

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido FGF-21 modificado caracterizado porque comprende un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 1-7, excepto porque
5 tal secuencia de aminoácidos comprende:

(i) una supresión interna de 5 a 19 aminoácidos contiguos, en donde tal supresión interna está dentro de una región correspondiente a los aminoácidos 116 a 134 de la SEQ ID NO:1, en donde tal supresión interna se reemplaza por un
10 péptido de reemplazo que tiene una longitud de 0 a 12 aminoácidos; y

(ii) 9 o menos sustituciones, supresiones y/o inserciones de aminoácidos adicionales.

2. El polipéptido FGF-21 modificado de
15 conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

(i) la secuencia de aminoácidos comprende al menos un aminoácido codificado de manera no natural;

(ii) la secuencia de aminoácidos comprende al menos un aminoácido codificado de manera no natural en una posición
20 correspondiente al aminoácido 72, 77, 86, 87, 91, 108, 110, 126, 131 o 146 de la SEQ ID NO: 1;

(iii) la secuencia de aminoácidos comprende al menos un aminoácido codificado de manera no natural en una posición correspondiente al aminoácido 77, 91, 108 o 131 en
25 la SEQ ID NO: 1; o

(iv) la secuencia de aminoácidos comprende al menos un aminoácido codificado de manera no natural en una posición correspondiente al aminoácido 108 en la SEQ ID NO: 1;

y, opcionalmente, el aminoácido codificado de
5 manera no natural comprende un derivado de fenilalanina o para-acetil-L-fenilalanina.

3. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque:

10 (i) la secuencia de aminoácidos comprende 7 o menos sustituciones, supresiones y/o inserciones de aminoácidos adicionales;

(ii) la secuencia de aminoácidos comprende 5 o menos sustituciones, supresiones y/o inserciones de
15 aminoácidos adicionales;

(iii) la secuencia de aminoácidos comprende 2 o menos sustituciones, supresiones y/o inserciones de aminoácidos adicionales; o

(iv) la secuencia de aminoácidos comprende una
20 sustitución, una supresión y/o una inserción de aminoácidos adicional;

y, opcionalmente, la secuencia de aminoácidos comprende una sustitución o una supresión del aminoácido correspondiente al aminoácido G170 de la SEQ ID NO: 1, o
25 comprende una sustitución de ácido glutámico para glicina en

la posición correspondiente al aminoácido 170 de la SEQ ID NO: 1.

4. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque:

(i) la secuencia de aminoácidos comprende una supresión interna de 6 a 14 aminoácidos;

(ii) la secuencia de aminoácidos comprende una supresión interna de 8 a 14 aminoácidos;

10 (iii) la secuencia de aminoácidos comprende una supresión interna de 6 a 13 aminoácidos;

(iv) la secuencia de aminoácidos comprende una supresión interna de 12 aminoácidos;

15 (v) la secuencia de aminoácidos comprende una supresión interna de 13 aminoácidos;

(vi) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 116 al aminoácido 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 o 134 de la SEQ ID NO:1;

20 (vii) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 117 al aminoácido 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 o 134 de la SEQ ID NO:1;

25 (viii) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 118 al

aminoácido 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 o 134 de la SEQ ID NO:1;

(ix) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 119 al aminoácido 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 o 134 de la SEQ ID NO: 1;

(x) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 120 al aminoácido 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 o 134 de la SEQ ID NO:1;

(xi) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 121 al aminoácido 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 o 134 de la SEQ ID NO:1;

(xii) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 122 al aminoácido 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 o 134 de la SEQ ID NO:1;

(xiii) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 123 al aminoácido 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 o 134 de la SEQ ID NO:1;

(xiv) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 124 al aminoácido 128, 129, 130, 131, 132, 133 o 134 de la SEQ ID

NO:1;

(xv) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 125 al aminoácido 129, 130, 131, 132, 133 o 134 de la SEQ ID NO:1;

5 (xvi) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 126 al aminoácido 130, 131, 132, 133 o 134 de la SEQ ID NO:1;

(xvii) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 127 al
10 aminoácido 131, 132, 133 o 134 de la SEQ ID NO:1;

(xviii) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 128 al aminoácido 132, 133 o 134 de la SEQ ID NO:1;

(xix) tal supresión interna está dentro de o
15 consiste en una región correspondiente al aminoácido 129 al aminoácido 133 o 134 de la SEQ ID NO:1;

(xx) tal supresión interna está dentro de o consiste en una región correspondiente al aminoácido 130 al aminoácido 134 de la SEQ ID NO:1;

20 (xxi) tal supresión interna está dentro de una región correspondiente a los aminoácidos 119-130 de la SEQ ID NO:1; o

(xxii) tal supresión interna comprende o consiste en una región correspondiente a los aminoácidos 119-130 de la
25 SEQ ID NO:1.

5. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque:

(i) tal péptido de reemplazo tiene una longitud de
5 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 aminoácidos;

(ii) tal péptido de reemplazo tiene una longitud de 2-5 aminoácidos; o

(iii) tal péptido de reemplazo tiene una longitud de 3 aminoácidos.

10 6. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque:

(i) el péptido de reemplazo comprende residuos de serina, histidina y/o glicina;

15 (ii) el péptido de reemplazo comprende residuos de serina y/o glicina

(iii) el péptido de reemplazo tiene la secuencia G, GG, SG, GSG, GGH o SGG;

20 (IV) el péptido de reemplazo tiene la secuencia GSG;

(v) la supresión interna está dentro de la región correspondiente a aminoácidos 119-130 de la DEQ ID NO: 1, y tal péptido de reemplazo tiene la secuencia GSG; o

25 (vi) la supresión interna comprende la región correspondiente a aminoácidos 119-130 de la SEQ ID NO: 1 y el

péptido de reemplazo tiene la secuencia GSG.

7. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque:

5 (i) la secuencia de aminoácidos tiene al menos 95% idéntica con el polipéptido de la SEQ ID NO: 202 con o sin la metionina N-terminal;

 (ii) la secuencia de aminoácidos tiene al menos 97% idéntica con el polipéptido de la SEQ ID NO: 202 con o sin la
10 metionina N-terminal;

 (iii) la secuencia de aminoácidos tiene al menos 98% idéntica con el polipéptido de la SEQ ID NO: 202 con o sin la metionina N-terminal;

 (iv) la secuencia de aminoácidos tiene al menos 99% idéntica con el polipéptido de la SEQ ID NO: 202 con o sin la
15 metionina N-terminal;

 (v) la secuencia de aminoácidos comprende o consiste en el polipéptido de la SEQ ID NO: 202 con o sin la metionina N-terminal;

20 (vi) la secuencia de aminoácidos tiene al menos 95% idéntica con el polipéptido de la SEQ ID NO: 102 con o sin la metionina N-terminal;

 (vii) la secuencia de aminoácidos tiene al menos 97% idéntica con el polipéptido de la SEQ ID NO: 102 con o
25 sin la metionina N-terminal;

(viii) la secuencia de aminoácidos tiene al menos 98% idéntica con el polipéptido de la SEQ ID NO: 102 con o sin la metionina N-terminal;

(ix) la secuencia de aminoácidos tiene al menos 99% idéntica con el polipéptido de la SEQ ID NO: 102 con o sin la metionina N-terminal; o

(x) la secuencia de aminoácidos comprende o consiste en el polipéptido de la SEQ ID NO: 102 con o sin la metionina N-terminal.

10 8. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque:

(i) el polipéptido FGF-21 modificado también comprende un componente de fusión;

15 (ii) el polipéptido FGF-21 modificado también comprende un componente de fusión y un péptido de conexión que tiene una longitud de 0-50 aminoácidos entre la secuencia de aminoácidos y el componente de fusión; o

(iii) el polipéptido FGF-21 modificado también comprende un componente de fusión y un péptido de conexión entre la secuencia de aminoácidos y el componente de fusión, y tal péptido de conexión tiene una longitud de 2 a 50 aminoácidos o comprende o consiste en un péptido de conexión que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO:74-100, 301 y 350-383.

20

25

9. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el péptido de conexión comprende o consiste de la secuencia de aminoácido GGGGSGGGSGGGGS de la SEQ ID NO: 360).

5 10. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-9, caracterizado porque:

(i) el acompañante de fusión se selecciona de una albúmina de suero, un dominio Fc, una región constante de
10 inmunoglobulina, un polipéptido no estructurado, una adnectina, o un fragmento de cualquiera de los anteriores;

(ii) el acompañante de fusión comprende o consiste de un dominio Fc o fragmento del mismo;

(iii) el acompañante de fusión comprende o consiste
15 de un dominio Fc que tiene una secuencia de aminoácido de al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% idéntica a una secuencia de aminoácido seleccionada de la SEQ ID NOs: 302 y 323-335, un fragmento del mismo, o comprende un fragmento Fc seleccionado de la SEQ ID NOs: 303-309;

20 (iv) el acompañante de fusión comprende o consiste de un dominio Fc que tiene una secuencia de aminoácido de al menos 95% idéntica a una secuencia de aminoácido seleccionada de la SEQ ID NOs: 302 y 323-335, o un fragmento de la misma.

11. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad
25 con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, caracterizado

porque:

(i) el acompañante de fusión comprende o consiste de un dominio Fc que tiene una secuencia de al menos 90% idéntica a la SEQ ID NOs: 302.

5 (ii) el acompañante de fusión comprende o consiste de un dominio Fc que tiene una secuencia de aminoácido al menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 302; o

(iii) el acompañante de fusión comprende o consiste de un dominio Fc que tiene la secuencia de aminoácido de la
10 SEQ ID NO: 302.

12. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-11, caracterizado porque tal polipéptido FGF-21 modificado comprende o consiste de un polipéptido al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100%
15 idéntico a un polipéptido seleccionado de la SEQ ID NOs: 475-487.

13. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-12, caracterizado porque:

20 (i) el polipéptido FGF-21 modificado comprende o consiste de un polipéptido al menos 90% idéntico a la SEQ ID NO: 475;

(ii) el polipéptido FGF-21 modificado comprende o consiste de un polipéptido al menos 95% idéntico a la SEQ ID
25 NO: 475, o

(iii) el polipéptido FGF-21 modificado comprende o consiste del polipéptido de la SEQ ID NO: 475.

14. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-13, caracterizado porque comprende:

(i) el acompañante de fusión comprende una región constante de inmunoglobulina modificada o no modificada;

(ii) el acompañante de fusión comprende una albúmina d suero humano modificada o no modificada o un
10 fragmento de la misma;

(iii) el acompañante de fusión comprende una adnectina de unión a albúmina o PKF; y/o

(iv) el acompañante de fusión comprende o consiste de un polipéptido no estructurado que comprende un
15 polipéptido XTEN o PAS o un polipéptido PAS que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada de la SEQ ID NOs: 310-316.

15. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque: la adnectina
20 comprende adnectina PE la cual comprende o consiste de un polipéptido al menos 90% idéntico a la SEQ ID NO: 320; o

la adnectina comprende una adnectina PKF la cual comprende o consiste del polipéptido de la SEQ ID NO: 320.

16. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad
25 con la reivindicación 14 o 15, caracterizado porque

comprende:

(i) el polipéptido FGF-21 modificado comprende o
consiste de un polipéptido de al menos 90%, 95%, 97%, 98%,
99% o 100% idéntico a un polipéptido seleccionado de la SEQ
5 ID NOs: 401-423;

(ii) el polipéptido FGF-21 modificado comprende o
consiste de un polipéptido de al menos 95% idéntico a un
polipéptido seleccionado de la SEQ ID NOs: 401-423; o

(iii) el polipéptido FGF-21 modificado comprende o
10 consiste de un polipéptido seleccionado de: la SEQ ID NOs:
401-423.

17. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad
con la reivindicación 10, caracterizado porque comprende:

(i) la adnectina comprende una adnectina PKE la
15 cual comprende o consiste de un polipéptido al menos 90%
idéntico a la SEQ ID NO: 319; o

(ii) la adnectina comprende adnectina PKE la cual
comprende o consiste del polipéptido de la SEQ ID NO: 319.

18. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad
20 con la reivindicación 14 o 17, caracterizado porque:

(i) el polipéptido FGF-21 modificado comprende o
consiste de un polipéptido de al menos 90%, 95%, 97%, 98%,
99% o 100% idéntico a un polipéptido seleccionado de la SEQ
ID NOs: 452-474;

25 (ii) el polipéptido FGF-21 modificado comprende o

consiste de un polipéptido de al menos 95% idéntico a un polipéptido seleccionado de la SEQ ID NOs: 452-474; o

(iii) el polipéptido FGF-21 modificado comprende o consiste de un polipéptido seleccionado de: la SEQ ID NOs:
5 452-474.

19. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque comprende el acompañante de fusión comprende una albúmina de suero humano modificada o no modificada o un fragmento de la misma y un
10 acompañante de fusión comprende un polipéptido al menos 90% idéntico a la SEQ ID NO: 321 o 322, o en donde el acompañante de fusión comprende el polipéptido de la SEQ ID NO: 321 o 322.

20. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad
15 con la reivindicación 14 o 19, caracterizado porque:

(i) el polipéptido FGF-21 modificado comprende un polipéptido de al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntico a un polipéptido seleccionado de la SEQ ID NOs: 424-432, 434-437, 440-443, y 446-451;

20 (ii) el polipéptido FGF-21 modificado comprende un polipéptido de al menos 95% idéntico a un polipéptido seleccionado de la SEQ ID NOs: 424-432, 434-437, 440-443 y 446-451; o

(iii) el polipéptido FGF-21 modificado comprende un
25 polipéptido seleccionado de: la SEQ ID NOs: 424-432, 434-437,

440-443 y 446-451.

21. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-20, caracterizado porque al menos un aminoácido codificado de manera no natural
5 está enlazado a un enlazador, polímero, molécula biológicamente activa, péptido, polipéptido o porción de prolongación de vida útil.

22. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-21, caracterizado
10 porque al menos un aminoácido codificado de manera no natural está enlazado a una porción de prolongación de vida útil seleccionado de poli(etilen glicol) (PEG), monoetoxi PEG(mPEG), un polipéptido no estructurado, una adnectina, albúmina en suero, albúmina en suero humano, un dominio Fc,
15 una región constante de inmunoglobulina, un fragmento de cualquiera de los anteriores, un lípido, un grupo acilo ramificado o no ramificado, u grupo acilo C8-C30 ramificado o no ramificado, un grupo alquilo ramificado o no ramificado y un grupo alquilo C8-C30 ramificado o no ramificado.

20 23. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque:

(i) el polipéptido no estructurado es un polipéptido XTEN o PAS;

(ii) la porción de prolongación de vida útil
25 comprende un poli(etilen glicol) (PEG) o polímero monometoxi

PEG (mPEG);

(iii) la porción de prolongación de vida útil comprende un poli(etilen glicol) (PEG) ramificado o ramas múltiples, u otro polímero soluble en agua ramificado o de
5 ramas múltiples; o

(iv) la porción de prolongación de vida útil comprende un poli(etilen glicol) (PEG) o monometoxi PEG (mPEG) que tiene un peso molecular promedio de entre aproximadamente 0.1kDa y aproximadamente 100 kDa.

10 24. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con la reivindicación 22 o 23, caracterizado porque tal porción de prolongación de vida útil comprende una porción poli(etilenglicol) o monometoxi PEG (mPEG) que tiene un peso molecular promedio:

(i) de aproximadamente 0.1 kDa a aproximadamente 100 kDa;

(ii) de aproximadamente 1 kDa a 50 kDa;

(iii) de aproximadamente 10 kDa a 40 kDa;

15 (iv) de aproximadamente 20 kDa a 30 kDa;

(v) de aproximadamente 0.050 kDa a aproximadamente 100 kDa; o

(vi) de aproximadamente 100 kDa, 95 kDa, 90 kDa, 85 kDa, 80 kDa, 75 kDa, 70 kDa, 65 kDa, 60 kDa, 55 kDa, 50 kDa, 45 kDa, 40 kDa, 35 kDa, 30 kDa, 25 kDa, 20 kDa, 15 kDa, 10 kDa, 9 kDa, 8 kDa, 7 kDa, 6 kDa, 5 kDa, 4 kDa, 3 kDa, 2 kDa, 1 kDa, 900 Da, 800 Da, 700 Da, 600 Da, 500 Da, 400 Da, 300 Da, 200 Da o 100 Da.

20 25. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque tal porción de prolongación de vida útil comprende un poli(etilenglicol) que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 30 kDa.

26. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con la reivindicación 22 o 23, caracterizado porque la porción de prolongación de vida útil comprende un polímero no soluble en agua de poli(etilen glicol) u oligosacárido.

