

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido, que comprende: una variante D1 de una proteína reguladora de señales α (SIRP- α) que comprende un dominio D1 de SIRP- α , o un fragmento de este, con una mutación de aminoácidos en el residuo 80 con respecto a un dominio D1 de SIRP- α de tipo salvaje; y entre una y nueve mutaciones de aminoácidos adicionales con respecto a un dominio D1 de SIRP- α de tipo salvaje en residuos seleccionado dentro del grupo que consiste en: residuo 6, residuo 27, residuo 31, residuo 47, residuo 53, residuo 54, residuo 56, residuo 66 y residuo 92.
2. El polipéptido de la reivindicación 1, donde el dominio D1 de SIRP- α de tipo salvaje comprende una secuencia de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 1-10.
3. El polipéptido de la reivindicación 1, donde la variante D1 de SIRP- α comprende la secuencia de aminoácidos

EEELQX₁IQPDKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPGRX₄LIYNQX₅X₆GX₇FPRVTTVSDX₈TKRNNMDFSIRIGX₉ITPADAGTYXCX₁₀KFRKGSPDDVEFKSG AGTELSVRAPKS (SEQ ID NO: 49), donde X₁ es V, L o I; X₂ es A, I, V o L; X₃ es I, F, S o T; X₄ es E, V o L; X₅ es K o R; X₆ es E o Q; X₇ es H, P o R; X₈ es L, T, S o G; X₉ es A; y X₁₀ es V o I; y donde la variante D1 de SIRP- α comprende entre dos y diez sustituciones de aminoácidos con respecto a un dominio D1 de SIRP- α de tipo salvaje con una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.

4. El polipéptido de la reivindicación 3, donde la variante D1 de SIRP- α comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en cualquiera de las SEQ ID NOs: 78-85.
5. El polipéptido de la reivindicación 1, donde la variante D1 de SIRP- α comprende la secuencia de aminoácidos

EEELQX₁IQPDKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPGRX₄LIYNQX₅X₆GX₇FPRVTTVSDX₈TKRNNMDFSIRIGX₉X₁₀X₁₁X₁₂ADAGTYXCX₁₃KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO: 218), donde X₁ es V, L o I; X₂ es A, V, L o I; X₃ es I, S, T o F; X₄ es E, L o V; X₅ es K o R; X₆ es E o Q; X₇ es H, R o P; X₈ es S, G, L o T; X₉ es A; X₁₀ es cualquier aminoácido; X₁₁ es cualquier aminoácido; X₁₂ es cualquier aminoácido; y X₁₃ es V o I; y donde la variante D1 de SIRP- α comprende entre dos y trece sustituciones de aminoácidos con respecto a un dominio D1 de SIRP- α de tipo salvaje con una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.

6. El polipéptido de la reivindicación 5, donde X₁₀ es I.
7. El polipéptido de la reivindicación 5, donde X₁₁ es T.
8. El polipéptido de la reivindicación 5, donde X₁₁ es un aminoácido que no sea T.
9. El polipéptido de la reivindicación 5, donde X₁₂ es P.
10. El polipéptido de la reivindicación 1, donde la variante D1 de SIRP- α comprende la secuencia de aminoácidos

EEELQX₁IQPDKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPGRELIYNQX₄EGX₅FPRVTTVSDX₆TKRNNMDFSIRIGX₇ITPADAGTYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAPKS (SEQ ID NO: 52), donde X₁ es V, L o I; X₂ es A, I o L; X₃ es I, T, S o F; X₄ es K o R; X₅ es H, P o R; X₆ es L, T o G; y X₇ es A; y donde la variante D1 de SIRP- α comprende entre dos y siete sustituciones de aminoácidos con respecto a un dominio D1 de SIRP- α de tipo salvaje con una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.

