

**REIVINDICACIONES:**

1. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde

5 (a) residuos 467 es Ser, residuo 267 es Glu y residuo 271 es Asp; y

(b) el polipéptido comprende un cambio de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 en uno o más residuos seleccionado del grupo que consistente en 463A/L/M/Q/R/T/V, 221D/N/Q/H,  
10 262E, 268S/T/A, 269L/T, 270A/T/V, 319A, 320M, 354E/Q/R/Y, 358S/Q/T, 368F/Q, 399Q, 402S/Q, 406S, 424K, 449E/N/Q, 461R, 105H, 171R/A/S, 172R/A/S, 173R/S, 174S y 456V.

2. El polipéptido de conformidad con la  
15 reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende un cambio de aminoácido de SEQ ID NO: 1 en uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste en 463A/L/M/Q/R/T/V, 221D/N/Q/H, 262E, 268S/T/A, 269L/T, 270A/T/V, 319A, 320m, 354E/Q/R/Y, 358S/Q/T, 368F/Q, 399Q, 402S/Q, 406S, 424k,  
20 449E/N/Q y 461R.

3. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el polipéptido comprende un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 1 en uno o más  
25 residuos seleccionados del grupo que consiste de 221D/N/Q/H,

262E, 268S/T/A, 269L/T, 270A/T/V, 319A, 354E/Q/R/Y, 358S/Q/T, 368F/Q, 399Q, 402S/Q, 406S, 424K, 449E/N/Q, 461R y 463A/L/M/Q/R/T/V.

5           4. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polipéptido comprende un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 1 a dos o más residuos seleccionados del grupo.

10           5. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el polipéptido comprende un cambio de aminoácido 399Q y 449T de la SEQ ID NO: 1 en los residuos 399 y 449.

15           6. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el polipéptido comprende cambios de aminoácido 358S y 463T.

20           7. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el polipéptido comprende cambios de aminoácido 262E, 269T, 354Q, 358S, 399Q, 449Q y 463T.

8. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el polipéptido comprende cambios de aminoácido 319A, 368F, 399Q, 449Q y I463T.

5           9. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el polipéptido comprende cambios de aminoácido 262E, 269T, 270V, 354Q, 358S, 399Q y A449Q.

10           10. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el polipéptido comprende cambios de aminoácido 262E, 269T, 320M, 354Q, 358S, 399Q, 449Q y 463T.

15           11. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el polipéptido comprende cambios de aminoácido 319A, 320M, 368F, 399Q, 449Q y 463T.

20           12. El polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 1 en una o más posiciones del aminoácido seleccionado del grupo consistente en 105H, 171R/A/S, 172R/A/S, 173R/S, 174S y 456V.

13. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71, en donde

(a) residuo 278 es Ser, residuo 78 es Glu y residuo 82 es Asp; y

5 (b) el polipéptido comprende un cambio de aminoácidos de SEQ ID NO: 71 en uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste en 274A/L/M/Q/R/T/V, 32D/N/Q/H, 73E, 79S/T/A, 80L/T, 81A/T/V, 130A, 165E/Q/R/Y, 169S/Q/T, 179F/Q, 210Q, 213S/Q, 217S, 235K, 260E/N/Q, 267V y  
10 272R.

14. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 13, en donde el polipéptido comprende un cambio de aminoácido de SEQ ID NO: 71 en uno o más residuos  
15 seleccionados del grupo consistente en 274A/L/M/Q/R/T/V, 32D/N/Q/H, 73E, 79S/T/A, 80L/T, 81A/T/V, 130A, 165E/Q/R/Y, 169S/Q/T, 179F/Q, 210Q, 213S/Q, 217S, 235K, 260E/N/Q y 272R.

15. El polipéptido de conformidad con cualquiera de  
20 las reivindicaciones 13 y 14, en donde el polipéptido comprende un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 71 a dos o más residuos seleccionados del grupo.

16. El polipéptido de conformidad con cualquiera de  
25 las reivindicaciones 13 a 15, en donde el polipéptido

comprende un cambio de aminoácido 210Q y 260Q de la SEQ ID NO: 71 en los residuos 210 y 260.

17. El polipéptido de conformidad con cualquiera de  
5 las reivindicaciones 13 a 15, en donde el polipéptido comprende cambios de aminoácido 169S y 274T.

18. El polipéptido de conformidad con cualquiera de  
las reivindicaciones 13 a 16, en donde el polipéptido  
10 comprende cambios de aminoácido 73E, 80T, 165Q, 169S, 210Q, 260Q y 274T.

19. El polipéptido de conformidad con cualquiera de  
las reivindicaciones 13 a 16, en donde el polipéptido  
15 comprende cambios de aminoácido 130A, 179F, 210Q, 260Q y 274T.

20. El polipéptido de conformidad con cualquiera de  
las reivindicaciones 13 a 16, en donde el polipéptido  
20 comprende cambios de aminoácido 73E, 80T, 81V, 165Q, 169S, 210Q y 260Q.

21. El polipéptido de conformidad con cualquiera de  
las reivindicaciones 13 a 16, en donde el polipéptido

comprende cambios de aminoácido 73E, 80T, 165Q, 169S, 210Q, 260Q y 274T.

22. El polipéptido de conformidad con cualquiera de  
5 las reivindicaciones 13 a 16, en donde el polipéptido  
comprende cambios de aminoácido 130A, 131M, 179F, 210Q, 260Q  
y 274T.

23. El polipéptido de conformidad con cualquiera de  
10 las reivindicaciones 13 a 22, que comprende un cambio de  
aminoácido 267V de la SEQ ID NO: 71 en la posición de  
aminoácido 267.

24. El polipéptido de conformidad con cualquiera de  
15 las reivindicaciones 1-23, que comprende la secuencia de  
aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ  
ID NO: 2-42, 44-60 y 72-112 y 114-130 y 150-155.

25. El polipéptido de conformidad con cualquiera de  
20 las reivindicaciones 1-23, que comprende la secuencia de  
aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ  
ID NO: 2-42, 55-60 y 72-112 y 125-130 y 150-155.

26. El polipéptido de conformidad con cualquiera de  
25 las reivindicaciones 1-25, que además comprende una etiqueta

histidina en la terminal C del polipéptido, incluyendo, pero no limitado a la secuencia de aminoácidos GSTENLYFQSGALEHHHHHH (SEQ ID NO: 139).

5           27. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 26, en donde la etiqueta de histidina comprende una etiqueta histidina escindible, que incluye, pero no se limita a una etiqueta de histidina escindible que comprende la secuencia de aminoácido  $X_N$ PQ(L/Q)PX<sub>N</sub>HHHHHH (SEQ  
10 ID NO: 131), en donde  $X_N$  es un enlazador de entre 1-25 residuos de aminoácidos.

          28. El polipéptido de conformidad con la reivindicación 27, en donde la etiqueta histidina escindible  
15 comprende la secuencia de aminoácidos GSSGSSGSQPQLPYGSSGSSGSHHHHHH (SEQ ID NO: 132).

          29. Un ácido nucleico que codifica el polipéptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.  
20

          30. Un vector de expresión de ácido nucleico que comprende un ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 29.

31. Una célula huésped recombinante que comprende el vector de expresión de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 30.

5           32. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, el ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 29, el vector de expresión de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 30, y/o la célula huésped recombinantes de  
10 conformidad con la reivindicación 31, y un portador farmacéuticamente aceptable.