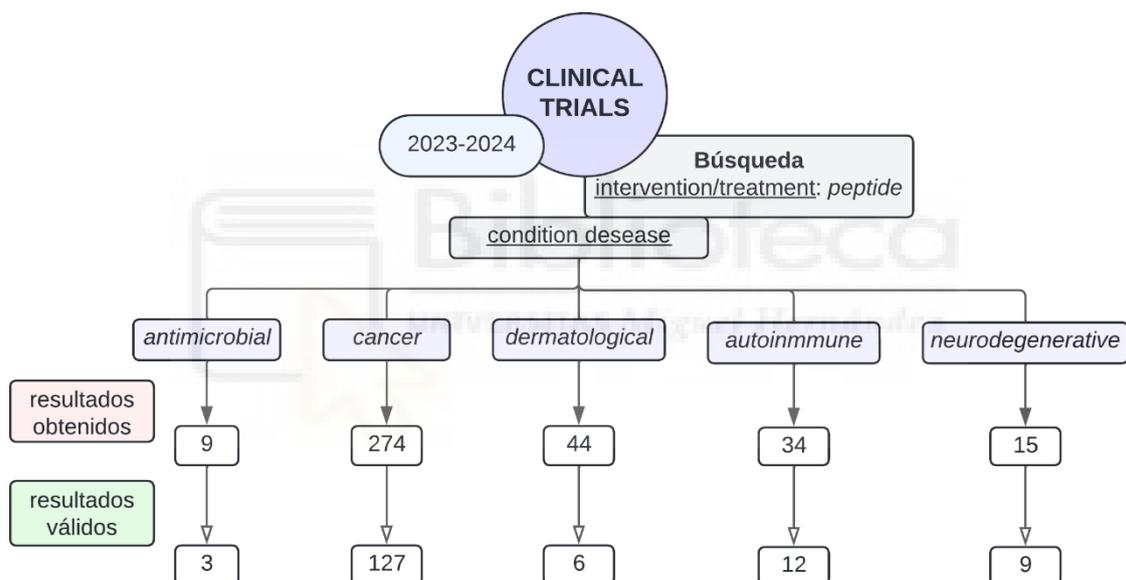


Figura 7: Esquema de los resultados obtenidos en *Clinical Trials* para cada enfermedad.

Se observa que entre 2022 y 2024 hay 9 estudios sobre péptidos antimicrobianos, de los cuales solo 3 son terapias peptídicas. En el ámbito del tratamiento del cáncer, de los 274 estudios registrados, 127 involucran péptidos terapéuticos. De estos, 105 son vacunas peptídicas, lo que indica una clara tendencia hacia el uso de vacunas peptídicas en la investigación oncológica. Esto se debe a que las vacunas peptídicas activan el sistema inmunitario de manera más específica, minimizando los efectos secundarios.

El estudio de Barman *et al.* respalda esta tendencia. Aunque no proporciona cifras exactas sobre la cantidad de tratamientos peptídicos en ensayos clínicos entre 2010 y 2021, destaca que las vacunas peptídicas y también predominan en los tratamientos analizados en este trabajo. Esto demuestra que

la preferencia por las vacunas peptídicas en el tratamiento del cáncer se mantiene constante a lo largo del tiempo.

Entre 2010 y 2021, se registraron 201 estudios en enfermedades dermatológicas, pero sólo 4 de ellos se referían realmente al tratamiento de estas enfermedades. La mayoría de los estudios fueron excluidos al incluir tratamientos dirigidos a melanomas, que se clasificaron dentro del apartado de cáncer. Esta tendencia continuó desde 2022 a 2024, con sólo 6 estudios identificados como válidos de los 44 registrados. Entre los 10 tratamientos en fase clínica desde 2010, destaca la aplicación para tratar úlceras del pie diabético, llamando la atención el péptido antimicrobiano PL-5 aplicado por vía tópica, que se encuentra en fase II.

El análisis de los tratamientos dirigidos a las enfermedades autoinmunes, entre 2010 y 2021 se obtuvieron 102 estudios, de los cuales 42 fueron válidos. En el periodo más reciente, de 2022 a 2024, se registraron 34 estudios, de los cuales 12 correspondían a tratamientos peptídicos. A diferencia de otras áreas, en las enfermedades autoinmunes no destacan tanto las vacunas peptídicas. En su lugar, los tratamientos basados en el péptido glucagón fueron los más prominentes entre 2010 y 2021, con 17 de los 42 proyectos en fase clínica. Estas terapias se han aplicado principalmente para tratar la diabetes mellitus tipo 1, muy por encima de otras enfermedades.

Por último, en el caso de las enfermedades neurodegenerativas, indica que entre 2010 y 2021 se registraron 19 estudios, de los cuales 9 correspondían a tratamientos con fármacos peptídicos. En el periodo de 2022 a 2024, se obtuvieron 15 estudios, de los cuales 9 fueron clasificados como válidos. Similar al caso del cáncer, destaca el desarrollo de vacunas peptídicas desde 2010, enfocándose principalmente en el Alzheimer y el Parkinson, las enfermedades neurodegenerativas con mayor incidencia. Como se ha indicado anteriormente, la segunda parte del trabajo se centra en el tratamiento peptídico de enfermedades del sistema nervioso focalizando en las enfermedades neurodegenerativas, por lo que los péptidos en fase clínica destinados a tratar estas enfermedades se describirán detalladamente en siguientes apartados.

Analizando el conjunto de resultados, se observa que entre 2022 y 2024 se han iniciado un número de fases clínicas de tratamientos peptídicos similar al de los 11 años anteriores. Esto se debe al auge del estudio de los péptidos como herramienta terapéutica, y a las mejoras en innovaciones dirigidas a aumentar su estabilidad química y metabólica. Todo ello se une a la necesidad de encontrar terapias más efectivas contra diversas enfermedades. Por lo tanto, podemos asumir que, siguiendo esta tendencia, en los próximos años se seguirán ampliando los ensayos clínicos de péptidos terapéuticos, considerando también el gran número de investigaciones preclínicas en curso.

## 5.2. PÉPTIDOS COMO TERAPIA DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

### 5.2.1. *SISTEMA NERVIOSO CENTRAL*

El desarrollo de péptidos terapéuticos para enfermedades del SNC va en aumento debido a que los péptidos presentan ciertas ventajas como una síntesis relativamente sencilla, su gran especificidad y afinidad. Aun así, debe mejorarse su estabilidad y perfil farmacocinético, seguridad y estudiar más profundamente su posible inmunocompatibilidad [11].

De entre todas las enfermedades que afectan al sistema nervioso central, el presente trabajo se ha centrado en las enfermedades neurodegenerativas, concretamente en el Alzheimer, Parkinson y Huntington, siendo los primeros los principales ejemplos de este tipo de enfermedades por su gran prevalencia e investigación que existe en torno a ellas [6].

#### 5.2.1.1. **TERAPIA PEPTÍDICA PARA ALZHEIMER**

Con el objetivo de realizar una revisión sobre los péptidos en investigación y desarrollo frente al Alzheimer se analizaron los resultados obtenidos tanto de estudios preclínicos como clínicos. Los resultados de las búsquedas son los expuestos en la tabla 3.

Búsqueda	Fase de desarrollo	Resultados	Seleccionados
<i>PubMed</i>	Preclínica	25	2
<i>Clinical Trials</i>	Clínica	2	2

Tabla 3: Terapias peptídicas identificadas frente al Alzheimer en *PubMed* y *Clinical Trials*.

##### 5.2.1.1.1. FASE PRECLÍNICA

Tras la búsqueda en *PubMed* de estudios preclínicos, destacan 2 péptidos frente al resto: el péptido terapéutico R8-A $\beta$ (25–35) y el péptido EDR.