11. El polipéptido de la reivindicación 10, donde X_1 es V o I, X_2 es A o I, X_3 es I o F, X_4 es K o R, X_5 es H o P, X_6 es L o T y X_7 es A.
12. El polipéptido de la reivindicación 10, donde la variante D1 de SIRP- α comprende entre tres y siete sustituciones de aminoácidos con respecto a un dominio D1 de SIRP- α de tipo salvaje con una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.
13. El polipéptido de la reivindicación 10, donde la variante D1 de SIRP- α comprende entre cuatro y siete sustituciones de aminoácidos con respecto a un dominio D1 de SIRP- α de tipo salvaje con una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.
14. El polipéptido de la reivindicación 10, donde la variante D1 de SIRP- α comprende entre cinco y siete sustituciones de aminoácidos con respecto a un dominio D1 de SIRP- α de tipo salvaje con una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.
15. El polipéptido de la reivindicación 10, donde la variante D1 de SIRP- α comprende entre seis y siete sustituciones de aminoácidos con respecto a un dominio D1 de SIRP- α de tipo salvaje con una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.
16. El polipéptido de la reivindicación 10, donde la variante D1 de SIRP- α comprende siete sustituciones de aminoácidos con respecto a un dominio D1 de SIRP- α de tipo salvaje con una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.
17. El polipéptido de la reivindicación 10, donde X_1 es I.
18. El polipéptido de la reivindicación 10, donde X_2 es I.
19. El polipéptido de la reivindicación 10, donde X_3 es F.
20. El polipéptido de la reivindicación 10, donde X_4 es R.
21. El polipéptido de la reivindicación 10, donde X_5 es P.
22. El polipéptido de la reivindicación 10, donde X_6 es T.
23. El polipéptido de la reivindicación 10, donde cada uno de X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 y X_6 no es un aminoácido de tipo salvaje.
24. El polipéptido de la reivindicación 10, donde la variante D1 de SIRP- α comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 81-85.
25. El polipéptido de la reivindicación 1, donde la variante D1 de SIRP- α comprende la secuencia de aminoácidos
EEELQX₁IQPDKSVSVAAGESAILHCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPARELIYNQX₄EG
X₅FPRVTTVSEX₆TKRENMDFSISIX₇ITPADAGTYVCVKFRKGSPDTEFKSGAGTEL
SVRAKPS (SEQ ID NO: 212), donde X_1 es V, L o I; X_2 es V, I o L; X_3 es I, T, S o F; X_4 es K o R; X_5 es H, P o R; X_6 es S, T o G; y X_7 es A; y donde la variante D1 de SIRP- α comprende entre dos y siete sustituciones de aminoácidos con respecto a un dominio D1 de SIRP- α de tipo salvaje con la secuencia de la SEQ ID NO: 2.
26. El polipéptido de la reivindicación 1, donde la variante D1 de SIRP- α se une a CD47 humano con una K_D de menos de alrededor de 5×10^{-9} M.
27. El polipéptido de la reivindicación 1, que comprende además un monómero del dominio de Fc enlazado al extremo N o al extremo C del polipéptido, donde el monómero del dominio de Fc es una región Fc de IgG1, IgG2 o IgG4 humana.

