

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un sujeto que comprende administrar al sujeto un agonista del receptor de melanocortina-4 (MC4R), en el que la enfermedad, el trastorno o la afección están relacionados con un gen agonizable de la vía MC4R seleccionado de ARL6, RAI1, SRC1, BBS19, BBS21, CEP290, IFT74, LZTFL1, MKS1, TRIM32, WDPCP, RPS6KA3, HTR2C, KSR2, PROK2, RAB23, MRAP2, AFF4, ADCY3, TUB, OTP, GPR101, TBX3, ACBD7, AGRP, CADM1, CADM2, CARTPT, CCDC28B, CCK, CNR1, CREBBP, CREBRF, CUL4B, DYRK1B, ENPP1, EP300, FMR1, FTO, GHRL, GIPR, GLP1R, INPP5E, INS, INSIG2, IRS1, IRS4, KCTD15, KIDINS220, MCHR1, MSRA, NDN, NEGR1, NLGN2, NPY, NR0B2, NTRK2, PCNT, PCSK2, PHF6, PMCH, PPARG, PYY, SDC3, SEC16B, SLC6A14, SNRPN, THRB, TMEM18, TMEM67, TRAPPC9, UCP1, UCP3, VPS13B, NRP1, NRP2, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, DNMT3A, RRGRIPI1L, ISL1, TRPC5, PHIP y MeCP2.
2. El método de la Reivindicación 1, en el que la enfermedad, trastorno o condición se caracteriza por una mutación (p. ej., una mutación de sustitución, una mutación de delección o un polimorfismo) en el gen agonizable de la vía MC4R.
3. El método de la Reivindicación 2, en el que el sujeto es homocigoto o heterocigoto para la mutación en el gen agonizable de la vía MC4R.
4. El método de la Reivindicación 2, en el que el sujeto es o se identifica como un portador heterocigoto de la(s) mutación(es), p. ej., teniendo un alelo funcional y un alelo no funcional del gen agonizable de la vía MC4R.
5. El método de la Reivindicación 2, en el que el sujeto es o se identifica como un portador heterocigoto compuesto de la(s) mutación(es), p. ej., teniendo dos alelos no funcionales distintos, p. ej., teniendo el gen agonizable de la vía MC4R.

6. El método de la Reivindicación 2, en el que el sujeto es o se identifica como un portador homocigoto de la(s) mutación(es), p. ej., teniendo un genotipo homocigoto nulo del gen agonizable de la vía MC4R.
- 5 7. El método de la Reivindicación 1, en el que el gen agonizable de la vía MC4R se selecciona de RAI1 y SRC.
8. El método de la Reivindicación 7, en el que el gen agonizable de la vía MC4R es RAI1.
- 10 9. El método de la Reivindicación 7, en el que el gen agonizable de la vía MC4R es SRC.
10. El método de la Reivindicación 1, en el que la enfermedad, el trastorno o la
15 afección se caracteriza por una pluralidad de mutaciones (p. ej., al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mutaciones) en el gen agonizable de la vía MC4R.
11. El método de la Reivindicación 10, en el que la pluralidad de genes agonizables de la vía MC4R comprende RAI1 y SRC.
- 20 12. El método de la Reivindicación 10, en el que la pluralidad de genes agonizables de la vía MC4R comprende además SHH2.
13. El método de la Reivindicación 1, en el que la enfermedad, el trastorno o la
25 afección se caracteriza por la modulación (p. ej., la regulación ascendente o la regulación descendente) del gen agonizable de la vía MC4R.
14. El método de la Reivindicación 1, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección comprende el síndrome de Bardet-Biedl, el síndrome de Alstrom, el síndrome de
30 Prader Willi, la obesidad hipotalámica o el síndrome de Smith-Magenis.
15. El método de la Reivindicación 1, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección comprende el síndrome de Bardet-Biedl.

16. El método de la Reivindicación 1, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección comprende el síndrome de Alstrom.

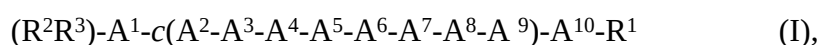
17. El método de la Reivindicación 1, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección comprende el síndrome de Prader Willi.

18. El método de la Reivindicación 1, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección comprende el síndrome de Smith-Magenis.

19. El método de la Reivindicación 1, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección comprende la obesidad hipotalámica.

20. El método de la Reivindicación 1, en el que un síntoma de la enfermedad, el trastorno o la afección comprende obesidad o hiperfagia.

21. 2. El método de la Reivindicación 1, en el que el agonista de MC4R tiene la estructura de la fórmula (I):



en donde:

A^1 es Acc, $HN-(CH_2)_m-C(O)$, aminoácido L o D, o está suprimido;

A^2 es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp o Glu;

A^3 es Gly, Ala, β -Ala, Gaba, Aib, aminoácido D o está suprimido;

A^4 es His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi o $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe$;

A^5 es D-Phe, Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D- $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)Phe$ o

D-(Et)Tyr;

A^6 es Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn o $HN-CH((CH_2)_n-N(R^4R^5))-C(O)$;

A^7 es Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-2-Nal, D-Bal o D-Bip;

A^8 es Gly, D-Ala, Acc, Ala, 13-Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha, $HN-(CH_2)_5-C(O)$ o está suprimido;

A^9 es Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn o Lys;

A^{10} es Acc, $HN-(CH_2)_l-C(O)$, aminoácido L o D, o está suprimido;

R^1 es OH o NH_2 ;

5 cada uno de R² y R³ es, independientemente para cada ocurrencia, seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₃₀), heteroalquilo(C₁-C₃₀), acilo(C₁-C₃₀), alquenilo(C₂-C₃₀), alquinilo(C₂-C₃₀), arilalquilo(C₁-C₃₀), arilacilo(C₁-C₃₀), alquilo(C₁-C₃₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₃₀) sustituido, acilo(C₁-C₃₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₃₀) sustituido, alquinilo(C₂-C₃₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₃₀) sustituido y arilacilo(C₁-C₃₀) sustituido.