El **R8-A $\beta$ (25–35)** es un inhibidor que se administra por vía intranasal y se une específicamente a las fibras de la  $\beta$ -amiloide, evitando su agregación. La secuencia de residuos 25-35 de la A $\beta$  es crucial para su agregación y toxicidad. En el estudio, se diseñaron dos formas del péptido: L-R8-A $\beta$  (25–35) en forma L y su contraparte en forma D, D-R8-A $\beta$  (25–35). Ambas formas redujeron la toxicidad de la A $\beta$ 40, sugiriendo su potencial terapéutico. Aunque no disminuyeron el número de placas amiloides ya formadas, los péptidos mejoraron otros parámetros, como el tamaño y la cobertura cortical de las placas. Es de destacar, que la administración intranasal de los péptidos conjugados con fluorescencia, alcanzaron el cerebro con un pico de concentración a las 6 horas en ratones y se mantuvieron en una cantidad eficaz durante más de 12 horas. [28]

Un segundo ejemplo de péptido terapéutico es el **péptido EDR**, conocido por sus propiedades neuroprotectoras, que se administra por vía intraperitoneal en modelos animales pero cuya vía de administración en clínica será oral. En estudios preclínicos, EDR activó la expresión génica y la síntesis

de proteínas relacionadas con el mantenimiento de la actividad neuronal. En Alzheimer, el péptido EDR impidió el deterioro cognitivo al reducir la pérdida de espinas dendríticas, causa principal de dicho deterioro. Además, disminuyó la apoptosis neuronal, determinada por la actividad de la caspasa-3 y la síntesis de la proteína p53, y presenta propiedades antioxidantes [29].

El EDR actúa como neuroprotector en las fases tempranas del Alzheimer, por lo que su uso en diagnósticos precoces puede prevenir o retardar el desarrollo de la enfermedad. Un análisis molecular reveló que el péptido regula la expresión génica y la síntesis de moléculas clave (como MAPK/ERK, SOD2, GPX1, PPARA, PPARG, serotonina y calmodulina) implicadas en la patogénesis del Alzheimer, lo que sugiere posibles objetivos terapéuticos en etapas tempranas de la enfermedad [29].

Tanto el péptido terapéutico R8-A $\beta$ (25–35) como el péptido EDR muestran potencial en el tratamiento del Alzheimer al dirigirse a diferentes aspectos de la patología. Mientras que R8-A $\beta$ (25–35) se enfoca en evitar la agregación de la  $\beta$ -amiloide y reducir su toxicidad, el péptido EDR actúa como neuroprotector activando la actividad neuronal y reduciendo la apoptosis y las espinas dendríticas.

#### 5.2.1.1.2. FASE CLÍNICA

De los 7 resultados obtenidos en *Clinical Trials* en estos últimos dos años, frente al Alzheimer, encontramos dos tratamientos: ALZNOO2 Y GV1001.

**ALZNOO2** es un tratamiento patentado en el que se utilizan células sensibilizadas con un péptido mutante (E22W, cuya secuencia es DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAWDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA) para provocar una respuesta del sistema inmune. Se puede decir que es una vacuna basada en células. Se tiene como hipótesis que, debido a la degradación del sistema inmunológico por el envejecimiento de las personas, se dejan de producir anticuerpos naturales contra la  $\beta$ -amiloide. Esto puede provocar la acumulación de la placa A $\beta$  y, en última instancia, causar Alzheimer. ALZNOO2 tiene como objetivo provocar una respuesta inmunitaria para producir anticuerpos anti-amiloide. De esta manera, los anticuerpos producidos neutralizarán los beta-amiloides circulantes y prevendrán la acumulación adicional de placa A $\beta$  en el cerebro [30].

Se trata de una terapia con células dendríticas modificadas autólogas específica para el paciente. Mediante una leucaféresis, un tratamiento no quirúrgico utilizado para reducir la cantidad de glóbulos blancos en el torrente sanguíneo, los monocitos son aislados y diferenciados a células dendríticas. Estas se sensibilizan con el péptido de  $\beta$ -amiloide modificado, y posteriormente se administran de nuevo al mismo paciente por vía intradérmica o intravenosa (ambas en evaluación). En octubre de 2022, el proyecto recibió la aprobación de la FDA para llevar a cabo un ensayo clínico de fase I/IIA. El ensayo inició en marzo de 2023 y su objetivo es tratar la demencia leve a moderada de tipo Alzheimer [30].

El segundo ejemplo es **GV1001**, un péptido de 16 aminoácidos (EARPALLTSRLRFIPK) inicialmente desarrollado como anticancerígeno al imitar una parte del sitio catalítico de la transcriptasa inversa de la telomerasa humana (hTERT). En estudios previos, GV1001 mostró diversas funciones biológicas derivadas de la función extratelomérica de hTERT: neuroprotección, efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antienvjecimiento, antiapoptóticos y de estabilización mitocondrial, por lo que se considera que tiene múltiples mecanismos de acción contra el Alzheimer [31, 32, 33].

GV1001 fue evaluado en un ensayo clínico de fase II para tratar la enfermedad de Alzheimer en etapas moderadas a severas, evaluando su efecto en la cognición y las actividades de la vida diaria. Los resultados revelaron mejoras significativas en la función cognitiva en pacientes tratados [31, 32]. Actualmente se está preparando el inicio de la fase III para evaluar la seguridad y eficacia tras la administración subcutánea en pacientes con Alzheimer de nivel moderado a severo. Se prevé que esta fase del estudio dure 4 años, desde junio de 2024 hasta junio de 2028 aproximadamente [34].

Tanto ALZN002 como GV1001 muestran promesa en el tratamiento del Alzheimer al abordar múltiples aspectos de la enfermedad, además de enfocarse en diferentes etapas de esta. Sin embargo, para determinar su eficacia y seguridad, es crucial esperar los resultados de las fases clínicas en curso.

### 5.2.1.2. TERAPIA PEPTÍDICA PARA PARKINSON

La búsqueda de estudios basados en tratamientos peptídicos frente al Parkinson resultó en la selección de 3 péptidos a nivel clínico y 2 preclínicos (Tabla 4). Los estudios preclínicos excluidos eran estudios sobre el GLP-1 (glucagon-like peptide-1) o cuya diana es un receptor de péptidos, no de péptidos innovadores. En el caso de los ensayos clínicos, se identificaron 2 terapias peptídicas distintas, y 2 ensayos clínicos en marcha para el mismo tratamiento.

Búsqueda	Fase de desarrollo	Resultados	Seleccionados
<i>PubMed</i>	Preclínica	23	3
<i>Clinical Trials</i>	Clínica	2	2

Tabla 4: Terapias peptídicas identificadas frente al *Parkinson* en *PubMed* y *Clinical Trials*.

#### 5.2.1.2.1. FASE PRECLÍNICA

De todos los resultados obtenidos en *PubMed*, destacan estos 3 tratamientos peptídicos: el PDpep1.3, el AmyP53 y el péptido YIAEDAER.

**PDpep1.3** fue identificado en un estudio dirigido a la búsqueda de inhibidores de las interacciones proteína-proteína (PPIs) capaces de reducir los niveles de  $\alpha$ -sinucleína y su citotoxicidad. PDpep1.3 (DEEIERQLKALG) fue identificado como el péptido más potente. Su mecanismo de acción se basa en interrumpir la interacción directa entre la región C-terminal de la  $\alpha$ -sinucleína y CHMP2B (Proteína Multivesicular del Cuerpo Cargado 2B). Se trata de un componente del Complejo Endosomal de

Clasificación necesario para el Transporte-III (ESCRT-III). Esta interacción impide la actividad endolisosomal, lo que resulta en la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína al no ser degradada [35].

PDpep1.3, restauró la actividad endolisosomal, logrando disminuir los niveles de  $\alpha$ -sinucleína y protegiendo así las neuronas dopaminérgicas. Sin embargo, en estos estudios la ruta de administración fue una inyección directa en la sustancia nigra. Por ello, este péptido aún enfrenta a desafíos importantes en su futuro desarrollo, como la penetración de la barrera hematoencefálica y la estabilidad del péptido [35].

El segundo péptido identificado fue **AmyP53** ((KEGVLYVGHHTK) cuyo mecanismo de acción se basa en prevenir la formación de poros amiloides al dirigirse a los gangliósidos receptores en la membrana plasmática de las proteínas amiloides y prevenir la entrada permanente de calcio y la neurotoxicidad [36].

