

REIVINDICACIONES

- 1.** Un péptido mutante SPINK2 el cual comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 30 (Figura 42) e inhibe la actividad de proteasa de HTRA1 humana, en donde el péptido comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en cualquiera de las SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 y 23 a 29 (Figuras 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33 y 35 a 41).
- 2.** El péptido de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende una secuencia de aminoácidos, en donde uno a tres aminoácidos están unidos al lado amino terminal de la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 30 (Figura 42) por medio de un enlace peptídico.
- 3.** El péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, el cual comprende una secuencia de aminoácidos, en donde uno o dos aminoácidos están unidos al lado de carboxilo terminal de la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 30 (Figura 42) por medio de un enlace peptídico.
- 4.** El péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el cual tiene una estructura tridimensional caracterizada por tener tres uniones de disulfuro y que comprende una estructura de bucle, hélice α y hoja β .
- 5.** Un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos comprendida en el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 6.** Un vector que comprende el polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 5.
- 7.** Una célula que comprende el polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 5 o el vector de acuerdo con la reivindicación 6 o que produce el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

- 8.** Un método para producir un péptido mutante SPINK2 el cual inhibe la actividad de proteasa de HTRA1, que comprende los siguientes pasos (i) y (ii):

 - (i) cultivar la célula de acuerdo con la reivindicación 7; y
 - (ii) recuperar el péptido mutante SPINK2 del cultivo.
- 9.** Un péptido mutante SPINK2 obtenido por el método de acuerdo con la reivindicación 8.
- 10.** Un conjugado que comprende el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 9 vinculado a una porción adicional.
- 11.** El conjugado de acuerdo con la reivindicación 10, el cual es un polipéptido.
- 12.** Un anticuerpo el cual se une al péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 9, o un fragmento funcional del mismo.
- 13.** Una composición que comprende el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 9, el polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 5, el vector de acuerdo con la reivindicación 6, la célula de acuerdo con la reivindicación 7, el conjugado de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, y/o el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de acuerdo con la reivindicación 12.
- 14.** Una composición farmacéutica que comprende el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 9 y/o el conjugado de acuerdo con la reivindicación 10 u 11.
- 15.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, la cual es para el tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con HTRA1.
- 16.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad relacionada con HTRA1 es una o dos o más enfermedades seleccionadas del grupo que consiste de degeneración macular húmeda relacionada con la edad, degeneración macular seca relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía diabética,

retinopatía de precocidad, vasculopatía coroidea polipoide, artritis reumatoide, y osteoartritis.

- 17.** La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, la cual comprende uno o dos o más medicamentos adicionales.
- 18.** La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, la cual es usada en combinación con uno o dos o más medicamentos adicionales.
- 19.** La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, la cual es un agente de protección retinal.
- 20.** Un método para identificar un fármaco terapéutico o un fármaco profiláctico para degeneración macular relacionada con la edad, que comprende los siguientes pasos 1 a 3:
[paso 1] incubar una proteasa HTRA1 y un sustrato en la presencia y ausencia de una sustancia de prueba;
[paso 2] detectar la actividad de proteasa HTRA1 en la presencia y ausencia de la sustancia de prueba; y
[paso 3] determinar que la sustancia de prueba es positiva cuando la actividad de proteasa HTRA1 en la presencia de la sustancia de prueba es menor a la actividad de proteasa HTRA1 en la ausencia de la sustancia de prueba.
- 21.** Un método para identificar un agente de protección retinal, que comprende los siguientes pasos 1 a 3:
[paso 1] incubar proteasa HTRA1 y una sustancia en la presencia y ausencia de una sustancia de prueba;
[paso 2] detectar actividad de proteasa HTRA1 en la presencia y ausencia de la sustancia de prueba; y
[paso 3] determinar que la sustancia de prueba es positiva cuando la actividad de proteasa HTRA1 en la presencia de la sustancia de prueba es menor a la actividad de proteasa HTRA1 en la ausencia de la sustancia de prueba.

- 22.** Un método para preparar un modelo de daño retinal en ratón, que comprende el paso de alimentar un ratón con una dieta alta en grasas que contiene hidroquinona por 3 a 6 meses, en donde las células epiteliales de pigmento retinal del ratón modelo son hipertrofiadas en comparación con las células epiteliales de pigmento retinal de un ratón normal.
- 23.** Un modelo de daño retinal en ratón preparado por el método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el modelo de daño retinal en ratón tiene células epiteliales de pigmento retinal hipertrofiadas en comparación con un ratón normal.
- 24.** Un método para identificar una droga terapéutica o una droga profiláctica para degeneración macular relacionada con la edad, o un agente de protección retinal, que comprende los siguientes pasos (i) y (ii):
(i) medir la hipertrofia de las células epiteliales de pigmento retinal en el ratón de acuerdo con la reivindicación 23 con y sin la administración de una sustancia de prueba; y
(ii) determinar que la sustancia de prueba es positiva cuando la hipertrofia de las células epiteliales de pigmento retinal con la administración de la sustancia de prueba es suprimida en comparación con la hipertrofia de células epiteliales de pigmento retinal sin la administración de la misma.
- 25.** El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la medición en el paso (i) es la medición de un área promedio de las células epiteliales de pigmento retinal o el número de células epiteliales de pigmento retinal hipertrofiadas.
- 26.** La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, la cual es para el tratamiento o prevención de degeneración macular seca relacionada con la edad.
- 27.** La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, la cual es para el tratamiento o prevención de degeneración macular húmeda relacionada con la edad.