

REIVINDICACIONES

Se reivindica:

1. Una proteína de fusión que comprende:

- a. una proteína de extensión de vida media,
- b. un enlazador, y
- c. una proteína GDF15;

en donde la proteína de fusión se dispone a partir del extremo N-terminal hacia el extremo C-terminal en el orden (a)-(b)-(c).

2. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde la proteína GDF15 es una proteína GDF15 madura o una variante funcional de esta.

3. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde la proteína GDF15 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 6, 7, 8, 9, 10 u 11.

4. La proteína de fusión de la reivindicación 3, en donde la proteína GDF15 comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la sec. con núm. de ident.: 6, 7, 8, 9, 10 y 11.

5. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la proteína de extensión de vida media es albúmina sérica humana (HSA) o una variante funcional de esta.

6. La proteína de fusión de la reivindicación 5, en donde la proteína de extensión de vida media comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1.

7. La proteína de fusión de la reivindicación 6, en donde la proteína de extensión de vida media comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las sec. con núms. de ident.: 1, 2 y 3.
8. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el enlazador es un enlazador flexible.
9. La proteína de fusión de la reivindicación 8, en donde el enlazador comprende la secuencia (GGGS) n , en donde n es 2 a 20.
10. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el enlazador es un enlazador estructurado.
11. La proteína de fusión de la reivindicación 10, en donde el enlazador comprende la secuencia (AP) n o (EAAAK) n , en donde n es 2 a 20.
12. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el enlazador comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en (GGGGA) n , (PGGGS) n , (AGGGS) n o GGS-(EGKSSGSGSESKST) n -GGG en donde n es 2 a 20.
13. Una proteína de fusión que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con las sec. con núms. de ident.: 5, 25-30, 36-37, 40, 48, 55-56, 59-60, 64-75, 92, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, o 127.
14. La proteína de fusión de la reivindicación 13, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las sec. con núms. de ident.: 5, 25-30, 40, 55-56, 59-60, 70, 92, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125 y 127.

15. Una molécula aislada de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
16. La molécula aislada de ácido nucleico de la reivindicación 15 que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con las sec. con núms. de ident.: 76-91, 95, 109, 110, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126 y 128.
17. La molécula aislada de ácido nucleico de la reivindicación 16 que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las sec. con núms. de ident.: 76-91, 95, 109, 110, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126 y 128.
18. Un vector que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
19. El vector de la reivindicación 18 que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las sec. con núms. de ident.: 76-91 y 95, 109, 110, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126 y 128.
20. Una célula huésped que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
21. Un método para producir la proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende:
 - (1) cultivar una célula huésped que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de fusión bajo una condición que se produzca la proteína de fusión; y
 - (2) recuperar la proteína de fusión producida por la célula huésped.

22. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un portador farmacéuticamente aceptable.
23. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un portador farmacéuticamente aceptable.
24. Un método para tratar o prevenir un trastorno metabólico, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de este una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 22 o 23.
25. Un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la diabetes tipo 2, elevados niveles de glucosa, elevados niveles de insulina, obesidad, dislipidemia, nefropatía diabética; lesión isquémica del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva y artritis reumatoide en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende una proteína de fusión que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 60 y un portador farmacéuticamente aceptable.
26. Un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en la diabetes tipo 2, elevados niveles de glucosa, elevados niveles de insulina, obesidad, dislipidemia, nefropatía diabética; lesión isquémica del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva y artritis reumatoide en un sujeto que lo

- necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende una proteína de fusión que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 92 y un portador farmacéuticamente aceptable.
27. Un dímero que comprende dos cadenas polipeptídicas, en donde cada cadena comprende desde el extremo N-terminal hacia el extremo C-terminal, una región de HSA, un enlazador y una región de GDF15; en donde la región de HSA comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con las sec. con núms. de ident.: 1, 2 o 3 y en donde la región de GDF15 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con la sec. con núms. de ident.: 6, 7, 8, 9, 10 u 11.
28. El dímero de la reivindicación 27, en donde la región de HSA comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las sec. con núms. de ident.: 1, 2 y 3.
29. El dímero de la reivindicación 27, en donde la región de GDF15 comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las sec. con núms. de ident.: 6, 7, 8, 9, 10 y 11.
30. El dímero de la reivindicación 27, en donde las dos cadenas polipeptídicas se unen mediante enlaces disulfuro.
31. El dímero de la reivindicación 27, en donde la región de HSA y la región de GDF15 se acoplan mediante un enlazador polipeptídico.
32. El dímero de la reivindicación 31, en donde la región de HSA y la región de GDF15 se acoplan mediante un enlazador flexible.

33. El dímero de la reivindicación 32, en donde el enlazador polipeptídico comprende la secuencia (GGGGS) n , en donde n es 2 a 20.
34. El dímero de la reivindicación 31, en donde la región de HSA y la región de GDF15 se acoplan mediante un enlazador estructurado.
35. El dímero de la reivindicación 34, en donde el enlazador polipeptídico comprende la secuencia (AP) n o (EAAAK) n , en donde n es 2 a 20.
36. El dímero de la reivindicación 31, en donde el enlazador comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en (GGGGA) n , (PGGGS) n , (AGGGS) n o GGS-(EGKSSGSGSESKST) n -GGS en donde n es 2 a 20.
37. Un dímero que comprende (i) una primera cadena polipeptídica que comprende una primera región de HSA en el extremo N-terminal, un enlazador y una primera región de GDF15 en el extremo C-terminal y (ii) una segunda cadena polipeptídica que comprende una segunda región de GDF15; en donde la región de HSA comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con las sec. con núms. de ident.: 1, 2 o 3 y en donde la primera región de GDF15 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con las sec. con núms. de ident.: 6, 7, 8, 9, 10 u 11 y la segunda región de GDF15 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad con las sec. con núms. de ident.: 6, 7, 8, 9, 10 u 11.

38. El dímero de la reivindicación 37, en donde la región de HSA comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las sec. con núms. de ident.: 1, 2 y 3.
39. El dímero de la reivindicación 37, en donde la región de GDF15 comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las sec. con núms. de ident.: 6, 7, 8, 9, 10 y 11.
40. El dímero de la reivindicación 37, en donde el enlazador comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en (GGGGS)_n, (AP)_n, (EAAAK)_n, (GGGGA)_n, (PGGGS)_n, (AGGGS)_n y GGS-(EGKSSGSGSESKST)_n-GGS en donde n es 2 a 20
41. El dímero de la reivindicación 37, en donde las dos cadenas polipeptídicas se unen mediante enlaces disulfuro.
42. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las sec. con núms. de ident.: 7, 8, 9, 10 y 11.
43. Una molécula aislada de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las sec. con núms. de ident.: 96-108.
44. Un vector que comprende una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las sec. con núms. de ident.: 96-108.
45. Una célula huésped que comprende una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en las sec. con núms. de ident.: 96-108.