En el caso del Alzheimer, los oligómeros de  $\beta$ -amiloide se unen al gangliósido GM1, mientras que, en el Parkinson, los oligómeros de  $\alpha$ -sinucleína se unen al gangliósido GM3. La estrategia terapéutica de este péptido consiste en ocupar la superficie del gangliósido para prevenir la unión de las proteínas amiloides, por lo que se trata de un inhibidor competitivo de esta unión. Los estudios se realizaron por vía intravenosa e intranasal, mostrando resultados positivos. El hecho de que AmyP53 atravesara la barrera hematoencefálica directa e indirectamente, lo convierte en una opción prometedora para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas a la formación de poros amiloides [36].

Finalmente, el péptido **YIADEDAER** exhibe un efecto neuroprotector contra el MPTP, una neurotoxina que causa degeneración de las neuronas dopaminérgicas. Este péptido modula genes relacionados con la autofagia y el estrés oxidativo, lo que resulta en la mejora del deterioro locomotor asociado. (PAR3). Las pruebas *in vivo* se realizaron en las larvas de *Danio rerio* donde se observó que el péptido suprimió la pérdida de vasculatura neuronal, la pérdida de vasos cerebrales, e inhibió la expresión de  $\alpha$ -sinucleína. Este péptido moduló también el estrés oxidativo y la autofagia, siendo un candidato prometedor para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, si bien todavía está en fases muy tempranas de desarrollo [37].

Aunque los tres tratamientos descritos tienen como objetivo reducir la acumulación de proteínas agregadas, cada uno de ellos aborda una etapa específica de la patogénesis de la enfermedad, ya sea interrumpiendo interacciones proteína-proteína, previniendo la formación de poros amiloides en la membrana celular o modulando genes relacionados con la autofagia y el estrés oxidativo. Esta diversidad en los mecanismos de acción ofrece varias alternativas para el tratamiento de la enfermedad, lo que resulta crucial en caso de que alguno de los tratamientos falle en las etapas posteriores del desarrollo clínico.

#### 5.2.1.2.2. FASE CLÍNICA

Los dos tratamientos identificados en fases clínica fueron ACI-7104.056 y UB-312.

**ACI-7104.056** se trata de una vacuna peptídica, que es una formulación optimizada de la vacuna conocida como *Affitope* PD01A o PD03A. PD01A es una vacuna activa contra la  $\alpha$ -sinucleína. El inmunógeno es un péptido de ocho aminoácidos (secuencia no disponible) que imita un epítipo de la región C-terminal de la  $\alpha$ -sinucleína humana, pero con una secuencia de aminoácidos diferente. La vacuna está diseñada para estimular la respuesta de anticuerpos de células B, pero evita la movilización de células T autorreactivas, que pueden provocar respuestas neuroinflamatorias perjudiciales [38]. En dos modelos de ratón de la enfermedad de Parkinson, la inmunización con PD01A redujo los niveles cerebrales de  $\alpha$ -sinucleína agregada y mejoró los defectos motores y de memoria [39].

En febrero del 2012, inició la fase I de seguridad y tolerabilidad [40] para PD01A para fases iniciales de Parkinson. En julio de 2023, comenzó la segunda fase del estudio clínico, en este caso ya con la formulación optimizada por vía subcutánea. Se prevé que el estudio finalice en enero de 2028 [38], y hasta la fecha no se han reportado eventos adversos [41].

**UB-312** es de nuevo una vacuna contra la  $\alpha$ -sinucleína que puede tratar tanto el Parkinson como la atrofia multisistémica (MSA). Se identificó a partir de una librería de péptidos sintéticos UBITH® T-helper vinculados a epítipos diana. Esta tecnología de vacunas supera la tolerancia inmunitaria hacia proteínas endógenas, induciendo una respuesta humoral de células B y evitando la toxicidad mediada por las células T. Se trata de un fragmento de 10 aminoácidos (secuencia no disponible) del extremo C-terminal de la  $\alpha$ -sinucleína fusionado con un péptido activador de células T-helper. En modelos animales, tras inyección intramuscular, genera anticuerpos que previenen la propagación patogénica de la  $\alpha$ -sinucleína, y promueven la eliminación de fibrillas y oligómeros tóxicos de  $\alpha$ -sinucleína, pero no contra monómeros. Estos anticuerpos se unen a inclusiones de sinucleína en la sustancia nigra y los ganglios basales. Tras la vacunación se detectaron menores cantidades de oligómeros de  $\alpha$ -sinucleína en la corteza, el hipocampo y el estriado del cerebro tres meses después y así como mejoras en las pruebas motoras [42, 43].

El ensayo clínico de fase I comenzó en 2019 con 50 personas sanas. En mayo de 2023, se inició un ensayo de Fase I/IIa con pacientes de MSA y Parkinson a los que se les administra la vacuna vía intramuscular, y se prevé que este ensayo dure hasta abril de 2025 [42].

Ambas vacunas se basan en regiones del extremo C-terminal de la  $\alpha$ -sinucleína y activan la respuesta de las células B, aunque UB-312 está conjugada con otro péptido activador de las células T-helper. Siendo las dos estrategias prometedoras, ACI-7104.056 se encuentra más avanzado estando en la fase II de los ensayos clínicos.

### 5.2.1.3. TERAPIA PEPTÍDICA PARA HUNTINGTON

En el caso del Huntington, al tratarse de una enfermedad rara y debido a que la investigación de tratamientos peptídicos es reciente, no existen actualmente tratamientos en fase clínica. Los resultados de estudios preclínicos se detallan en la tabla 5:

Búsqueda	Fase de desarrollo	Resultados	Seleccionados
<i>PubMed</i>	Preclínica	59	3
<i>Clinical Trials</i>	Clínica	0	0

Tabla 5: Terapias peptídicas identificadas frente al *Huntington* en *PubMed* y *Clinical Trials*.

En este caso, la mayoría de los estudios descartados fueron descartados al ser estudios basados en diana receptores de péptidos o que analizan el efecto de diferentes péptidos en la enfermedad sin considerarlos como una posible terapia. Entre los estudios de potenciales péptidos terapéuticos destacan: el péptido P42 (brevemente mencionado en el trabajo de *Barman et al.*) y los péptidos Nt17 y EDR, este último previamente mencionado en el apartado del Alzheimer.

El **péptido P42**, surgió como resultados de estudios de las causas moleculares de la enfermedad donde se identificó un nuevo dominio de *Htt* responsable de la agregación. La parte de N-terminal de la *Htt* tanto de humanos (*hHtt*, 548 aa) como de *Drosophila* (*dHtt*, 620 aa) fue suficiente para prevenir la agregación de *polyQHtt* tanto en células HeLa como en modelos de Huntington de *Drosophila*. En base a ello, se buscó, un péptido de la región N-terminal que compartiera homologías con la proteína *Htt* en humanos y *Drosophila*. Se identificó el péptido P42, un péptido de 23 aminoácidos (AASSGVSTPGSAGHDIITEQPRS) derivado de una región que tiene un papel fundamental en el proceso patogénico. P42 fue capaz de inhibir la agregación *polyQHtt* en células HeLa tras la co-transfección con un vector de expresión [16].

Para garantizar la estabilidad y distribución al cerebro, en los experimentos *in vivo* en modelos de ratones, P42 se conjugó con un péptido penetrador de células (CPP) cuya secuencia era YGRKKRRQRRR y se administró por vía intranasal. En estos modelos animales se observó un efecto beneficioso en la plasticidad sináptica, actividad neuronal, comportamiento y aspectos cognitivos de la enfermedad, tanto en las etapas presintomáticas como postsintomáticas. Ante estas evidencias, este tratamiento fue declarado un medicamento huérfano para Huntington por la EMA en el año 2015 [16].

El **péptido Nt17**, se basa en los mismos principios y mecánicos. En este estudio utilizó el péptido Nt17 (MATLEKLMKAFESLKSF) que se conforma por los primeros 17 aminoácidos del extremo N-terminal de la proteína *Htt*. De nuevo, su mecanismo de acción se basa en interferir en las PPis, impidiendo así la agregación y unión a lípidos de esta proteína. En este estudio, se evaluó *in vitro* tanto la forma libre del péptido como diferentes formas modificadas: 3 formas acetiladas (cambiando diferentes lisinas por glutaminas y 3 formas fosforiladas (añadiendo ácido aspártico en lugar de diferentes serinas). La

eficacia de Nt17 en su forma libre fue parecida a la obtenida tras la acetilación y fosforilación. Además, la forma libre redujo la formación de fibras casi completamente siendo la forma más efectiva, siguiéndole la forma acetilada y la fosforilada. Actualmente, se continúan realizando estudios para analizar su estabilidad metabólica e interacciones en las diferentes formas (libre, acetilada y fosforilada) tanto con los monómeros como oligómeros de *Htt*, puesto que la carga y el entorno pueden afectar en ello [44].