10 cada uno de R⁴ y R⁵ es, independientemente para cada ocurrencia, H, alquilo(C₁-C₄₀), heteroalquilo(C₁-C₄₀), acilo(C₁-C₄₀), alquenilo(C₂-C₄₀), alquinilo(C₂-C₄₀), arilalquilo(C₁-C₄₀), arilacilo(C₁-C₄₀), alquilo(C₁-C₄₀) sustituido, heteroalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, acilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquenilo(C₂-C₄₀) sustituido, alquinilo(C₂-C₄₀) sustituido, arilalquilo(C₁-C₄₀) sustituido, arilacilo(C₁-C₄₀) sustituido, alquilsulfonilo(C₁-C₄₀) o C(NH) NH₂;

m es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

n es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4 o 5;

15 s es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

t es, independientemente para cada ocurrencia, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

20 X', X², X³, X⁴ y X⁸ son cada uno, independientemente para cada ocurrencia, H, F, Cl, Br, I, alquilo(C₁₋₁₀), alquilo(C₁₋₁₀) sustituido, alquenilo(C₂₋₁₀), alquenilo(C₂₋₁₀) sustituido, alquinilo(C₂₋₁₀), alquinilo(C₂₋₁₀) sustituido, arilo, arilo sustituido, OH, NH₂, NO₂ o CN.

22. El método de la Reivindicación 21, en el que A¹ se selecciona de Lys, D-Lys, Arg y D-Arg.

25 23. El método de la Reivindicación 21, en el que A² y A⁹ se seleccionan cada uno de forma independiente de Cys, hCys y Pen.

24. El método de la Reivindicación 21, en el que A³ se selecciona de Ala o D-Ala.

30 25. El método de la Reivindicación 21, en el que A⁴ se selecciona de His y D-His.

26. El método de cualquiera de las modalidades 21-25, en el que A⁵ se selecciona de Phe, D-Phe, D-1-Nal y D-2-Nal.

27. El método de la Reivindicación 21, en el que A⁶ es Arg.
28. El método de la Reivindicación 21, en el que A⁷ es Trp.
- 5 29. El método de la Reivindicación 21, en el que A⁸ y/o A¹⁰ esta suprimido.
30. El método de la Reivindicación 21, en el que R¹ es NH₂.
- 10 31. El método de la Reivindicación 21, en el que uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno y el otro de R² y R³ es independiente acilo(C₁-C₃₀) (p. ej., acetilo).
32. El método de la Reivindicación 1, en el que el agonista de MC4R es Ac-Arg-
15 c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ (SEQ ID NO: 140).
33. El método de la Reivindicación 1, en el que el agonista de MC4R se formula como una composición farmacéutica.
- 20 34. El método de la Reivindicación 33, en el que la composición farmacéutica comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.
35. El método de la Reivindicación 33, en el que la composición farmacéutica comprende un polietilenglicol (p. ej., un polietilenglicol modificado, p. ej., mPEG-DSPE,
25 p. ej., mPEG-2000-DSPE).
36. El método de la Reivindicación 1, que comprende administrar el agonista de MC4R en una dosis unitaria adecuada para inyección, p. ej., inyección subcutánea, al sujeto.
- 30 37. El método de la Reivindicación 36, en el que la forma de dosificación unitaria está dispuesta dentro de un dispositivo de administración, p. ej., una jeringa (p. ej., una jeringa precargada), un dispositivo implantable, un dispositivo de inyección hipodérmica sin

aguja, una bomba de infusión (p. ej., bomba de infusión implantable) o un sistema de administración osmótica.

38. El método de la Reivindicación 37, en el que el agonista de MC4R se administra
5 por vía subcutánea, p. ej., por inyección subcutánea.

39. El método de la Reivindicación 1, en el que el sujeto es obeso, p. ej., gravemente obeso.

10 40. El método de la Reivindicación 1, en el que el sujeto es hiperfágico.

41. El método de la Reivindicación 1, en el que el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m² (p. ej., ≥ 36 , 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 kg/m² o superior) antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el
15 momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

42. El método de la Reivindicación 1, en el que el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 40 kg/m² (p. ej., ≥ 41 , 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 kg/m² o superior) antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el
20 momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

43. El método de la Reivindicación 1, en el que el sujeto ha fallado en una o más
25 terapias anteriores, p. ej., ejercicio, dieta o terapias conductuales, antes de la administración del agonista de MC4R, p. ej., en el momento en que se prescribe el agonista de MC4R, o en el momento de la primera administración.

44. El método de la Reivindicación 1, en el que el sujeto tiene un peso corporal menor
30 después de la administración del agonista de MC4R que antes de la administración del agonista de MC4R.