28. El polipéptido de la reivindicación 27, donde el monómero del dominio de Fc comprende al menos una mutación con respecto a una región Fc de IgG1, IgG2 o IgG4 humana de tipo salvaje.
29. El polipéptido de la reivindicación 28, donde el monómero del dominio Fc comprende (i) una región IgG1 Fc humana que comprende una mutación N297A; (ii) una región IgG1 Fc humana que comprende las mutaciones L234A, L235A y G237A; (iii) una región IgG1 Fc humana que comprende las mutaciones L234A, L235A y N297A; (iv) una región IgG2 Fc humana que comprende una mutación N297A; (v) una región IgG2 Fc humana que comprende las mutaciones A330S y P331S; (vi) una región IgG2 Fc humana que comprende las mutaciones A330S, P331S y N297A; (vii) una región IgG4 Fc humana que comprende las mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A y delG236 (viii) una región IgG4 Fc humana que comprende las mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A.
30. El polipéptido de la reivindicación 29, donde el monómero del dominio Fc comprende una región IgG1 Fc humana que comprende las mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A.
31. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 28 – 30, donde el polipéptido tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de la SEQ ID NO: 135, la SEQ ID NO: 136 o la SEQ ID NO: 137.
32. Una composición que comprende el polipéptido de la reivindicación 31, en donde el polipéptido es un dímero.
33. La composición de la reivindicación 32, en donde el dímero es un homodímero.
34. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 28 - 33, donde el monómero del dominio Fc comprende:
35. (a) una de las siguientes sustituciones de aminoácidos con respecto a la IgG1 humana de tipo salvaje: T366W, T366S, L368A, Y407V, T366Y, T394W, F405W, Y349T, Y349E, Y349V, L351T, L351H, L351N, L351K, P353S, S354D, D356K, D356R, D356S, E357K, E357R, E357Q, S364A, T366E, L368T, L368Y, L368E, K370E, K370D, K370Q, K392E, K392D, T394N, P395N, P396T, V397T, V397Q, L398T, D399K, D399R, D399N, F405T, F405H, F405R, Y407T, Y407H, Y407I, K409E, K409D, K409T o K409I. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 28 – 34, donde el polipéptido presenta una reducción de la fagocitosis en un ensayo de fagocitosis en comparación con un polipéptido con una región Fc de IgG humana de tipo salvaje.
36. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 28 – 31 y 34 – 35, donde el monómero del dominio de Fc está enlazado a un segundo polipéptido que comprende un segundo monómero del dominio de Fc para formar un dímero del dominio de Fc.
37. El polipéptido de la reivindicación 36, donde el segundo monómero del dominio de Fc está enlazado a un polipéptido adicional.
38. El polipéptido de la reivindicación 37, donde el polipéptido adicional comprende un dominio variable del anticuerpo.
39. El polipéptido de la reivindicación 38, donde el dominio variable del anticuerpo se dirige a un antígeno expresado en una célula.
40. El polipéptido de la reivindicación 39, donde la célula es una célula cancerosa.

41. El polipéptido de la reivindicación 40, donde el dominio variable del anticuerpo se une a una proteína de la superficie celular involucrada en la regulación de células inmunitarias.
42. El polipéptido de la reivindicación 37, donde el polipéptido adicional comprende una proteína terapéutica.
43. El polipéptido de la reivindicación 42, donde la proteína terapéutica es una citocina, una interleucina, un antígeno, un esteroide, un agente antiinflamatorio o un agente inmunomodulador.
44. El polipéptido de la reivindicación 42, donde el polipéptido adicional comprende una variante D1 de SIRP- α .
45. El polipéptido de la reivindicación 1, que comprende además una albúmina sérica humana (HSA) (SEQ ID NO: 12).
46. El polipéptido de la reivindicación 45, donde la HSA comprende una sustitución de aminoácidos C34S o K573P con respecto a la SEQ ID NO: 12.
47. El polipéptido de la reivindicación 45, donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 152-159.
48. El polipéptido de la reivindicación 1, que comprende además un péptido de unión a albúmina.
49. El polipéptido de la reivindicación 48, donde el péptido de unión a albúmina comprende la secuencia de aminoácidos DICLPRWGCLW (SEQ ID NO: 160).
50. El polipéptido de la reivindicación 1, que comprende además un polímero de polietilenglicol (PEG).
51. El polipéptido de la reivindicación 50, donde el polímero de PEG se une a una sustitución de cisteína en el polipéptido.
52. Un polipéptido, que comprende:
 - (a) una variante D1 de una proteína reguladora de señales α (SIRP- α), donde la variante D1 de SIRP- α comprende la secuencia de aminoácidos EEX₁X₂QX₃IQPDKX₄VX₅VAAGEX₆X₇X₈LX₉CTX₁₀TSLX₁₁PVGPIQWFRGAGPX₁₂RX₁₃LIYNQX₁₄X₁₅GX₁₆FPRVTTVSX₁₇X₁₈TX₁₉RX₂₀NMDFX₂₁IX₂₂IX₂₃X₂₄ITX₂₅ADAGTYCYX₂₆KX₂₇RKGSPDX₂₈X₂₉EX₃₀KSGAGTELSVRX₃₁KPS (SEQ ID NO: 47), donde X₁ es E o G; X₂ es L, I o V; X₃ es V, L o I; X₄ es S o F; X₅ es L o S; X₆ es S o T; X₇ es A o V; X₈ es I o T; X₉ es H, R o L; X₁₀ es A, V, I o L; X₁₁ es I, T, S o F; X₁₂ es A o G; X₁₃ es E, V o L; X₁₄ es K o R; X₁₅ es E o Q; X₁₆ es H, P o R; X₁₇ es D o E; X₁₈ es S, L, T o G; X₁₉ es K o R; X₂₀ es E o N; X₂₁ es S o P; X₂₂ es S o R; X₂₃ es S o G; X₂₄ es cualquier aminoácido; X₂₅ es cualquier aminoácido; X₂₆ es V o I; X₂₇ es F, L o V; X₂₈ es D o se encuentra ausente; X₂₉ es T o V; X₃₀ es F o V; y X₃₁ es A o G; y donde la variante D1 de SIRP- α tiene al menos dos sustituciones de aminoácidos con respecto a un dominio D1 de SIRP- α de tipo salvaje con una secuencia de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 1 a 10; y
 - (b) una variante de Fc que comprende un dímero del dominio de Fc con dos monómeros del dominio de Fc, donde cada monómero del dominio de Fc es de manera independiente (i) una región Fc de IgG1 humana que comprende una mutación N297A; (ii) una región Fc de IgG1 humana que comprende las mutaciones L234A, L235A y G237A; (iii) una región Fc de IgG1 humana que comprende las mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A; (iv) una región Fc