Tanto P42 como Nt17, son péptidos derivados de la proteína huntingtina cuyo mecanismo de acción se basa en evitar la agregación de la *polyQHtt* tanto en etapas presintomáticas como postsintomáticas de la enfermedad. Aun así, mientras que el péptido P42, conjugado con un CPP reduce la agregación de *polyQHtt*; el péptido Nt17 reduce la formación de fibras casi por completo, lo que sugiere una mayor efectividad. Mientras, el **péptido EDR** (mencionado en la sección de Alzheimer) es un tratamiento con un enfoque más general. Se encarga de reducir la apoptosis y eliminar las espinas dendríticas debido a sus propiedades neuroprotectoras al activar la expresión génica y la síntesis de proteínas relacionadas con el mantenimiento de la actividad neuronal.

El avance del péptido P42 en su desarrollo clínico es mayor al haber sido ya designado como medicamento huérfano, en comparación con los péptidos Nt17 y EDR, que aún están en etapas más previas de investigación preclínica.

## 5.2.2. SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

### 5.2.2.1. TERAPIA PEPTÍDICA PARA EL DOLOR

Los resultados obtenidos tras la búsqueda en fases preclínicas o clínicas se detallan en la tabla 6:

Búsqueda	Fase de desarrollo	Resultados	Seleccionados
<i>PubMed</i>	Preclínica	55	4
<i>Clinical Trials</i>	Clínica	3	1

Tabla 6: Terapias peptídicas identificadas para el dolor en *PubMed* y *Clinical Trials*.

El análisis finalizó con un total de 4 péptidos preclínicos, descartándose aquellos estudios no enfocados a tratamientos farmacológicos y que se centraban en el estudio del papel del GLP-1 o en receptores de péptidos endógenos en la propia generación del dolor. Respecto a los estudios clínicos sólo 1 de ellos era un nuevo péptido, mientras que los otros eran terapias con anticuerpos.

#### 5.2.2.1.1. FASE PRECLÍNICA

En fase preclínica destacaron los siguientes péptidos: SP16, SS-20, PnPP-15 y RAP-103.

**SP16** es un pequeño péptido (Ac-VKFNKPFVFLNleIQNTK) derivado del extremo C-terminal de la  $\alpha$ 1-Antitripsina, que se encuentra acetilado. Su principal acción es inhibir la activación de NF $\kappa$ B y la

liberación de la interleucina IL-1 $\beta$ , una citoquina proinflamatoria. SP16 es reconocido como un importante modulador del dolor agudo nociceptivo, inflamatorio y neuropático. En un modelo de ratón con dolor neuropático, se administró SP16 por vía subcutánea y previno el desarrollo de hipersensibilidad mecánica, lo que se asoció con una reducción en el reclutamiento de células inflamatorias en el nervio lesionado. Además, se observó la activación de las células satélite y una disminución de las células inflamatorias. SP16 se destaca como un potente modulador de LRP1 (receptor de lipoproteínas de baja densidad), regulando los estados de dolor agudo y neuropático. Tiene la capacidad de modular la transición del dolor agudo al crónico, lo que le confiere un significativo potencial traslacional como tratamiento para aliviar el dolor [24].

**SS-20** surge de la necesidad médica derivada de los efectos secundarios de los tratamientos frente al cáncer. Uno de los mayores efectos adversos sensoriales es lo que se conoce como neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN) que provoca un gran detrimento de la calidad de vida del paciente y supone un riesgo para el cumplimiento del tratamiento contra el cáncer en el paciente. SS-20 es un tetrapéptido (FrFK) que restaura la bioenergética mitocondrial por lo que podría ser eficaz en tratamientos de neuropatía periférica inducida por *paclitaxel*, un medicamento quimioterapéutico muy utilizado en tratamientos de cáncer, teniendo como antecedente que previene el desarrollo de CIPN provocado por el oxaliplatino, un quimiofármaco basado en platino. En los modelos animales de ratón, la administración intraperitoneal de SS-20 de manera crónica con *paclitaxel*, previene el desarrollo de CIPN [45].

Si bien no dirigido únicamente al dolor, resulta interesante mencionar el péptido **SS-31** (rDmtKF) ya que es un péptido de la misma familia que SS-20. Su mecanismo de acción también se dirige a la mitocondria y actúa como depurador de especies reactivas de oxígeno. Además, de igual manera que SS-20, previene el desarrollo de CIPN provocado por el oxaliplatino [45]. Actualmente, SS-31 se estudia como tratamiento frente a Diabetes Mellitus y Alzheimer, y destaca por su capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica. Hasta la fecha, este péptido ha sido capaz de restaurar la actividad mitocondrial y ha aliviado los síntomas de estas enfermedades tanto *in vivo* como *in vitro*. Aun así, se necesitan futuros estudios para determinar su eficacia y seguridad [46].

**PnPP-15** es un péptido dirigido al tratamiento de otro tipo neuropatías como lo es la neuropatía periférica diabética (DPN). PnPP-15 es un derivado de PnPP-19 (secuencia no disponible). Se trata de un péptido sintético diseñado mediante metodología *in silico* teniendo como base la toxina PnTx2-6 de la araña *P. nigriventer*. PnPP-19 tras proteólisis en tejido humano pierde 4 aminoácidos, generando PnPP-15. Su mecanismo de acción se basa en la activación dosis-dependiente de receptores  $\mu$ -opiáceos y receptores CB1 cannaboides, lo que explica los efectos analgésicos observados tras la inyección

intraplantar del péptido en los modelos animales de dolor neuropático diabético. Este péptido actúa sobre un receptor opiáceo, sin mostrar dependencia o tolerancia tras un uso prolongado. PnPP-15 se postula como un candidato prometedor para administrarse junto con la *pregabalina* como analgésico contra el dolor neuropático debido a su efecto sinérgico. Esta combinación es relevante ya que permitiría el uso de cantidades menores de *pregabalina*, reduciendo así sus efectos secundarios. El principal problema actual reside en la ruta de administración local-intraplantar, a diferencia de la *pregabalina* que se administra por vía oral. En futuros estudios será necesario explorar otras rutas de administración [47, 48].

**RAP-103** (all-D-TTNYT) es un péptido antagonista del receptor de múltiples quimiocinas, capaz de prevenir y revertir la hipersensibilidad asociada al dolor neuropático. Se ha estudiado su capacidad para aliviar el dolor y la inflamación en ratas con DPN. RAP-103 por sí solo no tiene efectos antinociceptivos, pero cuando se administra junto con morfina reduce en un 50% la dosis del opioide para alcanzar los mismos efectos. RAP-103 aumenta la sensibilidad del receptor  $\mu$ -opioide y reduce los niveles de las citoquinas y quimiocinas asociadas con el dolor crónico. De esta manera, RAP-103 podría mejorar el tratamiento con opioides para la DPN, permitiendo una dosis eficaz menor y disminuyendo la posible aparición de efectos secundarios como la adicción y la dependencia, que son una de las principales preocupaciones con este tipo de tratamientos [49].

Estos cuatro tratamientos descritos abordan el dolor neuropático a través de diferentes enfoques: modulación de la inflamación y liberación de quimiocinas, regulación de la actividad mitocondrial, y la interacción con receptores cannabinoides y opioides. Esta diversidad de mecanismos es un aspecto positivo ya que ofrece múltiples opciones terapéuticas para pacientes que no respondan a un tratamiento específico, aumentando así las probabilidades de encontrar un tratamiento efectivo para cada individuo.

#### 5.2.2.1.2. FASE CLÍNICA

En fase clínica solo se encuentra en fase de reclutamiento un estudio sobre el efecto de la **calcitonina** (CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRNTGSGTP) en la incidencia y gravedad del dolor neuropático tras una lesión medular [50].

