

REIVINDICACIONES MODIFICADAS SOLICITUD DE PATENTE No.**NC2017/0004489**

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

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

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

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

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

20 (ii) la secuencia de aminoácidos comprende al menos
un aminoácido codificado de manera no natural en una posición
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
25 menos un aminoácido codificado de manera no natural en una

posición correspondiente al aminoácido 77, 91, 108 o 131 en 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 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:

(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 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 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 comprende una sustitución de ácido glutámico para glicina en la posición correspondiente al aminoácido 170 de la SEQ ID NO: 1.

5 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;

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

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

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

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

20 (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;

25 (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;

(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;

5 (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;

10 (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;

15 (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;

20 (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;

25 (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
5 consiste en una región correspondiente al aminoácido 125 al aminoácido 129, 130, 131, 132, 133 o 134 de la SEQ ID NO:1;

(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;

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

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

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

25 (xxii) tal supresión interna comprende o consiste

en una región correspondiente a los aminoácidos 119-130 de la 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 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;

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

(iv) tal péptido de reemplazo comprende residuos de serina, histidina y/o glicina;

15 (v) tal péptido de reemplazo comprende residuos de serina y/o glicina;

(vi) tal péptido de reemplazo tiene la secuencia G, GG, SG, GSG, GGH o SGG

(vii) tal péptido de reemplazo tiene la secuencia GSG;

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

(ix) tal supresión interna comprende la región correspondiente a los aminoácidos 119-130 de la SEQ ID NO:1, y tal péptido de reemplazo tiene la secuencia GSG.

25

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

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

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

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

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

25 (viii) la secuencia de aminoácidos tiene al menos

98% de identidad 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% de identidad con el polipéptido de la SEQ ID NO: 102 con o
5 sin la metionina N-terminal; o

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

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

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

(ii) el polipéptido FGF-21 modificado también
15 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
20 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 en un péptido de conexión que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO:74-100, 301 y 350-383.

25 8. El polipéptido FGF-21 modificado de

conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque:

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

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

(iii) el componente de fusión comprende un dominio Fc que tiene una secuencia de aminoácidos al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO:302 y 323-335, un fragmento de aquel, o comprende un fragmento Fc seleccionado de la SEQ ID NO:303-309;

(iv) el componente de fusión comprende un dominio Fc que tiene una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO:302 y 323-335, o un fragmento de la misma.

9. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7-8, caracterizado porque el polipéptido FGF-21 modificado comprende en un polipéptido al menos 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntico a un polipéptido seleccionado de: SEQ ID NO:475-487.

10. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-9,

caracterizado porque al menos un aminoácido codificado de manera no natural se liga a un enlazador, polímero, molécula biológicamente activa, péptido, polipéptido o porción de prolongación de vida útil.

5 11. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-11, caracterizado porque al menos un aminoácido codificado de manera no natural se liga a una porción de prolongación de vida útil seleccionada de poli(etilenglicol) (PEG), monometoxi PEG
10 (mPEG), un polipéptido no estructurado, una adnectina, albúmina de suero, albúmina de suero humano, un dominio Fc, una región constante de inmunoglobulina, un fragmento de cualquiera de los anteriores, un lípido, un grupo acilo ramificado o no ramificado, un grupo acilo C8-C30 ramificado
15 o no ramificado, un grupo alquilo ramificado o no ramificado y un grupo alquilo C8-C30 ramificado o no ramificado.

 12. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque tal porción de prolongación de vida útil comprende una porción
20 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;
- 25 (iii) de aproximadamente 10 kDa a 40 kDa;

(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
5 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.

10 13. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad
con la reivindicación 12, caracterizado porque tal porción de
prolongación de vida útil comprende un poli(etilenglicol) que
tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 30 kDa.

15 14. El polipéptido FGF-21 modificado de conformidad
con cualquiera de las reivindicaciones 2-13, 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,
20 un grupo azida o un grupo alquino;

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

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

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

10 (v) al menos un aminoácido codificado de manera no natural comprende una porción azida que está ligada 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 o alquino que está ligada a un enlazador, polímero, molécula biológicamente activa o porción de prolongación de vida útil a través de un enlace de amida;

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

(viii) al menos un aminoácido codificado de manera
25 no natural está ligado 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 que resulta de la reacción de un grupo carbonilo y un grupo aminooxi; y/o

5 (ix) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está ligado 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 que resulta de la reacción de un grupo carbonilo contenido en tal
10 aminoácido codificado de manera no natural y un grupo aminooxi contenido en tal enlazador, polímero, molécula biológicamente activa o porción de prolongación de vida útil.