de IgG2 humana que comprende una mutación N297A; (v) una región Fc de IgG2 humana que comprende las mutaciones A330S y P331S; (vi) una región Fc de IgG2 humana que comprende las mutaciones A330S, P331S y N297A; (vii) una región Fc de IgG4 humana que comprende las mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A y delG236; o (viii) una región Fc de IgG4 humana que comprende las mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A.

53. El polipéptido de la reivindicación 52, donde uno de los monómeros del dominio de Fc en el dímero del dominio de Fc comprende una región Fc de IgG1 humana que comprende las mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A.
54. El polipéptido de la reivindicación 52, donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NOs: 98-104, 107-113, 116-122 o 135-137.
55. El polipéptido de la reivindicación 52, donde la variante de Fc presenta una unión extirpada o reducida a un receptor de Fcγ en comparación con una versión de tipo salvaje de una región Fc de IgG humana.
56. El polipéptido de la reivindicación 52, donde la variante de Fc de IgG1 o IgG2 presenta una unión extirpada o reducida a los receptores de Fcγ CD16a, CD32a, CD32b, CD32c y CD64 en comparación con una versión de tipo salvaje de una región Fc de IgG1 o IgG2 humana.
57. El polipéptido de la reivindicación 52, donde la variante de Fc de IgG4 presenta una unión extirpada o reducida a los receptores de Fcγ CD16a y CD32b en comparación con una versión de tipo salvaje de la región Fc de IgG4 humana.
58. El polipéptido de la reivindicación 52, donde la variante de Fc de IgG1 o IgG2 presenta una unión extirpada o reducida a C1q en comparación con una versión de tipo salvaje de una fusión de Fc de IgG1 o IgG2 humana.
59. El polipéptido de la reivindicación 52, donde la variante de Fc se une a un receptor de Fcγ con una K_D de más de alrededor de 5×10^{-6} M.
60. Un polipéptido, que comprende: una variante de Fc, donde la variante de Fc comprende un dímero del dominio de Fc con dos monómeros del dominio de Fc, donde cada monómero del dominio de Fc se selecciona de manera independiente de entre (i) una región Fc de IgG1 humana que comprende las mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A; (ii) una región Fc de IgG2 humana que comprende las mutaciones A330S, P331S y N297A; o (iii) una región Fc de IgG4 humana que comprende las mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A.
61. El polipéptido de la reivindicación 60, donde los dos monómeros del dominio Fc son idénticos.
62. El polipéptido de la reivindicación 60, donde la variante Fc es una región Fc de IgG1 humana que comprende las mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A.
63. El polipéptido de la reivindicación 60, donde uno de los monómeros del dominio de Fc es una región Fc de IgG2 humana que comprende las mutaciones A330S, P331S y N297A.
64. El polipéptido de la reivindicación 60, donde la variante Fc presenta una unión extirpada o reducida a un receptor de Fcγ en comparación con la versión de tipo salvaje de la región Fc de IgG humana.

