

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

- 5
 1. Una proteína que comprende:
 - (a) un único polipéptido de progranulina;
 - (b) un primer polipéptido Fc que está unido al polipéptido de progranulina de (a); y
 - (c) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de Fc con el primer polipéptido Fc,
- 10

en donde la proteína comprende exactamente un polipéptido de progranulina;

el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc se une específicamente a un receptor de transferrina (TfR); y

el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprende al menos una posición seleccionada entre las siguientes: la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr

- 15

o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe, de acuerdo con la numeración EU.
- 20
 2. La proteína de la reivindicación 1, donde
 - (i) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc no incluyen una secuencia de región variable de cadena ligera y/o pesada de inmunoglobulina, ni una parte de unión al antígeno de esta, y/o
 - 25
 - (ii) el polipéptido de progranulina comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad mayor que 90 %, o de al menos 95 % con respecto a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:212.
- 30
 3. La proteína de la reivindicación 1 o 2, en donde el polipéptido de progranulina comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:212.
 4. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el primer polipéptido Fc está unido al polipéptido de progranulina a través de un enlace peptídico o enlazador

polipeptídico.

5. La proteína de la reivindicación 4, en donde

5 (i) el enlazador polipeptídico tiene una longitud de 1 a 50 aminoácidos, y/o

(ii) el enlazador polipeptídico es un enlazador polipeptídico flexible.

6. La proteína de la reivindicación 5, en donde el enlazador polipeptídico flexible es un
10 enlazador con alto contenido de glicina.

7. La proteína de la reivindicación 6, en donde el enlazador con alto contenido de glicina es G_4S (SEQ ID NO:277) o $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO:276).

15 8. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el extremo N o el extremo C del primer polipéptido Fc está unido al polipéptido de progranulina.

9. Una proteína que comprende:

(a) un primer polipéptido Fc que está unido a un primer polipéptido de progranulina; y

20 (b) un segundo polipéptido Fc que está unido a un segundo polipéptido de progranulina, en donde el primer polipéptido Fc y el segundo polipéptido Fc forman un dímero de Fc; en donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc se une específicamente a un receptor de transferrina (TfR); y

25 en donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprende al menos una posición seleccionada entre las siguientes: la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe, de acuerdo con la numeración EU.

30

10. La proteína de la reivindicación 9, en donde

(i) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc no incluyen una secuencia de región variable de cadena ligera y/o pesada de inmunoglobulina, ni una parte de unión al

antígeno de esta, y/o

(ii) cada uno del primer y segundo polipéptidos de progranulina comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad mayor que 90 %, o de al menos 95 % con respecto a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:212.

11. La proteína de la reivindicación 9 o 10, en donde cada uno del primer y el segundo polipéptidos de progranulina comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:212.

12. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde el primer polipéptido Fc está unido al primer polipéptido de progranulina a través de un enlace peptídico o enlazador polipeptídico, y donde el segundo polipéptido Fc está unido al segundo polipéptido de progranulina a través de un enlace peptídico o enlazador polipeptídico.

13. La proteína de la reivindicación 12, en donde

(i) el enlazador polipeptídico tiene una longitud de 1 a 50 aminoácidos, y/o

(ii) el enlazador polipeptídico es un enlazador polipeptídico flexible.

14. La proteína de la reivindicación 13, en donde el enlazador polipeptídico flexible es un enlazador con alto contenido de glicina.

15. La proteína de la reivindicación 14, en donde el enlazador con alto contenido de glicina es G_4S (SEQ ID NO:277) o $(G_4S)_2$ (SEQ ID NO:276).

16. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en donde

(i) el extremo N del primer polipéptido Fc está unido al extremo C del primer polipéptido de progranulina y el extremo N del segundo polipéptido Fc está unido al extremo C del segundo polipéptido de progranulina, o

(ii) el extremo N del primer polipéptido Fc está unido al extremo C del primer polipéptido de

progranulina y el extremo C del segundo polipéptido Fc está unido al extremo N del segundo polipéptido de progranulina, o

- 5 (iii) el extremo C del primer polipéptido Fc está unido al extremo N del primer polipéptido de progranulina y el extremo C del segundo polipéptido Fc está unido al extremo N del segundo polipéptido de progranulina.