En pacientes con lesiones recientes en la médula espinal, es común que presenten síntomas neuropáticos agudos severos, siendo estos resistentes a los analgésicos convencionales como los opioides, los antiinflamatorios no esteroideos e incluso fármacos con eficacia demostrada para el dolor neuropático. Estudios previos han demostrado mejoras significativas tras la administración de calcitonina derivada del salmón. Aunque el mecanismo exacto por el cual la calcitonina reduce el dolor aún no ha sido completamente elucidado en humanos, se han propuesto varios posibles mecanismos

de acción, incluida la modulación del sistema serotoninérgico y la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, así como el aumento de los niveles de betaendorfinas. Se trataría de un tratamiento con pocos efectos secundarios y de bajo coste, por lo que se esperan resultados positivos en los estudios de fase clínica que pretenden terminar en 2026 [50, 51].

### 5.2.2.2. TERAPIA PEPTÍDICA PARA EL PICOR

Las investigaciones actuales frente al prurito crónico se centran en el papel de los péptidos endógenos en el proceso de la señalización patológica del picor, pero todavía no en cómo se pueden emplear nuevos péptidos de manera terapéutica. Los resultados de la búsqueda obtenidos se describen en la tabla 7:

Búsqueda	Fase de desarrollo	Resultados	Seleccionados
<i>PubMed</i>	Preclínica	13	2*
<i>Clinical Trials</i>	Clínica	1	1

Tabla 7: Terapias peptídicas identificadas para el picor en *PubMed* y *Clinical Trials* (\*no son realmente terapias peptídicas)

#### 5.2.2.2.1. FASE PRECLÍNICA

Respecto a estos estudios preclínicos, destacan dos en los que se analizan tres péptidos: el péptido BAM8-22, el péptido natriurético tipo B y el péptido liberador de gastrina. Tal y como se mencionaba no son terapias peptídicas, pero resulta interesante mencionarlos, puesto que podrían ser la base de futuros desarrollo de péptidos mediante modificaciones estructurales.

**BAM8-22** (VGRPEWWMDYQKRYG) es un péptido sintético derivado de la médula adrenal bovina que actúa como un agonista del receptor MRGPRX1, que es un receptor acoplado a proteína G. Este péptido tiene la capacidad de activar el receptor MRGPRX1, lo que desencadena la entrada de  $Ca^{2+}$  en las células nerviosas, provocando sensaciones de dolor y picazón. Es por ello que la modulación de este receptor mediante potenciales inhibidores peptídicos o no podría ser una nueva línea de fármacos antipruriginosos [52].

**BNP** o péptido natriurético tipo B es un neuropéptido cíclico selectivo inductor del picor (SPKMQVQSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRH). Se demostró que es tanto necesario como suficiente para producir comportamientos de picor en ratones. Su papel directo en la mediación del picor, amplía su función más allá de su conocido papel en la regulación cardiovascular. Esto lo convierte en un objetivo potencial para el desarrollo de tratamientos contra el prurito [53].

Finalmente recalcar también la inmensa investigación alrededor del **péptido liberador de gastrina** (GRP) y su receptor, puesto que de la misma manera que en los casos anteriores, este péptido desencadena la sensación de picor y se está estudiando como posible diana para el tratamiento.

Teniendo en cuenta esto y aunque el enfoque principal de la investigación actual se centra en comprender el papel de los péptidos en la señalización patológica del picor, existe la posibilidad de desarrollar terapias peptídicas basadas en la estructura y acción de estos péptidos para modular su actividad y desarrollar tratamientos efectivos contra el picor.

#### 5.2.2.2.2. FASE CLÍNICA

En fase clínica se encuentra *Parentide* también conocido como **DD04107** (palmitol-EEMQRR). DD04107 es un péptido botulinomimético inhibidor de la neuroexocitosis que demostró una notable actividad antinociceptiva en fase preclínica en modelos animales de dolor crónico inflamatorio y neuropático. Este pequeño péptido impide la formación del complejo SNARE afectando las interacciones proteína-proteína requeridas. Como consecuencia, este péptido inhibe la neuroexocitosis regulada y liberación de neurotransmisores, como la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina desde las neuronas sensoriales. Así mismo, este péptido es capaz de inhibir el reclutamiento inflamatorio del canal iónico nociceptivo TRPV1 (receptor de potencial vanilloide tipo 1) [54].

Tras esta fase preclínica cuya administración subcutánea ofrecía una potente y duradera frente a la hiperalgesia (capacidad de reducir una respuesta exagerada al dolor) y la alodinia (capacidad de prevenir el dolor inducido por estímulos que normalmente no causan), este péptido se calificó como una nueva vía para el tratamiento del dolor crónico al ofrecer una alternativa más precisa y posiblemente con menos efectos adversos que los tratamientos botulínicos habituales [54].

El ensayo clínico IIA sobre *Parentide* para tratar el dolor neuropático inició en abril de 2017 y terminó de manera prematura por causas no detalladas. Sin embargo, en julio de 2022 se inició un nuevo ensayo clínico esta vez aplicado por vía tópica para tratar el prurito o urticaria. El ensayo clínico ha terminado, pero todavía no se conocen los resultados. *Parentide* es, por tanto, uno de los primeros péptidos dirigidos al tratamiento del picor y mostrando una ruta de administración alternativa [55].

Para finalizar y a modo de resumen, en la tabla 8 se muestran las características de todos los péptidos terapéuticos comentados como tratamiento de enfermedades tanto del SNC como del SNP:

Nombre	Enfermedad	Fase de desarrollo	Secuencia	Producción	Modificaciones	Ruta de administración	Modelos animales
<b>R8-AB(25-35)</b>	Alzheimer	preclínica	RRRRRRR-GSNKGAIIGLM	ND	amidación C-terminal	intranasal	ratones APP/PS1
<b>EDR</b>	Alzheimer	preclínica	EDR	síntesis	no	intraperitoneal/oral	ratas
<b>E22W (DE ALZN002)</b>	Alzheimer	clínica	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFA WDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA	síntesis	no	intradérmica, intravenosa	ensayos en pacientes
<b>GV1001</b>	Alzheimer	clínica	EARPALLTSRLRFIPK	ND	ND	subcutánea	ensayos en pacientes
<b>PDPEP1.3</b>	Parkinson	preclínica	DEEIERQLKALG	síntesis	no	inyección en la sustancia nigra	ratas
<b>AMYP53</b>	Parkinson	preclínica	KEGVLYVGHHTK	síntesis	no	intravenosa, intranasal	ratas
<b>YIADEDAER</b>	Parkinson	preclínica	YIADEDAER	síntesis	no	incubación con el péptido	<i>Danio rerio</i>
<b>ACI-7104.056</b>	Parkinson	clínica	ND	síntesis	ND	subcutánea	ensayos en pacientes
<b>UB-312</b>	Parkinson	clínica	ND	síntesis	ND	intramuscular	ensayos en pacientes
<b>P42</b>	Huntington	preclínica	AASSGVSTPGSAGHDIITEQPRS	síntesis	Conjugado con un CPP (YGRKKRRQRRR) en C-terminal	intranasal	ratones YAC128
<b>NT17</b>	Huntington	preclínica	MATLEKLMKAFESLKSF	síntesis	acetilación y fosforilación	no pruebas in vivo	no pruebas in vivo
<b>SP16</b>	Dolor	preclínica	Ac-VKFNKPFVFLNIeIQNTK	síntesis	acetilado en N-terminal	subcutánea	ratas <i>Sprague Dawley</i> y ratones C57BL/6J
<b>SS-20</b>	Dolor	preclínica	FrFK	síntesis	no	intraperitoneal	ratones BALB/c
<b>PNPP-15</b>	Dolor	preclínica	ND	síntesis	no	intraplantar	ratones diabéticos <i>Swiss</i>
<b>RAP-103</b>	Dolor	preclínica	all-D-TTNYT	síntesis	no	oral	ratas <i>Sprague-Dawley</i>
<b>CALCITONINA</b>	Dolor	clínica	CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYP RTNTGSGTP	síntesis	ND	subcutánea	ensayos en pacientes
<b>DD04107/ PARENTIDE</b>	Dolor/ Picor	preclínica	palmitoyl-EEMQRR	ND	Palmitolado en N-terminal	Subcutánea/tópica	ratas <i>Sprague-Dawley</i> y <i>Wistar</i> , ratones CD1 y C3H/He, y pacientes

Tabla 8: Resumen de las características de los diferentes péptidos comentados en el trabajo (ND: no determinado).