65. El polipéptido de la reivindicación 64, donde la variante Fc presenta una unión extirpada o reducida a los receptores de Fcγ CD16a, CD32a, CD32b, CD32c y CD64 en comparación con la versión de tipo salvaje de la región Fc de IgG humana.
66. El polipéptido de la reivindicación 60, donde la variante Fc presenta una unión extirpada o reducida a C1q en comparación con la versión de tipo salvaje de la fusión de Fc de IgG humana.
67. El polipéptido de la reivindicación 60, donde al menos uno de los monómeros del dominio de Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende las mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A.
68. El polipéptido de la reivindicación 67, donde la variante Fc presenta una unión extirpada o reducida a un receptor de Fcγ en comparación con la región Fc de IgG4 humana de tipo salvaje.
69. El polipéptido de la reivindicación 68, donde la variante Fc presenta una unión extirpada o reducida a los receptores de Fcγ CD16a y CD32b en comparación con la versión de tipo salvaje de su región Fc de IgG4 humana.
70. El polipéptido de la reivindicación 60, donde la variante Fc se une a un receptor de Fcγ con una K_D de más de alrededor de 5×10^{-6} M.
71. El polipéptido de la reivindicación 60, que comprende además un polipéptido de unión a CD47.
72. El polipéptido de la reivindicación 71, donde el C-terminal del polipéptido de unión CD47 está unido al N-terminal de la variante Fc.
73. El polipéptido de la reivindicación 71, donde la variante Fc presenta una unión extirpada o reducida a un receptor de Fcγ en comparación con una versión de tipo salvaje de una región Fc de IgG humana.
74. El polipéptido de la reivindicación 71, donde el polipéptido de unión a CD47 no provoca anemia aguda en roedores y primates no humanos.
75. El polipéptido de la reivindicación 71, donde el polipéptido de unión a CD47 no provoca anemia aguda en seres humanos.
76. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 71 – 73, donde el polipéptido de unión a CD47 es un polipéptido de una proteína reguladora de señales α (SIRP-α) o un fragmento de este.
77. El polipéptido de la reivindicación 76, donde el polipéptido de SIRP-α comprende una variante D1 de SIRP-α que comprende la secuencia de aminoácidos
EEELQX₁IQPDKSVLVAAGETATLRCTX₂TSLX₃PVGPIQWFRGAGPGRX₄LIYNQX₅EGX₆FPRVTTVSDX₇TKRNNMDFSIRIGX₈ITPADAGTYXCX₉KFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPS (SEQ ID NO: 51), donde X₁ es V o I; X₂ es A o I; X₃ es I o F; X₄ es E o V; X₅ es K o R; X₆ es H o P; X₇ es L o T; X₈ es cualquier aminoácido que no sea N; y X₉ es V o I.
78. El polipéptido de la reivindicación 77, donde el polipéptido de SIRP-α comprende una variante D1 de SIRP-α donde X₁ es V o I; X₂ es A o I; X₃ es I o F; X₄ es E; X₅ es K o R; X₆ es H o P; X₇ es L o T; X₈ no es N; y X₉ es V.
79. Un polipéptido, que comprende: una variante D1 de la proteína reguladora de señales α (SIRP-α), donde la variante D1 de SIRP-α es un dominio D1 de SIRP-α de origen no natural y de afinidad alta, donde la variante D1 de SIRP-α se une a CD47 humano