- 10 17. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el primer polipéptido Fc es un polipéptido Fc modificado y/o el segundo polipéptido Fc es un polipéptido Fc modificado.

- 15 18. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde cada uno del primer polipéptido Fc y el segundo polipéptido Fc contiene modificaciones que promueven la heterodimerización y en donde uno de los polipéptidos Fc tiene una sustitución T366W y el otro polipéptido Fc tiene sustituciones T366S, L368A e Y407V, de acuerdo con la numeración EU.

- 20 19. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el dímero de Fc es un heterodímero de Fc.

20. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde

- 25 (i) el primer polipéptido Fc contiene las sustituciones T366S, L368A e Y407V y el segundo polipéptido Fc contiene la sustitución T366W, o

- (ii) el primer polipéptido Fc contiene la sustitución T366W y el segundo polipéptido Fc contiene las sustituciones T366S, L368A e Y407V.

- 30 21. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 17 a 20, donde el primer polipéptido Fc está unido al polipéptido de progranulina y comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226, y el segundo polipéptido Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:261.

22. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 20, donde el primer polipéptido Fc

está unido al primer polipéptido de progranulina y comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226, y el segundo polipéptido Fc está unido al segundo polipéptido de progranulina y comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:237, 238, 249 y 250.

5

23. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 17 a 20, donde el primer polipéptido Fc está unido al polipéptido de progranulina y comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:237, 238, 249 y 250, y el segundo polipéptido Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:267.

10

24. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 20, donde el primer polipéptido Fc está unido al primer polipéptido de progranulina y comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:237, 238, 249 y 250, y el segundo polipéptido Fc está unido al segundo polipéptido de progranulina y comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226.

15

25. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden un sitio de unión a FcRn natural.

20

26. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde

(i) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc no tienen una función efectora, o

(ii) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc incluyen las modificaciones Ala en la posición 234 y Ala en la posición 235, de acuerdo con la numeración EU, que reduce la función efectora.

25

27. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden cambios de aminoácidos con respecto a la secuencia Fc natural que extiende la semivida en suero, en donde

30

(i) los cambios de aminoácidos comprenden sustituciones de Leu en la posición 428 y Ser en la posición 434, de acuerdo con la numeración EU, o

(ii) los cambios de aminoácidos comprenden una sustitución de Ser o Ala en la posición 434, de acuerdo con la numeración EU.

28. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc se unen al dominio apical del receptor de transferrina.

29. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 posiciones que se seleccionan de las siguientes: la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe.

30. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden 11 posiciones de la siguiente manera: la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe.

31. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc tienen un dominio CH3 con una identidad de al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % con respecto a los aminoácidos 111-217 de cualquiera de las SEQ ID NO:34-38, 58, 60-90, 136 y 137-210.

32. La proteína de la reivindicación 31, en donde los residuos de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 de las posiciones correspondientes a las posiciones del índice EU 380, 384, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 413, 414, 415, 416, 421, 424 y 426 de cualquiera de las SEQ ID NO:34-38, 58, 60-90, 136 y 137-210 no se eliminan ni sustituyen.

33. La proteína de la reivindicación 31 o 32, donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:136-210.

34. La proteína de la reivindicación 33, en donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:136, 138, 150, 162, 174, 186 y 198.

5 35. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc tiene una identidad de la secuencia de aminoácidos de al menos 75 %, o al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 % o 95 %, en comparación con el polipéptido Fc de tipo salvaje correspondiente.

10 36. La proteína de la reivindicación 35, en donde el polipéptido Fc de tipo salvaje correspondiente es un polipéptido Fc de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4.

37. Una proteína que comprende:

15 (a) un primer polipéptido Fc que está unido a un polipéptido de progranulina a través de un enlazador polipeptídico; y

(b) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de Fc con el primer polipéptido Fc, donde (1) el primer polipéptido Fc comprende las mutaciones de ojal T366S, L368A e Y407V y el segundo polipéptido Fc comprende una mutación de botón T366W, de acuerdo con el esquema de numeración EU; o (2) el primer polipéptido Fc comprende una mutación de botón T366W y el segundo polipéptido Fc comprende mutaciones de ojal T366S, L368A e Y407V, de acuerdo con el esquema de numeración EU;

20

en donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc se une específicamente a un receptor de transferrina (TfR); y

25 en donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprende al menos una posición seleccionada entre las siguientes: la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe, de acuerdo con la numeración EU.