## 6. DISCUSIÓN

En este trabajo se ha realizado una revisión actualizada de la terapéutica basada en péptidos, ampliando los datos presentados en el estudio de *Barman et al.* y recopilando los últimos avances en su uso para tratar enfermedades del sistema nervioso. Es relevante considerar que, aunque las terapias peptídicas comenzaron a desarrollarse en los años 20 para tratar enfermedades metabólicas, su aplicación en enfermedades neurológicas es una innovación mucho más reciente [56].

En la primera parte del trabajo, centrada en la actualización de los datos de *Barman et al.*, los resultados obtenidos en los tres apartados (*FDA*, *EMA* y *Clinical Trials*) respaldan el continuo desarrollo de estas terapias. Las últimas aprobaciones de la *FDA* indican que la síntesis química es el método de producción predominante, superando a la tecnología recombinante por su mayor simplicidad y coste, ambas ventajas para las farmacéuticas en su producción industrial y comercialización. Un claro ejemplo es el *teriparatide*, cuya versión similar será sintética en lugar de recombinante. Además, la mayoría de los péptidos aprobados o en evaluación han sido modificados mediante la adición de grupos funcionales o por ciclación para aumentar su estabilidad, debido a la inherente inestabilidad de los péptidos. A pesar de ello, es de mencionar que, en ocasiones, los péptidos recombinantes pueden también alcanzar un gran éxito comercial y un buen retorno económico si la indicación clínica lo permite, como ha sido el caso del péptido *semaglutida* en su formulación *Ozempic*® y su variante de formulación *Wegori*® [57,58]. El primero dirigido al tratamiento de la diabetes tipo 2, y el segundo modificado para la obesidad, son un claro efecto de la tecnología recombinante. Este péptido se produce en levaduras presentado gran complejidad estructural al ser un péptido cíclico y modificado. A pesar de su elevado precio, su mercado tan elevado y su eficacia son la base de su éxito comercial. Por otro lado, aunque la administración subcutánea es la más común, existen tratamientos orales y tópicos en fases clínicas o de aprobación, lo que indica un esfuerzo por simplificar y mejorar la usabilidad de estas terapias.

En los avances en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, especialmente las neurodegenerativas, se observa un desarrollo creciente en terapias peptídicas, con un mayor progreso en enfermedades más prevalentes como el Alzheimer y el Parkinson, que ya cuentan con medicamentos de origen péptico en fase clínica. En el caso de enfermedades raras como el Huntington, el avance es más lento, impulsado principalmente por la designación de estas terapias como medicamentos huérfanos. Las tres patologías comentadas (Alzheimer, Parkinson y Huntington) comparten la característica de presentar acumulaciones de proteínas anómalas, por lo que muchos tratamientos peptídicos identificados se centran en prevenir esta agregación. Sin embargo, se están explorando diferentes enfoques para ofrecer diversas alternativas a los pacientes. También se están

desarrollando tratamientos con propiedades neuroprotectoras que podrían aplicarse a diversas enfermedades neurológicas. Es importante destacar el desarrollo de terapias administradas por vía intranasal como los péptidos R8-A $\beta$ (25-35), AmyP53 y P42, lo que podría resolver el problema de paso de la barrera hematoencefálica. Aunque actualmente los tratamientos en fase clínica se administran de manera intradérmica o intravenosa, la vía de administración intranasal es una estrategia emergente con prometedores ensayos preclínicos.

Finalmente, en el ámbito de las enfermedades del sistema nervioso periférico, el campo del tratamiento del dolor está notablemente más avanzado que el del prurito. Dado que estas enfermedades pueden tener múltiples causas, la investigación se centra en diversas dianas terapéuticas, ofreciendo una amplia variedad de opciones de tratamiento para los pacientes. Además, al no estar limitados por el requerimiento de atravesar la barrera hematoencefálica, los nuevos principios activos pueden alcanzar sus dianas terapéuticas por vías intravenosa, subcutáneas, o incluso tópica, lo que facilita su desarrollo. Aun así, el campo de los péptidos terapéuticos en dolor crónico se mantiene todavía poco explotado, como en el caso de la migraña. El empleo de variantes de la toxina botulínica o de anticuerpos frente a CGRP ha demostrado efectos analgésicos terapéuticos, siendo una indicación aprobada ya por la FDA [59]. En este sentido, y en línea con los efectos analgésicos de un botulino-mimético como es el péptido *Parentide*, sería razonable, desarrollar y evaluar este o nuevos péptidos terapéuticos dirigidos a romper PPis implicadas en la señalización del dolor en migraña.

En conclusión, los péptidos presentan un gran potencial terapéutico en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo el cáncer, enfermedades microbianas, metabólicas y neurológicas. La investigación sobre estas terapias ha experimentado un crecimiento significativo, siendo el avance de los últimos dos años comparable al logrado en los doce años anteriores. Aunque estamos apenas en los inicios del uso de péptidos para tratar enfermedades neurológicas, su evidente potencial ya ha sido demostrado. Sin embargo, aún existen limitaciones y desafíos que deben superarse para maximizar su eficacia y seguridad. A medida que la investigación y el desarrollo de estas terapias continúan avanzando, es crucial mejorar aspectos como la estabilidad y la administración de los péptidos, para lograr tratamientos más eficaces en la lucha contra diversas enfermedades.

## 7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Las conclusiones del presente trabajo son:

1. Se ha demostrado que la investigación sobre péptidos terapéuticos está en pleno crecimiento tras la actualización y ampliación de los datos de Barman et al., con avances recientes equiparables a los logrados en la década anterior.
2. Se han documentado las aprobaciones más recientes de la *FDA* y la *EMA*, así como los ensayos clínicos en curso, destacando las tendencias actuales en métodos de producción y modificaciones estructurales para mejorar la estabilidad de los péptidos.
3. La evaluación del desarrollo de péptidos para enfermedades del sistema nervioso ha revelado un progreso notable, especialmente en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas prevalentes como el Alzheimer y el Parkinson. En contraste, el avance en enfermedades raras como el Huntington ha sido más lento, aunque sigue siendo una línea de investigación crucial.
4. Se ha identificado el potencial de la administración intranasal para superar la barrera hematoencefálica, una innovación emergente que podría revolucionar el tratamiento de estas enfermedades cuando llegue a fases clínicas.
5. En el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico, se ha observado un avance mucho más significativo en el campo del dolor que en el del prurito. La diversidad de enfoques estudiados, acorde con la variedad de factores que causan estas condiciones, y las diferentes vías de administración en desarrollo, proporcionan una amplia variedad de terapias peptídicas.

Perspectivas futuras:

Sabiendo que se predice un gran crecimiento de este sector y teniendo en cuenta todos los avances recopilados tanto en preclínica como clínica, se vislumbra un futuro prometedor para las terapias peptídicas. La versatilidad de los péptidos permite su uso tanto de manera directa como con modificaciones mínimas para tratar enfermedades completamente distintas a aquellas para las cuales fueron originalmente diseñados. Esta flexibilidad, junto con los avances en su estabilidad, sugiere que estas terapias serán cada vez más efectivas en el tratamiento de diversas enfermedades, especialmente con innovaciones como la administración intranasal.

La llegada de nuevos péptidos a clínica y mercado en enfermedades del sistema nervioso central prevalentes, así como los primeros indicios en patologías y síntomas periféricos como el dolor, ofrecerá una base científica para abordar el tratamiento de otras patologías de este sistema con nuevos péptidos.