con una afinidad al menos 10 veces mayor que la afinidad de un dominio D1 de SIRP- α de origen natural que se une a CD47 humano; y un monómero del dominio de Fc, donde el monómero del dominio de Fc está enlazado a un segundo polipéptido que comprende un segundo monómero del dominio de Fc para formar un dominio de Fc, donde el dominio de Fc tiene una función efectora extirpada o reducida y una unión a C1q extirpada o reducida.

80. El polipéptido de la reivindicación 79, donde el dominio D1 de SIRP- α de origen no natural y de afinidad alta comprende una mutación de aminoácidos en el residuo 80.
81. Un polipéptido, que comprende una variante D1 de la proteína reguladora de señales α (SIRP- α), donde la variante D1 de SIRP- α se une al CD47 de una primera especie con una K_D de menos de 250 nM; y donde la variante D1 de SIRP- α se une al CD47 de una segunda especie con una K_D de menos de 250 nM; y la K_D para el CD47 de la primera especie y la K_D para el CD47 de la segunda especie tienen una diferencia de hasta 100 veces entre sí; donde la primera especie y la segunda especie se seleccionan dentro del grupo que consiste en: seres humanos, roedores y primates no humanos.
82. El polipéptido de la reivindicación 81, donde la variante D1 de SIRP- α se une al CD47 de 3 especies diferentes.
83. El polipéptido de la reivindicación 81, donde el primate no humano es un macaco cangrejero.
84. Un polipéptido, que comprende: (a) un dominio D1 de la proteína reguladora de señales α (SIRP- α) que se une a CD47 humano con una K_D de menos de 250 nM; y (b) un monómero del dominio de Fc enlazado al extremo N o al extremo C del dominio D1 de SIRP- α , donde el polipéptido no provoca anemia aguda en roedores y primates no humanos.
85. El polipéptido de la reivindicación 84, donde el polipéptido es una variante de origen no natural de un dominio D1 de SIRP- α humano.
86. El polipéptido de la reivindicación 84, donde la administración del polipéptido *in vivo* genera una reducción de hemoglobina de menos de 50 % durante la primera semana después de la administración.
87. El polipéptido de la reivindicación 84, donde la administración del polipéptido en los seres humanos genera una reducción de hemoglobina de menos de 50 % durante la primera semana después de la administración.
88. El polipéptido de la reivindicación 81, que comprende además al menos una variante Fc, donde la variante Fc se selecciona de entre (i) una región Fc de IgG1 humana que consiste en las mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A; (ii) una región Fc de IgG2 humana que consiste en las mutaciones A330S, P331S y N297A; o (iii) una región Fc de IgG4 humana que comprende las mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A.
89. El polipéptido de la reivindicación 88, donde la variante Fc es una región Fc de IgG1 humana que consiste en las mutaciones L234A, L235A, G237A y N297A.
90. El polipéptido de la reivindicación 88, donde la variante Fc es una región Fc de IgG2 humana que consiste en las mutaciones A330S, P331S y N297A.
91. El polipéptido de la reivindicación 88, donde la variante Fc es una región Fc de IgG4 humana que comprende las mutaciones S228P, E233P, F234V, L235A, delG236 y N297A.

92. Un ácido nucleico aislado que codifica el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 31 y 34 – 91.
93. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 92.
94. Una célula hospedera que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 92 o el vector de la reivindicación 93.
95. Un método para producir un polipéptido que comprende cultivar la célula hospedera de la reivindicación 94 bajo condiciones apropiadas para causar la expresión del polipéptido y recuperar el polipéptido.
96. Una composición que comprende el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 91 y un portador farmacéuticamente aceptable.
97. La composición de la reivindicación 31 o 32, que además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.