30

38. La proteína de la reivindicación 37, donde

(i) (a) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226, y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:261, o

(ii) el segundo polipéptido Fc comprende además mutaciones de unión a TfR.

39. La proteína de la reivindicación 38, en donde (a) comprende la secuencia de cualquiera
5 de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226, y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:273.

40. La proteína de la reivindicación 37, donde

(i) (a) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:237, 238, 249 y 250, y (b)
10 comprende la secuencia de la SEQ ID NO:267, o

(ii) el primer polipéptido Fc comprende además mutaciones de unión a TfR.

41. La proteína de la reivindicación 40, en donde (a) comprende la secuencia de la SEQ ID
15 NO:274 o 275 y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:267.

42. Una proteína que comprende:

(a) un primer polipéptido Fc que está unido a un primer polipéptido de progranulina a través
de un enlazador polipeptídico; y

20 (b) un segundo polipéptido Fc que está unido a un segundo polipéptido de progranulina a
través de un enlazador polipeptídico,

donde el primer y segundo polipéptidos Fc forman un dímero de Fc, el primer polipéptido
Fc comprende las mutaciones de ojal T366S, L368A e Y407V, el segundo polipéptido Fc
comprende una mutación de botón T366W;

25 donde (1) el extremo N del primer polipéptido de progranulina está unido al extremo C del
primer polipéptido Fc a través del enlazador polipeptídico, y el extremo N del segundo
polipéptido de progranulina está unido al extremo C del segundo polipéptido Fc a través del
enlazador polipeptídico; o (2) el extremo C del primer polipéptido de progranulina está unido
al extremo N del primer polipéptido Fc a través del enlazador polipeptídico, y el extremo C
30 del segundo polipéptido de progranulina está unido al extremo N del segundo polipéptido
Fc a través del enlazador polipeptídico; o (3) el extremo N del primer polipéptido de
progranulina está unido al extremo C del primer polipéptido Fc a través del enlazador
polipeptídico y el extremo C del segundo polipéptido de progranulina está unido al extremo
N del segundo polipéptido Fc a través del enlazador polipeptídico;

en donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc se une específicamente a un receptor de transferrina (TfR); y

en donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprende al menos una posición seleccionada entre las siguientes: la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe, según la numeración EU.

10 43. La proteína de la reivindicación 42, donde

(i) (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:213 o 214 y (b) comprende la secuencia de las SEQ ID NO:237 o 238, o

15 (ii) el segundo polipéptido Fc comprende además mutaciones de unión a TfR.

44. La proteína de la reivindicación 43, en donde (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:213 o 214 y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:274.

20 45. La proteína de la reivindicación 42, donde

(i) (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:225 o 226 y (b) comprende la secuencia de las SEQ ID NO:249 o 250, o

25 (ii) el segundo polipéptido Fc comprende además mutaciones de unión a TfR.

46. La proteína de la reivindicación 45, en donde (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:225 o 226 y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:275.

30 47. La proteína de la reivindicación 42, donde

(i) (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:213 o 214 y (b) comprende la secuencia de las SEQ ID NO:249 o 250, o

(ii) el segundo polipéptido Fc comprende además mutaciones de unión a TfR.

48. La proteína de la reivindicación 47, en donde (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:213 o 214 y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:275.

5

49. La proteína de la reivindicación 42, donde

(i) (a) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226, y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:281 o 286, o

10

(ii) el segundo polipéptido Fc comprende además las mutaciones L234A y L235A con o sin la mutación P329G, y/o las mutaciones M428L y N434S, de acuerdo con el esquema de numeración EU, o

15 (iii) el primer polipéptido Fc comprende además las mutaciones L234A y L235A con o sin la mutación P329G, y/o las mutaciones M428L y N434S, de acuerdo con el esquema de numeración EU, o

20 (iv) cada uno del primer y segundo polipéptidos Fc comprende además las mutaciones L234A y L235A con o sin la mutación P329G, y/o las mutaciones M428L y N434S, de acuerdo con el esquema de numeración EU.