25 27. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con algunas de las reivindicaciones

2-26, caracterizado porque:

(i) al menos un aminoácido codificado de manera no natural comprende un grupo carbonilo, un grupo aminooxi, un grupo hidrazida, un grupo hidrazina, un grupo semicarbazida, un grupo azida, o un grupo alquileo;

5 (ii) al menos un aminoácido codificado de manera no natural comprende una porción carbonilo y está enlazado a un enlazador, polímero, moléculas biológicamente activas, o porción de prolongación de vida útil que comprende un aminooxi, una hidrazina, una hidrazida o una porción de semicarbazida;

(iii) al menos un aminoácido codificado de manera no natural comprende un aminooxi, hidrazina, hidrazida o porción de semicarbazida la cual está enlazada a un enlazador, polímero, molécula biológicamente activa o porción de prolongación de vida útil a través de un enlace de amida;

10 (iv) al menos un aminoácido codificado de manera no natural comprende una porción alquino la cual está enlazada a un enlazador, polímero, molécula biológicamente activa, o porción de prolongación de vida útil mediante una porción azida;

(v) al menos un aminoácido codificado de manera no natural comprende una porción azida la cual está enlazada a un enlazador, polímero, molécula biológicamente activa o porción de prolongación de vida útil que comprende una porción alquino;

15 (vi) al menos un aminoácido codificado de manera no natural comprende una porción azida la cual está enlazada a un enlazador, polímero, molécula biológicamente activa o porción de prolongación de vida útil a través de un enlace de amida;

(vii) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está enlazada a un enlazador, polímero, molécula biológicamente activa o porción de prolongación de vida útil a través de un enlace de oxima;

20 (viii) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está enlazado a un enlazador, polímero, molécula biológicamente activa o porción de prolongación de vida útil a través de un enlace oxima que tiene la estructura resultante de la reacción de un grupo carbonilo contenido en tal aminoácido codificado de manera no natural u grupo aminooxi contenido en tal enlazador, polímero, molécula biológicamente activa o porción de prolongación de vida útil.

25 28. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad

con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el polipéptido FGF-21 modificado posee al menos una actividad biológica del polipéptido FGF-21 humano de tipo silvestre que tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 1.

29. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende uno o más de lo siguiente:

(i) el polipéptido FGF-21 modificado posee al menos una de estabilidad térmica incrementada, agregación reducida, disminución in vivo proteólisis, disminución desaminación, y solubilidad incrementada comparada a un polipéptido FGF-21 pegilado sin la supresión interna, un polipéptido FGF-21 no pegilado sin la supresión interna, un polipéptido FGF-21 que comprende la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 1, un polipéptido FGF-21 no pegilado que comprende la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 201, o un pegilado de la SEQ ID NO: 201; y/o

(ii) el polipéptido FGF-21 modificado exhibe un incremento en transición del punto medio (temperatura de fusión, T_m) de entre 2 °C and 12 °C comparada a un polipéptido FGF-21 modificado que comprende la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 201 o un polipéptido FGF-21 sin la supresión interna.

30. Un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad

con la reivindicación 25, caracterizado porque el pAF en la SEQ ID NO:202 está enlazada a un poli(etilen glicol) que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 30 kDa.

31. Un polipéptido FGF-21 modificado que comprende
5 o consiste de (a) SEQ ID NO:202 sin la metionina N-terminal,
o (b) SEQ ID NO:202.

32. Un polipéptido FGF-21 modificado que comprende
o que consiste de la SEQ ID NO:202, caracterizado porque el
pAF en la SEQ ID NO:202 está enlazada a un poli(etilen
10 glicol) que tiene un peso molecular promedio de
aproximadamente 30 kDa.

33. Un el polipéptido FGF-21 modificado,
caracterizado porque comprende o consiste de (a) SEQ ID NO:
102 sin la metionina N-terminal, o (b) SEQ ID NO: 102.

15 34. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad
con la reivindicación 33, caracterizado porque además
comprende un dominio Fc o un fragmento del mismo.

35. Un polipéptido FGF-21 modificado, caracterizado
porque comprende o que consiste de la SEQ ID NO:475.

20 36. Un ácido nucleico aislado, caracterizado porque
codifica el polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones anteriores o un vector de
expresión que contiene el ácido nucleico.

37. Una célula hospedera, caracterizada porque
25 comprende el vector de expresión de conformidad con la

reivindicación 36.

38. Un método para producir un polipéptido FGF-21 modificado, caracterizado porque comprende cultivar la célula hospedera de conformidad con la reivindicación 37, y aislar
5 el polipéptido FGF-21 modificado.

39. Un método para producir al polipéptido FGF-21 modificado, caracterizado porque comprende cultivar una célula que expresa un ácido nucleico que codifica un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera
10 de las reivindicaciones 2-35, caracterizado porque el aminoácido codificado de manera no natural es codificado por un codón seleccionador, y caracterizado porque la célula comprende un tARN ortogonal que reconoce el codón seleccionador e introduce el aminoácido codificado de manera
15 no natural en el polipéptido FGF-21 modificado, y aislar el polipéptido FGF-21 modificado.

40. Una composición, caracterizada porque comprende el polipéptido FGF-21 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35 y un portador o excipiente
20 farmacéuticamente aceptable.

41. Una composición, caracterizada porque comprende el polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con la reivindicación 32 o 35 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 42. Una composición, caracterizada que comprende el

polipéptido FGF-21 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos otro agente activo.

43. La composición de conformidad con la
5 reivindicación 42 caracterizada:

(i) al menos otro agente activo es un agente anti-diabético, agente que controla el colesterol, agente anti-inflamatorio, agente anti-obesidad, un agente antihipertensivo, o un agente anti-fibrosis; y/o

10 (ii) al menos otro agente activo es un agonista GLP-1, un intermediario de actuación que actúa de forma rápida, de actuación corta, actuación regular, o insulina de actuación prolongada, Humalog, Lispro, NovoLog, Apidra, Humulin, Aspart, insulina humana, NPH, Lente, Ultralente,
15 Lantus, Glargine, Levemir, Detemir, exenatida (Byetta Bydureon), liraglutida (Victoza), lixisenatida (Lyxumia), albiglutida (Tanzeum), exenatida liberada de actuación prolongada (LAR), taspoglutida, albiglutida, LY2189265 (Dulaglutida); orlistat (Xenical), un inhibidor de lipasa
20 pancreática, naltrexono, fentermina y topiramato (Qsymia), lorcaserin (Belviq), naltrexono y bupropion (Contravene), rimonabant (Acomplia), un antagonista del receptor canabinoide, sibutramina (eridia), lorcaserin, rimonabant, pramlintida, fentermina, topiramato, bupropion, o
25 glucomanano.