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

20 16. Un polipéptido FGF-21 modificado que comprende la SEQ ID NO:202, caracterizado porque pAF en la SEQ ID NO:202 está ligado a un poli(etilenglicol) que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 30 kDa.

25 17. 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 tal ácido nucleico.

18. Una célula hospedera, caracterizada porque comprende el vector de expresión de conformidad con la reivindicación 17.

5 19. Un método para producir un polipéptido FGF-21 modificado, caracterizado porque comprende cultivar la célula hospedera de conformidad con la reivindicación 18, y aislar tal polipéptido FGF-21 modificado.

20. Una composición caracterizada porque comprende
10 el polipéptido FGF21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y un excipiente o un portador farmacéuticamente aceptables.

21. Una composición caracterizada porque comprende el polipéptido FGF21 modificado de conformidad con cualquiera
15 de las reivindicaciones 1-16 y un excipiente o un portador farmacéuticamente aceptables y al menos un agente activo diferente.

22. Un método para aumentar la sensibilidad a la insulina, aumentar el nivel de adiponectina, reducir el nivel
20 de glucosa en sangre, reducir el nivel de glucagón, reducir el nivel de triglicéridos, reducir el nivel de fructosamina, reducir el nivel de colesterol de baja densidad o reducir el nivel de proteína reactiva C en un paciente que lo necesita o en una muestra de sangre, suero u otra muestra del paciente,
25 caracterizado porque comprende administrar al paciente una

cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o de una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20-21.

5 23. Un método para tratar una afección o un trastorno seleccionado de obesidad, diabetes, pancreatitis, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, síndrome metabólico, depuración inadecuada de glucosa, alto nivel de glucosa en sangre,
10 resistencia a la insulina tipo A, resistencia a la insulina tipo C (también conocido como síndrome HAIR-AN), 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,
15 caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o de una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20-21.

20 24. Un método para tratar fibrosis hepática, cirrosis, o NASH, disminuir la fracción de grasa hepática, disminuir la rigidez hepática, disminuir el porcentaje de grasa corporal, disminuir el peso corporal, disminuir la relación de peso del hígado con respecto a peso corporal,
25 disminuir el contenido lipídico hepático, disminuir el área

de fibrosis hepática, disminuir los niveles de glucosa en sangre en ayunas, triglicéridos en ayunas, disminuir el colesterol LDL, disminuir ApoB, disminuir ApoC y/o aumentar el colesterol HDL en un paciente que lo necesita, 5 caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o de una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20-21, en donde, 10 opcionalmente, el paciente está en riesgo de desarrollar NASH o se le diagnosticó esta enfermedad.

25. Un método para tratar o prevenir NASH en un paciente que lo necesita, caracterizado porque comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente 15 efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado que comprende o consiste en la SEQ ID NO:202, en donde el residuo de pAF de este está ligado a una porción poli(etilenglicol).

26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el poli(etilenglicol) tiene un peso 20 molecular de aproximadamente 0.1 kDa a 100 kDa, o de aproximadamente 20 kDa a aproximadamente 40kDa, o de aproximadamente 30 kDa.

27. Un método para tratar una enfermedad asociada a la fibrosis en un paciente que lo necesita, caracterizado 25 porque comprende administrar al paciente una cantidad

terapéuticamente efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o de una composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20-21.

5 28. El método de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque:

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

 (ii) la enfermedad asociada a la fibrosis se selecciona de: fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis, precirrosis, enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa, fibrosis quística, fibrosis pulmonar,
15 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
20 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
25 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, 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 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;

(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;

5 (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
10 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,
15 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
20 crónica y fibrosis renal; y/o

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

29. Un método para tratar una enfermedad asociada
25 a la fibrosis en un paciente que lo necesita, que comprende

administrar al paciente una cantidad efectiva de un polipéptido FGF-21 modificado que comprende uno o más aminoácidos codificados de manera no natural, caracterizado porque:

5 (a) el polipéptido FGF-21 modificado tiene al menos 90% de identidad con un polipéptido FGF-21 humano que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO:1-7 y 201, y

(b) la enfermedad asociada a la fibrosis se
10 selecciona de NASH, fibrosis hepática, enfermedad renal diabética, enfermedad renal crónica, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis cardíaca, insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca metabólica.