Este trabajo no solo ha actualizado y ampliado el conocimiento existente, sino que también ha identificado áreas clave para futuras investigaciones, como la mejora de la vía de administración de estos péptidos terapéuticos, y ha señalado el potencial transformador de las terapias peptídicas en la medicina moderna. Superar los desafíos actuales será crucial para maximizar su eficacia y seguridad, ofreciendo así nuevas oportunidades en el tratamiento de diversas enfermedades.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Forbes J, Krishnamurthy K. Biochemistry, Peptide. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562260/>
- [2] Wang, L., Wang, N., Zhang, W. *et al.* Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Sig Transduct Target Ther* 7, 48 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00904-4>
- [3] *Peptide Therapeutics Market Size, Share & Trends Analysis Report By Application (Cancer, Metabolic Disorders), By Type (Generic, Innovative), By Type of Manufacturer, By Route of Administration, By Synthesis Technology, By Region, And Segment Forecasts, 2024 - 2030.* (2023, November 29). <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/peptide-therapeutics-market>
- [4] De Luca, C., Lievore, G., Bozza, D., Buratti, A., Cavazzini, A., Ricci, A., Macis, M., Cabri, W., Felletti, S., & Catani, M. (2021). Downstream processing of therapeutic peptides by means of preparative liquid chromatography. *Molecules*, 26(15), 4688. <https://doi.org/10.3390/molecules26154688>
- [5] *Peptide modifications.* (s. f.). <https://www.bachem.com/peptides/peptide-modifications/>
- [6] Ayub, M., Mallamaci, A. (2023). An Introduction: Overview of Nervous System and Brain Disorders. In: Imran, A., Hussain, G. (eds) *The Role of Natural Antioxidants in Brain Disorders. Food Bioactive Ingredients.* Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-41188-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-031-41188-5_1)
- [7] *Overview of nervous system disorders.* (2021, July 28). Johns Hopkins Medicine. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/overview-of-nervous-system-disorders#:~:text=Disorders%20of%20the%20nervous%20system,-Disorders%20of%20the&text=Structural%20disorders%2C%20such%20as%20brain,%2C%20epilepsy%2C%20dizziness%2C%20and%20neuralgia>
- [8] Van Schependom, J., & D'haeseleer, M. (2023). Advances in Neurodegenerative Diseases. *Journal of clinical medicine*, 12(5), 1709. <https://doi.org/10.3390/jcm12051709>
- [9] Yadav, A., Pandey, D., Ashraf, G. M., & Rachana (2021). Peptide Based Therapy for Neurological Disorders. *Current protein & peptide science*, 22(9), 656–665. <https://doi.org/10.2174/1389203722666210920151810>
- [10] Peng, X., Liu, X., Kim, J. Y., Nguyen, A., Leal, J., & Ghosh, D. (2023). Brain-Penetrating Peptide Shuttles across the Blood-Brain Barrier and Extracellular-like Space. *Bioconjugate chemistry*, 34(12), 2319–2336. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.3c00446>
- [11] Gao, X., Xu, J., Yao, T., Liu, X., Zhang, H., & Zhan, C. (2022). Peptide-decorated nanocarriers penetrating the blood-brain barrier for imaging and therapy of brain diseases. *Advanced drug delivery reviews*, 187, 114362. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114362>
- [12] Alabsi, W., Eedara, B. B., Encinas-Basurto, D., Polt, R., & Mansour, H. M. (2022). Nose-to-Brain Delivery of Therapeutic Peptides as Nasal Aerosols. *Pharmaceutics*, 14(9), 1870. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091870>
- [13] Sánchez-Navarro, M., & Giralt, E. (2022). Peptide Shuttles for Blood-Brain Barrier Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 14(9), 1874. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091874>
- [14] Baazaoui, N., & Iqbal, K. (2022). Alzheimer's Disease: Challenges and a Therapeutic Opportunity to Treat It with a Neurotrophic Compound. *Biomolecules*, 12(10), 1409. <https://doi.org/10.3390/biom12101409>

- [15] Allen, S. G., Meade, R. M., White Stenner, L. L., & Mason, J. M. (2023). Peptide-based approaches to directly target alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Molecular neurodegeneration*, 18(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00675-8>
- [16] Marelli, C., & Maschat, F. (2016). The P42 peptide and Peptide-based therapies for Huntington's disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 11, 24. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0405-3>
- [17] Caron NS, Wright GEB, Hayden MR. (2020, June 11). Huntington Disease. In Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. (Eds.), *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>
- [18] *Enfermedad de Huntington*. (n.d.). <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/11993/enfermedad-de-huntington>
- [19] Murtazina, A., & Adameyko, I. (2023). The peripheral nervous system. *Development (Cambridge, England)*, 150(9), dev201164. <https://doi.org/10.1242/dev.201164>
- [20] Website, N. (2022, October 12). *Peripheral neuropathy*. nhs.uk. <https://www.nhs.uk/conditions/peripheral-neuropathy/>
- [21] *Pain*. (s. f.). National Institute Of Neurological Disorders And Stroke. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/pain>
- [22] Zimmer, Z., Fraser, K., Grol-Prokopczyk, H., & Zajacova, A. (2022). A global study of pain prevalence across 52 countries: examining the role of country-level contextual factors. *Pain*, 163(9), 1740–1750. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002557>
- [23] Goldberg, D. S., & McGee, S. J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC public health*, 11, 770. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-770>
- [24] Lopez-Castejon, G., & Brough, D. (2011). Understanding the mechanism of IL-1 $\beta$  secretion. *Cytokine & growth factor reviews*, 22(4), 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.10.001>
- [25] Tivoli, Y. A., & Rubenstein, R. M. (2009). Pruritus: an updated look at an old problem. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 2(7), 30–36.
- [26] Roh, Y. S., Choi, J., Sutaria, N., & Kwatra, S. G. (2022). Itch: Epidemiology, clinical presentation, and diagnostic workup. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 86(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.076>
- [27] Barman, P., Joshi, S., Sharma, S., Preet, S., Sharma, S., & Saini, A. (2023). Strategic Approaches to Improve Peptide Drugs as Next Generation Therapeutics. *International journal of peptide research and therapeutics*, 29(4), 61. <https://doi.org/10.1007/s10989-023-10524-3>
- [28] Cheng, Y. S., Chen, Z. T., Liao, T. Y., Lin, C., Shen, H. C., Wang, Y. H., Chang, C. W., Liu, R. S., Chen, R. P., & Tu, P. H. (2017). An intranasally delivered peptide drug ameliorates cognitive decline in Alzheimer transgenic mice. *EMBO molecular medicine*, 9(5), 703–715. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606666>
- [29] Khavinson, V., Linkova, N., Kozhevnikova, E., & Trofimova, S. (2020). EDR Peptide: Possible Mechanism of Gene Expression and Protein Synthesis Regulation Involved in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(1), 159. <https://doi.org/10.3390/molecules26010159>
- [30] *Product Pipeline – Alzamend Neuro*. (n.d.). <https://alzamend.com/pipeline/>