44. Un método para regulación de al menos una de homeostasis de glucosa y lípido, absorción de glucosa, expresión de GLUT 1, y/o concentraciones en suero de glucosa, triglicéridos, insulina o glucagona en un paciente en
5 necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-43.

10 45. Un método para incrementar la sensibilidad a insulina, caracterizado porque incrementando el nivel de adiponectina, reduciendo el nivel de glucosa en sangre, reduciendo el nivel de glucagona, reduciendo el nivel de triglicérido, reduciendo el nivel de fructosamina, reduciendo
15 el nivel de colesterol de baja densidad, o reduciendo el nivel de Proteína reactiva C en un paciente en necesidad del mismo o en una muestra de sangre, suero, u otra muestra del paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado
20 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-43.

46. Un método para tratar una afección o un trastorno seleccionado de obesidad, diabetes, pancreatitis,
25 resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, tolerancia a la

glucosa deteriorada, hiperglucemia, síndrome metabólico, depuración inadecuada de glucosa, alto nivel de glucosa en sangre, resistencia a la insulina tipo A, resistencia a la insulina tipo C (también conocido como síndrome AKA HAIR-AN),
5 síndrome de Rabson-Mendenhall, síndrome de Donohue o leprechaunismo, hiperandrogenismo, hirsutismo o acantosis pigmentaria y síndrome de Prader-Willi en un paciente que lo necesita, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un
10 polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o de una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-43.

47. Un método para el tratamiento de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 u obesidad en un paciente en necesidad del
15 mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-43.

20 48. Un método para el tratamiento de fibrosis hepática o cirrosis en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones 1-35 o una composición de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 40-43.

49. Un método para el tratamiento de o prevención de NASH en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad
5 terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-43.

50. Un método para disminuir la fracción de grasa
10 hepática en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o una composición de conformidad con cualquiera de las
15 reivindicaciones 40-43, en donde opcionalmente el paciente está en riesgo de desarrollar o ser diagnosticado con NASH.

51. Un método para disminuir la rigidez del hígado, disminuyendo el porcentaje de grasa corporal, disminuyendo eso corporal, disminuyendo proporción de hígado a peso
20 corporal, disminuyendo contenido de lípido hepático, disminuyendo el área fibrosis hepática, disminuyendo niveles de glucosa en sangre rápido, triglicérido rápido, disminuyendo colesterol LDL, disminuyendo ApoB, disminuyendo ApoC, y/o incrementando colesterol HDL, en un paciente en
25 necesidad del mismo, caracterizado porque comprende

administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-43, en donde opcionalmente el paciente está en riesgo de desarrollar o ser diagnosticado con NASH.

52. Un método para incrementar niveles adiponectina en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 -35 o una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-43, en donde opcionalmente el paciente está en riesgo de desarrollar o ser diagnosticado con NASH.

53. Un método para el tratamiento de o prevención de NASH en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado que comprende o consiste de (a) SEQ ID NO:202 sin la metionina N-terminal o (b) SEQ ID NO:202, en donde el residuo pAF del mismo está enlazada a una porción poli(etilen glicol).

54. Un método para el tratamiento de o prevención de NASH en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad

terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado que comprende o que consiste de la SEQ ID NO:202, en donde el pAF residuo del mismo está enlazada a una porción poli(etilen glicol).

5 55. El método de conformidad con la reivindicación 53 o 54, caracterizado porque el poli(etilen glicol) tiene un peso molecular de entre aproximadamente 0.1 kDa y 100 kDa, o entre aproximadamente 20 kDa y aproximadamente 40kDa, o de aproximadamente 30 kDa.

10 56. El método de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado porque el poli(etilen glicol) tiene un peso molecular de aproximadamente 30 kDa.

 57. Un método para el tratamiento de o prevención de NASH en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado
15 porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado que comprende o consiste de (a) SEQ ID NO: 102 sin la metionina N-terminal, o (b) SEQ ID NO: 102.

 58. Un método para el tratamiento de o prevención
20 de NASH, caracterizado porque comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado que comprende o que consiste de la SEQ ID NO: 475.

 59. El método de cualquiera de las reivindicaciones
25 49-58, caracterizado porque previo al tratamiento el paciente

exhibe NASH fibrosis CRN en etapa 1-3, el cual opcionalmente se determina por una biopsia de hígado.

60. El método de cualquiera de las reivindicaciones 49-59, caracterizado porque lo previo al tratamiento el
5 paciente exhibe un índice de hígado grasa de al menos aproximadamente 60.

61. El método de cualquiera de las reivindicaciones 49-60, caracterizado porque los previo al tratamiento el paciente exhibe un porcentaje de fracción de grasa hepática
10 de al menos 10%, lo cual opcionalmente se determina por imagen de resonancia magnética.

62. Un método para el tratamiento de insuficiencia cardiaca o fibrosis cardiaca en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente
15 una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-43.

63. Un método para el tratamiento de riñón o
20 fibrosis renal en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o una composición de conformidad con
25 cualquiera de las reivindicaciones 40-43.

64. Un método para el tratamiento de fibrosis de pulmón en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-43.

65. Un método para el tratamiento de una enfermedad asociada con fibrosis en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 o una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-43.