50. La proteína de la reivindicación 49, en donde

25 (a) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226, y (b) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:209, 210, 282-285 y 287-291, o

(a) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:215-224 y 227-236, y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:281 o 286, o

30

(a) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:215-224 y 227-236, y (b) comprende la secuencia de las SEQ ID NO:209, 210, 282-285 y 287-291.

51. Un polipéptido que comprende un polipéptido Fc que se une a un polipéptido de

progranulina, donde el polipéptido Fc contiene las sustituciones T366S, L368A e Y407V, o una sustitución T366W, de acuerdo con la numeración EU, que promueven su heterodimerización a otro polipéptido Fc;

5 en donde el polipéptido Fc se une específicamente a un receptor de transferrina (TfR); y

10 en donde el polipéptido Fc comprende al menos una posición seleccionada entre las siguientes: la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe, de acuerdo con la numeración EU.

15 52. El polipéptido de la reivindicación 51, donde el polipéptido de progranulina comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad mayor que 90 %, o de al menos 95 % con respecto a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:212.

53. El polipéptido de la reivindicación 52, en donde el polipéptido de proteína comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:212.

20 54. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53, donde el polipéptido Fc está unido al polipéptido de progranulina a través de un enlace peptídico o enlazador polipeptídico.

25 55. El polipéptido de la reivindicación 54, en donde

(i) el enlazador polipeptídico tiene una longitud de 1 a 50 aminoácidos, y/o

(ii) el enlazador polipeptídico es un enlazador polipeptídico flexible.

30 56. El polipéptido de la reivindicación 55, en donde el enlazador polipeptídico flexible es un enlazador con alto contenido de glicina.

57. El polipéptido de la reivindicación 56, en donde el enlazador con alto contenido de glicina es G₄S (SEQ ID NO:277) o (G₄S)₂ (SEQ ID NO:276).

58. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 51 a 57, donde el extremo N o el extremo C del polipéptido Fc está unido al polipéptido de progranulina.

- 5 59. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 51 a 58, en donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 213, 214, 225 y 226, o
en donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 237, 238, 249 y 250.

10

60. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 51 a 59, donde el polipéptido Fc comprende las modificaciones Ala en la posición 234 y Ala en la posición 235, de acuerdo con la numeración EU, que reduce la función efectora.

- 15 61. El polipéptido de la reivindicación 60, en donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:215, 216, 227, 228, 239, 240, 251 y 252.

- 20 62. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 51 a 61, donde el polipéptido Fc comprende cambios de aminoácidos con respecto a la secuencia de Fc natural que extienden la semivida en suero, en donde los cambios de aminoácidos comprenden sustituciones de Leu en la posición 428 y Ser en la posición 434, de acuerdo con la numeración EU.

- 25 63. El polipéptido de la reivindicación 62, en donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:219-222, 231-234, 243-246 y 255-258.

- 30 64. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50 o el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 51 a 63 y un portador farmacéuticamente aceptable.

65. Uno o más polinucleótidos que comprenden una o más secuencias de ácidos nucleicos que codifican las partes (a) y (b) de la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50.

66. Uno o más vectores que comprenden uno o más polinucleótidos de la reivindicación 65.

67. Una célula huésped que comprende uno o más polinucleótidos(es) de la reivindicación 65 o uno o más vectores de la reivindicación 66.

5

68. Un método para hacer la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, que comprende el cultivo de la célula huésped de la reivindicación 67 en condiciones adecuadas para la expresión de la proteína.

10 69. Un polinucleótido que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 51 a 63.

70. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 69.

15 71. Una célula huésped que comprende el polinucleótido de la reivindicación 69 o el vector de la reivindicación 70.

20 72. Un método para hacer el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 51 a 63, que comprende el cultivo de la célula huésped de la reivindicación 71 en condiciones adecuadas para la expresión del polipéptido.