

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de IL-22 que comprende un ácido graso unido de forma covalente a una proteína IL-22.
2. Un derivado de acuerdo con la reivindicación 1, donde el ácido graso se une de forma covalente a la proteína IL-22 mediante un enlazador.
3. Un derivado de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el ácido graso es:
 - (i) de la Fórmula I:

$$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}-^*$$
 donde x es un número entero en el intervalo de 10-18, opcionalmente 12-18, 14-16 o 16-18, y * designa un punto de unión a la proteína IL-22 o enlazador;
 - (ii) un diácido graso;
 - (iii) un diácido C12, C14, C16, C18 o C20;
 - (iv) un diácido C16 o C18; y/o
 - (v) un diácido C18.
4. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la proteína de IL-22 es IL-22 humana nativa madura (hIL-22; SEQ ID NO: 1) o una variante de esta.
5. Un derivado de acuerdo con la reivindicación 4, donde la variante:
 - (i) es una forma sustituida de hIL-22;
 - (ii) está sustituida en la posición 1, 21, 35, 64, 113 y/o 114 de hIL-22;
 - (iii) comprende una sustitución de hIL-22 seleccionada del grupo que consiste en A1C, A1G, A1H, N21C, N21D, N21Q, N35C, N35D, N35H, N35Q, N64C, N64D, N64Q, N64W, Q113C, Q113R, K114C y K114R; y/o
 - (iv) comprende un residuo Cys en la posición 1 de hIL-22.
6. Un derivado de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, donde la variante:
 - (i) es una forma extendida de hIL-22;
 - (ii) comprende un péptido del extremo N;
 - (iii) comprende un trímero del extremo N; y/o

(iv) comprende G-P-G del extremo N.

7. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, donde el enlazador comprende:

(i) uno o más aminoácidos, que incluyen opcionalmente Glu y/o Lys;

5 (ii) una unidad de oxietilenglicina o unidades de oxietilenglicina de múltiples enlaces, opcionalmente 2-5 de tales unidades;

(iii) uno o más residuos de oligo(etilenglicol) (OEG);

(iv) un grupo etilendiamina (C₂DA);

(v) un grupo acetamida (Ac);

10 (vi) γ Glu-OEG-OEG-C₂DA-Ac;

(vii) γ Glu- γ Glu- γ Glu- γ Glu-OEG-OEG- ϵ Lys- α Ac; y/o

(viii) γ Glu-OEG-OEG- ϵ Lys- α Ac

8. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, donde el enlazador es:

15 (i) un enlazador reactivo con Cys unido a un residuo de Cys en la hIL-22 o variante de este;

(ii) está unido en la posición -7, -5, 1, 6, 33, 113, 114 o 153 de la hIL-22 o variante de esta;

(iii) está unido a un residuo Cys sustituido en la posición 1, 6, 33, 113 o 114 de hIL-
20 22;

(iv) está unido a un residuo Cys en la posición -5, -7 o 153 con respecto a hIL-22; y/o

(v) está unido a un residuo Cys sustituido en la posición 1 de hIL-22.

9. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el derivado comprende un diácido C14, C16, C18 o C20 unido de forma covalente por
25 un enlazador a una variante de hIL-22, donde la variante comprende un G-P-G de extremo N y un residuo Cys en la posición 1 de hIL-22 y el enlazador está opcionalmente unido a dicho residuo Cys.

10. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el derivado es el Derivado 1-10 como se identificó en la presente.

30 11. Un proceso para preparar un derivado de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, que comprende unir de forma covalente un ácido graso a una proteína IL-22.

12. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 13. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para usar en terapia.

14. Un derivado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para usar en un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección metabólica, hepática, pulmonar,
10 intestinal, renal o cutánea.

15. Un derivado o composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, donde:

(i) la enfermedad, trastorno o afección metabólica es obesidad, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, hiperglucemia o hiperinsulinemia;

15 (ii) la enfermedad, trastorno o afección hepática es enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis, hepatitis alcohólica, insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática crónica, insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF), toxicidad hepática inducida por acetaminofeno, lesión hepática aguda, colangitis esclerosante, cirrosis biliar o una condición patológica
20 causada por cirugía o trasplante;

(iii) la enfermedad, trastorno o afección pulmonar es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, bronquiectasias, fibrosis pulmonar idiopática, síndrome de dificultad respiratoria aguda, una lesión química, una infección vírica, una infección bacteriana o una infección fúngica;

25 (iv) la enfermedad, trastorno o afección intestinal es enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, por su sigla en inglés), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de injerto contra huésped (GvHD), una lesión química, una infección viral o una infección bacteriana;

30 (v) la enfermedad, trastorno o afección renal es una enfermedad renal aguda o una enfermedad renal crónica; o

(vi) la enfermedad, trastorno o afección de la piel es una herida, enfermedad inflamatoria o GvHD.