66. El método de conformidad con la reivindicación 64 o 65, caracterizado porque:

(i) la enfermedad asociada con fibrosis afecta un órgano o tejido tal como el páncreas, pulmón, corazón, riñón, hígado, ojos, sistema nervioso, médula ósea, ganglios linfáticos, endomiocardio, y/o retroperitoneo;

(ii) la enfermedad asociada con fibrosis se selecciona de: fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis, precirrosis, enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis masiva progresiva, fibrosis pulmonar idiopática,

fibrosis por inyección, fibrosis renal, enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía membranosa, nefropatía por IgA, mielofibrosis, insuficiencia cardíaca, insuficiencia

5 cardíaca metabólica, fibrosis cardíaca, fibrosis por cataratas, cataratas, cicatrización ocular, fibrosis pancreática, fibrosis dérmica, fibrosis intestinal, estenosis intestinal, fibrosis endomiocárdica, fibrosis auricular, fibrosis mediastínica, enfermedad de Crohn, fibrosis

10 retroperitoneal, queloide, fibrosis sistémica nefrogénica, escleroderma, esclerosis sistémica, artrofibrosis, síndrome de Peyronie, contractura de Dupuytren, neuropatía diabética, capsulitis adhesiva, enfermedad hepática alcohólica, hepatoesteatosis, hepatitis viral, enfermedad biliar,

15 hemocromatosis primaria, cirrosis relacionada con los fármacos, cirrosis criptógena, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa 1-antitripsina, enfermedad pulmonar intersticial (ILD), enfermedad pulmonar fibrótica humana, degeneración macular, retinopatía retinal, retinopatía

20 vítrea, fibrosis miocárdica, oftalmopatía de Grave, ergotismo inducido por fármacos, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis/reestenosis, cicatrices hipertróficas, mielofibrosis primaria o idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria y colitis colagenosa;

25 (iii) la enfermedad asociada a la fibrosis resulta

de una o más enfermedades pulmonares, cáncer de pulmón, farmacoterapia, quimioterapia, radioterapia; traumatismo, lesión medular, infección, cirugía, lesión isquémica, infarto de miocardio, quemaduras, exposición a contaminación ambiental, neumonía, tuberculosis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, envejecimiento, insuficiencia cardíaca metabólica, apoplejía, lesión miocárdica o disfunción del ventrículo izquierdo;

(iv) la enfermedad asociada a la fibrosis se selecciona de fibrosis renal, nefritis glomerular, enfermedad renal crónica, falla renal crónica, y nefritis asociada a lupus sistémico, cáncer, obstrucciones físicas, toxinas, enfermedad metabólica, enfermedades inmunológicas, enfermedad renal diabética o nefropatía diabética;

(v) la enfermedad asociada a la fibrosis se selecciona de fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar fibrótica humana, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis hepática, fibrosis cardíaca, fibrosis miocárdica, degeneración macular, retinopatía retinal, retinopatía vítrea, oftalmopatía de Grave, ergotismo inducido por fármacos, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis/reestenosis, queloides y cicatrices hipertróficas, mielofibrosis primaria o idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis colagenosa, cicatrización ocular y fibrosis por cataratas;

(vi) la enfermedad asociada a la fibrosis se selecciona de NASH, fibrosis hepática y cirrosis;

(vii) la enfermedad asociada a la fibrosis se selecciona de enfermedad renal diabética, enfermedad renal
5 crónica y fibrosis renal; y/o

(viii) la enfermedad asociada a la fibrosis se selecciona de insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca metabólica y fibrosis cardíaca.

67. Un método para el tratamiento de una enfermedad
10 asociada con fibrosis en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado que comprende uno o más del aminoácido codificado de manera no naturales, caracterizado porque:

15 (a) el polipéptido FGF-21 modificado posee al menos 90% de identidad a un polipéptido FGF-21 humano que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada de la SEQ ID NOs: 1-7 y 201,

(b) la enfermedad asociada con fibrosis es
20 seleccionada de NASH, fibrosis hepática, enfermedad renal diabética, enfermedad renal crónica, fibrosis renal, fibrosis de pulmón, fibrosis cardíaca, insuficiencia cardíaca, e insuficiencia cardíaca metabólica.

68. El método de conformidad con la reivindicación
25 67, caracterizado:

(i) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está en una posición correspondiente a aminoácido 72, 77, 86, 87, 91, 108, 110, 126, 131, o 146 de la SEQ ID NO: 1;

(ii) al menos un aminoácido codificado de manera
5 no natural está en una posición correspondiente a aminoácido 108 in SEQ ID NO: 1; y/o

(iii) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está en una posición correspondiente a aminoácido 77, 91, o 131 en la SEQ ID NO: 1.

10 69. El método de conformidad con la reivindicación 67 o 68, caracterizado porque el aminoácido codificado de manera no natural comprende un análogo de fenilalanina o un derivado del mismo.

15 70. El método de conformidad con la reivindicación 67, 68 o 69, caracterizado porque el aminoácido codificado de manera no natural comprende para-acetil-L-fenilalanina.

71. El método de cualquiera de las reivindicaciones 67-70, caracterizado porque:

20 (i) el polipéptido FGF-21 modificado posee al menos 95% de identidad a un polipéptido FGF-21 humano que tiene una secuencia de aminoácido seleccionado de la SEQ ID NOs: 1-7 y 201;

(ii) el polipéptido FGF-21 modificado posee al menos 98% de identidad a un polipéptido FGF-21 humano que
25 tiene una secuencia de aminoácido seleccionado de la SEQ ID

NOS: 1-7 y 201; o

(iii) el polipéptido FGF-21 modificado has una
secuencia de aminoácido seleccionado de la SEQ ID NOS: 1-7 el
cual ha sido modificado por contener el aminoácido codificado
5 de manera no natural.