- [31] Park, H. H., Kwon, H. S., Lee, K. Y., Kim, Y. E., Son, J. W., Choi, N. Y., Han, M. H., Park, D. W., Kim, S., & Koh, S. H. (2024). GV1001 reduces neurodegeneration and prolongs lifespan in 3xTg-AD mouse model through anti-aging effects. *Aging*, *16*(3), 1983–2004. <https://doi.org/10.18632/aging.205489>
- [32] Koh, S. H., Kwon, H. S., Choi, S. H., Jeong, J. H., Na, H. R., Lee, C. N., Yang, Y., Lee, A. Y., Lee, J. H., Park, K. W., Han, H. J., Kim, B. C., Park, J. S., Lee, J. Y., Kim, S., & Lee, K. Y. (2021). Efficacy and safety of GV1001 in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Alzheimer's research & therapy*, *13*(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00803-w>
- [33] Park, H., Kwon, H. S., Lee, K. Y., Kim, Y. E., Son, J. W., Choi, N. Y., Lee, E. J., Han, M. H., Park, D. W., Kim, S., & Koh, S. H. (2024). GV1001 modulates neuroinflammation and improves memory and behavior through the activation of gonadotropin-releasing hormone receptors in a triple transgenic Alzheimer's disease mouse model. *Brain, behavior, and immunity*, *115*, 295–307. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.10.021>
- [34] *ClinicalTrials.gov*. (n.d.). <https://clinicaltrials.gov/search?intr=GV1001>
- [35] Nim, S., O'Hara, D. M., Corbi-Verge, C., Perez-Riba, A., Fujisawa, K., Kapadia, M., Chau, H., Albanese, F., Pawar, G., De Snoo, M. L., Ngana, S. G., Kim, J., El-Agnaf, O. M. A., Rennella, E., Kay, L. E., Kalia, S. K., Kalia, L. V., & Kim, P. M. (2023). Disrupting the  $\alpha$ -synuclein-ESCRT interaction with a peptide inhibitor mitigates neurodegeneration in preclinical models of Parkinson's disease. *Nature communications*, *14*(1), 2150. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37464-2>
- [36] Di Scala, C., Armstrong, N., Chahinian, H., Chabrière, E., Fantini, J., & Yahi, N. (2022). AmyP53, a Therapeutic Peptide Candidate for the Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Disease: Safety, Stability, Pharmacokinetics Parameters and Nose-to Brain Delivery. *International journal of molecular sciences*, *23*(21), 13383. <https://doi.org/10.3390/ijms232113383>
- [37] Ren, Q., Jiang, X., Zhang, S., Gao, X., Paudel, Y. N., Zhang, P., Wang, R., Liu, K., & Jin, M. (2022). Neuroprotective effect of YIAEDAER peptide against Parkinson's disease like pathology in zebrafish. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, *147*, 112629. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112629>
- [38] *ACI-7104.056 | ALZFORUM*. (2015, March 31). <https://www.alzforum.org/therapeutics/aci-7104056>
- [39] Volc, D., Poewe, W., Kutzelnigg, A., Lührs, P., Thun-Hohenstein, C., Schneeberger, A., Galabova, G., Majbour, N., Vaikath, N., El-Agnaf, O., Winter, D., Mihailovska, E., Mairhofer, A., Schwenke, C., Staffler, G., & Medori, R. (2020). Safety and immunogenicity of the  $\alpha$ -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial. *The Lancet. Neurology*, *19*(7), 591–600. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30136-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30136-8)
- [40] Volc, D., Poewe, W., Kutzelnigg, A., Lührs, P., Thun-Hohenstein, C., Schneeberger, A., Galabova, G., Majbour, N., Vaikath, N., El-Agnaf, O., Winter, D., Mihailovska, E., Mairhofer, A., Schwenke, C., Staffler, G., & Medori, R. (2020). Safety and immunogenicity of the  $\alpha$ -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial. *Lancet Neurology*, *19*(7), 591-600. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30136-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30136-8)
- [41] *AC Immune Progress Update on Phase 2 Active Immunotherapy Clinical Pipeline for Alzheimer's and Parkinson's diseases | AC Immune SA*. (n.d.). AC Immune SA. <https://ir.acimmune.com/news-releases/news-release-details/ac-immune-progress-update-phase-2-active-immunotherapy-clinical>
- [42] *UB-312 | ALZFORUM*. (2022, 9 abril). <https://www.alzforum.org/therapeutics/ub-312>

- [43] Yu, H. J., Thijssen, E., van Brummelen, E., van der Plas, J. L., Radanovic, I., Moerland, M., Hsieh, E., Groeneveld, G. J., & Dodart, J. C. (2022). A Randomized First-in-Human Study With UB-312, a UBITH®  $\alpha$ -Synuclein Peptide Vaccine. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 37(7), 1416–1424. <https://doi.org/10.1002/mds.29016>
- [44] Stonebraker, A. R., Hankin, R., Kapp, K. L., Li, P., Valentine, S. J., & Legleiter, J. (2023). Charge within Nt17 peptides modulates huntingtin aggregation and initial lipid binding events. *Biophysical chemistry*, 303, 107123. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2023.107123>
- [45] Boyle, K. A., Polgar, E., Gutierrez-Mecinas, M., Dickie, A. C., Cooper, A. H., Bell, A. M., Jumolea, E., Casas-Benito, A., Watanabe, M., Hughes, D. I., Weir, G. A., Riddell, J. S., & Todd, A. J. (2023). Neuropeptide Y-expressing dorsal horn inhibitory interneurons gate spinal pain and itch signalling. *eLife*, 12, RP86633. <https://doi.org/10.7554/eLife.86633>
- [46] Ding, X., Robinson, M., Li, R., Aldhowayan, H., Geetha, T., & Babu, J. R. (2021). Mitochondrial dysfunction and beneficial effects of mitochondria-targeted small peptide SS-31 in Diabetes Mellitus and Alzheimer's disease. *Pharmacological Research*, 171, 105783. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105783>
- [47] Mariano, X. M., de Assis Ferreira, L. C., Almeida-Leite, C. M., de Castro Junior, C. J., & de Lima, M. E. (2023). PnPP-15, a Synthetic Peptide Derived from a Toxin from *Phoneutria nigriventer* Spider Venom, Alleviates Diabetic Neuropathic Pain and Acts Synergistically with Pregabalin in Mice. *Toxins*, 15(9), 560. <https://doi.org/10.3390/toxins15090560>
- [48] Anaesthesia of sheep, goats, and other herbivores. (2014). In *Elsevier eBooks* (pp. 345–383). <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-2793-2.00013-x>
- [49] Ruff, M. R., Inan, S., Shi, X. Q., Meissler, J. J., Adler, M. W., Eisenstein, T. K., & Zhang, J. (2022). Potentiation of morphine antinociception and inhibition of diabetic neuropathic pain by the multi-chemokine receptor antagonist peptide RAP-103. *Life sciences*, 306, 120788. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120788>
- [50] *ClinicalTrials.gov*. (n.d.-b). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05805683?cond=Neuropathic%20Pain&intr=Peptide&rank=2>
- [51] Humble S. R. (2011). Calcitonin for acute neuropathic pain associated with spinal cord injury. *Anaesthesia and intensive care*, 39(4), 682–686. <https://doi.org/10.1177/0310057X1103900425>
- [52] Hu, J., Wang, L., Yang, H., Meng, Y., Tao, M., Wu, Y., & Cao, Z. (2023). Key domains and residues of the receptor MRGPRX1 recognizing the peptide ligand BAM8-22. *Peptides*, 161, 170927. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2022.170927>
- [53] Meng, J., Chen, W., & Wang, J. (2020). Interventions in the B-type natriuretic peptide signalling pathway as a means of controlling chronic itch. *British journal of pharmacology*, 177(5), 1025–1040. <https://doi.org/10.1111/bph.14952>
- [54] Ponsati, B., Carreño, C., Curto-Reyes, V., Valenzuela, B., Duarte, M. J., Van den Nest, W., Cauli, O., Beltran, B., Fernandez, J., Borsini, F., Caprioli, A., Di Serio, S., Veretchy, M., Baamonde, A., Menendez, L., Barros, F., de la Pena, P., Borges, R., Felipe, V., Planells-Cases, R., ... Ferrer-Montiel, A. (2012). An inhibitor of neuronal exocytosis (DD04107) displays long-lasting in vivo activity against chronic inflammatory and neuropathic pain. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 341(3), 634–645. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.190678>
- [55] *Clinical trials register*. (s. f.). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=parentide>

- [56] Yeo, X. Y., Cunliffe, G., Ho, R. C., Lee, S. S., & Jung, S. (2022). Potentials of Neuropeptides as Therapeutic Agents for Neurological Diseases. *Biomedicines*, *10*(2), 343. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020343>
- [57] Ryan, D. H., Lingvay, I., Deanfield, J., Kahn, S. E., Barros, E., Burguera, B., Colhoun, H. M., Cercato, C., Dicker, D., Horn, D. B., Hovingh, G. K., Jeppesen, O. K., Kokkinos, A., Lincoff, A. M., Meyhöfer, S. M., Oral, T. K., Plutzky, J., Van Beek, A. P., Wilding, J. P. H., & Kushner, R. F. (2024). Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02996-7>
- [58] Wilding, J. P., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., & Kushner, R. F. (2021). Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal Of Medicine/The New England Journal Of Medicine*, *384*(11), 989-1002. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2032183>
- [59] Pallapothu, M. R., Quintana Mariñez, M. G., Chakker, M., Ravi, N., Ramaraju, R., Vats, A., Nair, A. R., Bandhu, A. K., Koirala, D., & Mohammed, L. (2023). Long-Term Management of Migraine With OnabotulinumtoxinA (Botox) vs Calcitonin Gene-Related Peptide Antibodies (Anti-CGRP). *Cureus*, *15*(10), e46696. <https://doi.org/10.7759/cureus.46696>