30. El método de conformidad con la reivindicación
15 29, caracterizado porque:

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

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

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

31. El método de conformidad con la reivindicación 29 o 30, caracterizado porque el aminoácido codificado de manera no natural comprende un análogo de fenilalanina o un derivado de este.

5 32. El método de conformidad con la reivindicación 29, 30 o 31, caracterizado porque el aminoácido codificado de manera no natural comprende para-acetil-L-fenilalanina.

33. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29-32, caracterizado porque:

10 (i) el polipéptido FGF-21 modificado tiene al menos 95% de identidad con un polipéptido FGF-21 humano que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO:1-7 y 201;

 (ii) el polipéptido FGF-21 modificado tiene al
15 menos 98% de identidad con un polipéptido FGF-21 humano que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO:1-7 y 201; o

 (iii) el polipéptido FGF-21 modificado tiene una
secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO:1-7,
20 que se modificó para contener tal aminoácido codificado de manera no natural.

34. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29-33, caracterizado porque el polipéptido FGF-21 modificado comprende la secuencia de aminoácidos de la
25 SEQ ID NO:201 con o sin metionina N-terminal.

35. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29-34, caracterizado porque:

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

(ii) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está ligado a un polímero soluble en agua, poli(etilenglicol) (PEG), monometoxi PEG (mPEG), un
10 poli(etilenglicol) (PEG) ramificado o de múltiples ramificaciones, un polímero soluble en agua ramificado o de múltiples ramificaciones, un polipéptido no estructurado, una molécula XTEN, una molécula rPEG, un polipéptido PAS, una adnectina, una albúmina de suero, albúmina de suero humano,
15 dominio Fc, una región constante de inmunoglobulina, una región constante de inmunoglobulina 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,
20 o un grupo alquilo C8-C30 ramificado o no ramificado;

(iii) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está ligado a un polímero de poli(etilenglicol) (PEG) o monometoxi PEG (mPEG);

(iv) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está ligado a una porción poli(etilenglicol) (PEG) o
25

monometoxi PEG (mPEG) que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 0.1 kDa a aproximadamente 100 kDa; y/o

(v) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está ligado a una porción poli(etilenglicol) o monometoxi PEG (mPEG) que tiene un peso molecular promedio
5 seleccionado de:

1) de aproximadamente 0.1 kDa a aproximadamente 100 kDa;

2) de aproximadamente 1 kDa a 50 kDa;

10 3) de aproximadamente 10 kDa a 40 kDa;

4) de aproximadamente 20 kDa a 30 kDa;

5) de aproximadamente 0.050 kDa a aproximadamente 100 kDa; o

6) 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 36. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22-35, caracterizado porque:

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

25 (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;

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

(iv) al menos un aminoácido codificado de manera no natural está ligado 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 que resulta de la reacción de un grupo carbonilo y un grupo aminooxi.

37. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22-36, caracterizado porque el polipéptido FGF 21 modificado tiene al menos una actividad biológica del polipéptido FGF 21 humano de tipo silvestre que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1 o de otro polipéptido FGF-21.

38. Un método para tratar al menos una enfermedad asociada a la fibrosis, caracterizado porque comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva del polipéptido FGF-21 modificado de la SEQ ID NO:201 con o sin metionina N-terminal, en donde al menos una enfermedad asociada a la fibrosis se selecciona de NASH,

fibrosis hepática, enfermedad renal diabética, enfermedad renal crónica, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis cardíaca, insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca metabólica.

5 39. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22-38, caracterizado porque:

(i) el polipéptido FGF-21 modificado se administra con una frecuencia de aproximadamente una vez por día, o con una frecuencia menor que aproximadamente una vez por día;

10 (ii) el polipéptido FGF-21 modificado se administra con una frecuencia de aproximadamente dos veces por semana, o con una frecuencia menor que aproximadamente dos veces por semana;

15 (iii) el polipéptido FGF-21 modificado se administra con una frecuencia de aproximadamente una vez por semana, o con una frecuencia menor que aproximadamente una vez por semana; o

20 (iv) el polipéptido FGF-21 modificado se administra con una frecuencia de aproximadamente una vez cada dos semanas, aproximadamente una vez cada tres semanas, aproximadamente una vez por mes, o con una frecuencia menor que aproximadamente una vez por mes.

25 40. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22-39, caracterizado porque también comprende la administración de al menos un agente activo

diferente al paciente, en donde al menos un agente activo diferente está contenido en la misma composición que el polipéptido FGF-21 modificado o se administra por separado.

5

10

15

20

25