72. El método de cualquiera de las reivindicaciones
67-71, caracterizado porque el polipéptido FGF-21 modificado
comprende la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO:201 con
o sin metionina N-terminal.

10 73. El método de cualquiera de las reivindicaciones
67-72, caracterizado porque:

(i) al menos un aminoácido codificado de manera no
natural está enlazada a una porción de prolongación de vida
útil, enlazador, polímero, molécula biológicamente activa,
15 péptido, o polipéptido;

(ii) al menos un aminoácido codificado de manera no
natural está enlazada a un polímero soluble en agua,
polietilen glicol) (PEG), monometoxi PEG (mPEG), un
poli(etilen glicol) (PEG) ramificado o de ramas múltiples, un
20 polímero soluble en agua ramificado o de ramas múltiples,
polipéptido no estructurado, una molécula XTEN, molécula
rPEG, polipéptido PAS, una adnectina, una albúmina en suero,
albúmina en suero humano, dominio Fc, una región constante de
inmunoglobulinauna región constante de inmunoglobulina
25 modificada, un fragmento de cualquiera de los anteriores, o

un lípido, un grupo acilo ramificado o no ramificado, un grupo acilo C8-C30 ramificado o no ramificado, un grupo alquilo ramificado o no ramificado, o un grupo alquilo C8-C30ramificado o no ramificado;

5 (iii) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está enlazada a un poli(etilen glicol) (PEG) o polímero monometoxi PEG (mPEG);

 (iv) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está enlazada a un poli(etilen glicol) (PEG) o
10 porción monometoxi PEG (mPEG) que tiene un peso molecular promedio de entre aproximadamente 0.1 kDa y aproximadamente 100 kDa; y/o

 (v) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está enlazado a un poli(etilen glicol) o porción
15 monometoxi PEG (mPEG) que tiene un peso molecular promedio seleccionado de:

 1) entre aproximadamente 0.1 kDa y aproximadamente 100 kDa;

 2) entre aproximadamente 1 kDa y 50 kDa;

20 3) entre aproximadamente 10 kDa y 40 kDa;

 4) entre aproximadamente 20 kDa y 30 kDa;

 5) entre aproximadamente 0.050 kDa y
aproximadamente 100 kDa; o

 6) de aproximadamente 100 kDa, 95 kDa, 90 kDa, 85
25 kDa, 80 kDa, 75 kDa, 70 kDa, 65 kDa, 60 kDa, 55 kDa, 50 kDa,

45 kDa, 40 kDa, 35 kDa, 30 kDa, 25 kDa, 20 kDa, 15 kDa, 10 kDa, 9 kDa, 8 kDa, 7 kDa, 6 kDa, 5 kDa, 4 kDa, 3 kDa, 2 kDa, 1 kDa, 900 Da, 800 Da, 700 Da, 600 Da, 500 Da, 400 Da, 300 Da, 200 Da, o 100 Da.

5 74. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-73, caracterizado porque:

(i) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está enlazada a un poli(etilen glicol) que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 30 kDa;

10 (ii) al menos un aminoácido codificado de manera no natural comprende un grupo carbonilo, un grupo aminooxi, un grupo hidrazida, un grupo hidrazina, un grupo semicarbazida, un grupo azida, o un grupo alquino;

15 (iii) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está enlazado a un enlazador, polímero, molécula biológicamente activa, o porción de prolongación de vida útil a través de un enlace de oxima; y/o

20 (iv) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está enlazado a un enlazador, polímero, molécula biológicamente activa, o porción de prolongación de vida útil a través de un enlace de oxima que tiene una estructura resultante de la reacción de un grupo carbonilo y grupo aminooxi.

25 75. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-74, caracterizado porque polipéptido FGF 21 modificado

posee al menos una actividad biológica del polipéptido FGF-21 humano de tipo silvestre que tiene la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 1 o de otro polipéptido FGF-21.

76. Un método para el tratamiento de al menos una enfermedad asociada con fibrosis que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad efectiva del polipéptido FGF-21 modificado de la SEQ ID NO:201 con o sin metionina N-terminal, caracterizado porque al menos una enfermedad asociada con fibrosis es seleccionada de NASH, fibrosis hepática, enfermedad renal diabética, enfermedad renal crónica, fibrosis renal, fibrosis de pulmón, fibrosis cardiaca, insuficiencia cardiaca, e insuficiencia cardiaca metabólica.

77. Un método para el tratamiento de NASH y/o fibrosis hepática en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado que comprende uno o más del aminoácido codificado de manera no naturales, caracterizado porque el polipéptido FGF-21 modificado comprende o consiste de la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 201.

78. Un método para el tratamiento de obesidad médicamente complicada, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de (i) un polipéptido FGF-21 modificado de la SEQ ID

NO:201 con o sin metionina N-terminal, (ii) un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-35 y/o (iii) una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 40-43.

5 79. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque la obesidad médicamente complicada está asociada con el síndrome de Prader-Willi.

 80. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-79, caracterizado porque el polipéptido FGF-21 modificado
10 es administrado oralmente, tópicamente o mediante inyección.

 81. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-80, caracterizado porque el polipéptido FGF-21 modificado o composición es administrado mediante inyección IV, inyección intraperitoneal, inyección intramuscular o
15 inyección subcutánea.

 82. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-81 caracterizado porque:

 (i) el polipéptido FGF-21 modificado es administrado a una frecuencia de aproximadamente una vez por
20 día, o con menos frecuencia que una vez por día;

 (ii) el polipéptido FGF-21 modificado es administrado a una frecuencia de aproximadamente dos veces por semana o con menos frecuencia que dos veces por semana;

 (iii) el polipéptido FGF-21 modificado es
25 administrado a una frecuencia de aproximadamente una vez por

semana o con menos frecuencia que aproximadamente una vez por semana; o

(iv) el polipéptido FGF-21 modificado es administrado a una frecuencia de aproximadamente una vez cada dos semanas, aproximadamente una vez cada tres semanas, aproximadamente una vez por mes, o con menos frecuencia que una vez por mes.

83. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-82, caracterizado porque comprende la administración de al menos otro agente activo al paciente, en donde al menos otro agente activo está contenido en la misma composición como el polipéptido FGF-21 modificado o es administrado por separado.

84. El método de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado porque al menos otro agente activo es administrado por separado, y tal FGF-21 modificado y al menos otro agente activo puede ser administrado al mismo tiempo o a diferentes tiempos.

85. El método de conformidad con la reivindicación 83 o 84, caracterizado porque:

(i) al menos otro agente activo es seleccionado de agentes anti-diabetes, agentes anti-obesidad, agentes que controla el colesterol, agentes anti-inflamatorios, agentes antihipertensivos y agentes anti-fibrótica;

(ii) al menos otro agente activo es seleccionado de una estanina, un agonista GLP-1, amilina, análogo de amilina,

inhibidor de alfa-glucosidasa tal como miglitol, acarbosa, voglibosa, metformina, biguanida, glitazona tal como rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, secretagogo tal como exenatida, liraglutida, taspoglutida o lixisenatida, 5 glicosúrico, un inhibidor de peptidasa-4 de dipeptidilo, insulina, un intermediario de actuación que actúa de forma rápida, de actuación corta, actuación regular, o insulina de actuación prolongada, Humalog, Lispro, NovoLog, Apidra, Humulin, Aspart, insulina humana, NPH, Lente, Ultralente, 10 Lantus, Glargina, Levemir, Detemir, Atorvastatina, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin Vitorin, Advicor, Besilato Caduet, Simcor, orlistat (Xenical), un inhibidor de lipasa pancreática, naltrexono, fentermina, 15 topiramato (Qsymia), lorcaserin (Belviq), naltrexono, bupropion (Contravene), rimonabant (Acomplia), un antagonista del receptor canabinoide, sibutramina (Meridia), lorcaserin, rimonabant, metformina, exenatida, pramlintida, fentermina, topiramato, un estabilizador de ánimo, bupropion, 20 glucomannan, goma guar, Dexedrina, digoxin, un fármaco anorexígeno, fármaco anti-obesidad, exenatida (Byetta/Bydureon), liraglutida (Victoza), lixisenatida (Lyxumia), albiglutida (Tanzeum), exenatida liberada de actuación prolongada (LAR), taspoglutida, albiglutida, y 25 LY2189265 (Dulaglutida);

(iii) al menos otro agente activo es seleccionado de agentes anti-fibrótico, antagonista de N-cadherina a, anticuerpo anti-N cadherina a, antagonista N-cadherina a de molécula pequeña, fragmento de N-cadherina antagonístico, 5 agentes anti-inflamatorios, agentes hepatoprotector, probióticos, y ácido grasos poliinsaturado (PUFAs);

(iv) al menos otro agente activo incluye un agente anti-fibrótico es seleccionado de nintedanib, Pirfenidona, antagonistas de LPA1, antagonistas del receptor LPA1, 10 análogos de GLP 1, tralocinumab (IL- 13, AstraZeneca), vismodegib (antagonista de erizo, Roche), PRM-151 (pentraxin-2, TGF beta- 1, Promedior), SAR-156597 (Mab IL-4&IL-13 biespecífico, Sanofi), simtuzumab ((anti-lisil oxidasa- como 2 (anti-LOXL2) anticuerpo, Gilead), CD-942, PTL-202 (control 15 oral con PDE inh./pentoxifolin/NAC, liberación, Pacific Ther.), omipalisib (oral inhibidor PI3K/mTOR, GSK), IW-001 (solución oral de bovino tipo V colágeno mod., Immune Works), STX-100 (alfa integrina V/ beta-6 ant, Stromedix/Biogen), Actimmune (IFN gamma), PC-SOD (midismasa; inhalado, LTT Bio- 20 Pharma/CKD Pharm), lebrikizumab (mAb humanizado anti-IL-13SC mAb, Roche), AQX-1125 (activador SHIP1, Aquinox), CC- 539 (Inhibidor J K, Celgene), FG-3019 (FibroGen), y SAR-100842 (Sanofi); y/o

(v) al menos otro agente activo incluye a agente 25 hepatoprotector el cual comprende ácido ursodeoxicólico

(UDCA) o ácido obeticólico (OCA o INT-747, Intercept).

86. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-85, caracterizado porque el polipéptido FGF-21 modificado es administrado en una cantidad entre aproximadamente 0.01 mg y aproximadamente 500 mg por dosis, entre aproximadamente 0.1 mg y aproximadamente 200 mg por dosis, entre aproximadamente 0.2 mg y aproximadamente 100 mg por dosis, entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 80 mg por dosis, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 60 mg por dosis, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 40 mg por dosis, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 30 mg por dosis, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 20 mg por dosis, aproximadamente 10 mg por dosis, aproximadamente 20 mg por dosis, aproximadamente 40 mg por dosis, o aproximadamente 60 mg por dosis.

87. El método de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado porque el polipéptido FGF-21 modificado es administrado en una cantidad seleccionada de aproximadamente 0.2 mg, aproximadamente 0.6 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180 mg, y aproximadamente 200 mg por dosis.

88. Una composición que comprende un polipéptido FGF-21 modificado adaptado para uso en el método de cualquiera de las reivindicaciones 44-87 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 89. La composición de conformidad con la reivindicación 88, caracterizada además porque comprende al menos otro agente activo, en donde al menos otro agente activo es seleccionado de anti-diabetes agentes, agentes anti-obesidad, agentes que controla el colesterol, agentes
10 anti-inflamatorios, agentes antihipertensivos y agentes anti-fibrótico.

15

20

25