

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de activador de plasminógeno tipo urocinasa modificado (u-PA), que comprende , en un polipéptido de u-PA no modificado, una o más modificaciones de aminoácidos seleccionadas de entre modificaciones que corresponden a V41R, R35Q, H37Y, Y40Q, D60aP, L97bA, T97aI y H99Q, y modificaciones de aminoácidos conservadoras de los mismos, por lo que el polipéptido de u-PA modificado tiene actividad/especificidad incrementada para una proteína de complemento en comparación con la forma activa no modificada del polipéptido de u-PA, en donde:

las modificaciones de aminoácidos se seleccionan entre reemplazos, inserciones y deleciones en la secuencia primaria del polipéptido de u-PA modificado;

el polipéptido de u-PA modificado escinde una proteína de complemento para inhibir o reducir de este modo la activación de complemento en comparación con el polipéptido de u-PA no modificado que no contiene las modificaciones de aminoácidos;

la proteína de complemento es C3;

los residuos se numeran por numeración de quimotripsina;

el polipéptido de u-PA no modificado comprende la secuencia expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1-6, o un fragmento catalíticamente activo del mismo que incluye la o las posiciones de modificación de aminoácidos;

el polipéptido de u-PA modificado tiene al menos 85% de identidad de secuencia con un polipéptido de cualquiera de SEQ ID NO: 1-6; y

las modificaciones conservadoras se seleccionan de entre R35Y, W, F o N; H37R, Q, E, W o F; V41K; D60aS; T97aD, L o V; L97bG o S; y H99N.

2. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 1, que comprende una o más modificaciones de aminoácidos seleccionadas de entre modificaciones que corresponden a R35Q, H37Y, V41R, Y40Q, D60aP, L97bA, T97aI y H99Q.

3. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el polipéptido de u-PA modificado tiene actividad o especificidad reducida para escisión de una secuencia de sustrato en

plasminógeno.

4. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que tiene actividad incrementada para escisión de C3 que es al menos 3 veces mayor que el polipéptido de u-PA no modificado que comprende el dominio de proteasa de SEQ ID NO: 5, o una correspondiente forma de u-PA expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1-4 y 6.

5. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el polipéptido de u-PA no modificado consiste de la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1-6.

6. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el polipéptido de u-PA no modificado consiste de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 5.

7. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6, en donde el polipéptido de u-PA modificado tiene al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más de identidad de secuencia con los polipéptidos de cualquiera de SEQ ID NO: 1-6.

8. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6, en donde el polipéptido de u-PA modificado tiene 1 o hasta 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 reemplazos, inserciones o deleciones de aminoácidos, en comparación con el polipéptido de u-PA no modificado de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-6 o una porción catalíticamente activa del mismo.

9. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende el reemplazo V41R.

10. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende el reemplazo V41L.

11. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 9 o reivindicación 10, que comprende además el reemplazo V38E.

12. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende el reemplazo H37Y.

13. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende los reemplazos H37Y/V38E.

14. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende los reemplazos R35Y/H37K o R35Q/H37K.

15. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende los reemplazos R35Y/H37K/V38E o R35Q/H37K/V38E.

16. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende el reemplazo L97bA.

17. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende R35Q.

18. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende H99Q.

19. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende D60aP.

20. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende T97aI.

21. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, que comprende además el reemplazo de aminoácidos que corresponde a T39Y, T39W, T39F o reemplazos conservadores seleccionados de T39M o T39L.

22. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que comprende además el reemplazo de aminoácidos T39Y.

23. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, que comprende además los reemplazos de aminoácidos R35Q/H37Y o V38E/V41R/Y149R o R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aT/Y60bT/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R.

24. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el polipéptido de u-PA modificado tiene ED50 para escisión de inactivación de C3 de menos de o 100 nM, o 50 nM o 30 nM o 25 nM en un ensayo in vitro.

25. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 24, en donde: el polipéptido comprende las modificaciones en el dominio de proteasa expuesto en la tabla 14; y

tiene una ED50 de 100 nM o menos, tiene una ED50 menor de 50 nM o menos, o tiene una ED50 menor de 30 nM, o tiene una ED50 menor de 25 nM.

26. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 24 o reivindicación 25, en donde el ensayo comprende incubación de proteína de complemento de sustrato C3 humana con diferentes concentraciones de cada proteasa modificada durante 1 hora a 37°C para determinar la ED50.

27. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-26 que escinde C3 con una ED50 de 50 nM o menos.

28. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 27, que comprende la modificación V41R.

29. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 27, que comprende las modificaciones V38E/V41R.

30. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 28, que comprende además un reemplazo en una o más de las posiciones R35, H37 y V38.

31. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 30, en donde el reemplazo en V38 es E.

32. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, que comprende R35Y/H37S/V38E/V41R.

33. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, que comprende las modificaciones seleccionadas de:

R35Y/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L;

R35W/R36Q/H37S/V38P/T39Y/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y151L;

F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/K82R/T97aI/L97bA/H99Q/K110aR/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K/K179R;

F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/K92R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35V/R36H/H37G/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bW/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149E/M157K;

F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/K92S/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/K61R/K62R/T97aI/L97bA/H99Q/

C122S/Y149R/M157K;
F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K/K179S;
R35W/H37P/R37aN/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bL/T97aI/L97bA/H99Q/C122S;
F30Y/R35W/R36T/H37S/V38S/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y151L/M157R/Q192Y;
F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/M157K;
F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/K61S/K62S/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
R35A/H37E/R37aG/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L;
R35W/R36Q/H37S/V38T/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y151P/M157R;
F30Y/R35W/H37Y/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
V38E/T39W/V41R/D60aW/Y60bP/L97bG/H99L/C122S;
R35W/R36K/H37S/V38E/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y151L/M157S/Q192H;
R35Q/H37Y/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aQ/Y60bP/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
I17V/F30Y/R35Q/R36H/H37W/V38E/Y40H/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/M157K/T158A;
R35Y/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/Q192H;
F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
R35W/R36N/H37S/V38E/T39Y/Y40M/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157S;
R35Y/H37D/V38E/T39W/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/K82S/T97aI/L97bA/H99Q/K110aS/C122S/Y149R/M157K;
R35W/H37P/R37aN/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bL/D97T/T97aE/L97bG/A98S/H

99L/C122S;
F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/Y149R/M157
K;
R35Y/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S;
F30Y/R35W/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y1
49R/M157K;
F30Y/R35W/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/M1
57K;
R35H/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S/T158A;
R35Q/R36H/H37Y/V38E/T39Y/Y40L/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M15
7K;
R35W/H37P/R37aG/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/
Y149R;
V38D/V41Q/D60aH/Y60bS/T97aW/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/R217E/K22
4R;
F30Y/R35W/R36H/H37P/R37aQ/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bQ/T97aE/L97bA/H9
9Q/C122S/Y149R/M157K;
F30Y/R35W/R36Q/H37S/V38P/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/M157R;
F30H/R35W/R36T/H37S/V38P/T39Y/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y1
49R/Y151L/M157S;
F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C12
2S/M157K;
F30Y/R35Y/R36H/H37N/V38E/T39F/Y40F/V41R/K61E/R72H/T97aI/L97bA/H99Q/
C122S/Y149R/M157K/Q169K;
R35W/R36Q/H37S/V38S/T39Y/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y
151L/M157S/Q192H;
R35W/H37G/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/
Y151L/Q192T;
R35W/H37P/R37aN/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bL/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
F30Y/R35W/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S;
F30Y/R35V/R36H/H37G/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bA/T97aI/L97bA/H99Q/C12

2S/Y149R/M157K;
F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R;
F30Y/R35W/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y1
49R;
F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S/M157K;
F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S;
F30Y/R35W/R36S/H37S/V38Q/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/Y151L/M157S/Q192N;
F30Y/R35W/R36H/H37P/R37aD/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aE/Y60bS/T97aE/L97
bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
R35Q/H37Y/R37aS/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
R37aS/V38E/Y40V/V41R/H99L/C122S/Y151L/R217V;
V38D/V41R/L97bG/H99Q/C122S/Y151L/R217E;
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S;
F30Y/R35V/R36H/H37D/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bP/T97aI/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/M157K;
I17V/F30Y/R35Q/R36H/H37W/V38E/Y40H/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/M15
7K;
F30Y/R35V/R36H/H37S/V38E/T39F/Y40H/V41R/Y60bS/T97aM/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149W/M157K;
R35Y/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
N26D/F30Y/R35Y/R36H/H37E/V38E/T39F/Y40F/V41R/K61E/T97aI/L97bA/H99Q/
R110dS/P114S/C122S/Y149R/M157K;
F30Y/R35W/R36H/H37P/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bA/T97aE/L97bA/H99
Q/C122S/Y149R/M157K;
R35L/H37D/R37aN/V38E/T39Y/V41R/D60aP/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
F30Y/R35W/R36H/H37P/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149K/M157K;

R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
R35H/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S/T158S/E167K;
R35Q/H37Y/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
F30Y/R35Y/R36H/H37D/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/M157K;
F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149
R/M157K;
F30Y/R35Y/R36H/H37E/V38E/T39F/Y40F/V41R/K61E/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/
Y149R/M157K/T242A;
F30Y/R35L/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K/T158A;
F30Y/R35Y/R36H/H37P/R37aQ/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bH/T97aE/L97bA/H99
Q/C122S/Y149R/M157K;
V38D/V41R/L97bR/H99E/C122S/Y151L/R217E;
H37G/R37aD/G37bD/V38F/T39H/V41R/Y60bK/T97aS/L97bR/H99E/C122S/Y151L
/E175D/R217E/K224R;
R35Y/H37V/R37aW/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
151L/Q192T;
F30Y/R35M/R36H/H37G/V38E/T39F/Y40H/V41R/Y60bP/T97aF/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/M157K;
F30Y/R35W/R36Q/H37S/V38T/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/Y151L/M157K/Q192T;
R35W/H37D/R37aP/V38E/T39W/V41R/D60aR/Y60bS/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/
Y149R;
I17V/F30Y/R35W/R36H/H37E/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/T97aE/L97bA/H99
Q/C122S/Y149K/M157K;
I17V/F30Y/R35Q/H37W/V38D/Y40H/V41R/Y60bN/L97bA/H99Q/C122S/Y149H/M
157K/T158A;
R35H/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S/I138V/E167K;
F30Y/R35W/R36Q/H37S/V38E/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/Y151L/M157T/Q192H;
R35H/G37bD/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S/T158S;
R35H/H37P/R37aG/V38E/T39F/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;

F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/M157K;
V38D/T39Y/Y40L/V41R/L97bI/H99E/C122S/R217E;
F30Y/R36H/V38E/Y40H/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/M157K/T158A;
F30H/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40M/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/M157K;
R35V/R36H/H37D/V38E/T39W/Y40M/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M
157K;
R35W/R36K/H37S/V38A/T39Y/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y
151L/M157R/Q192T;
F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bA/T97aI/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/M157K;
F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S/N145S/S146V/T147M/D148G/Y149Q/L150F/M157K;
F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/Y149R/M157
K;
F30Y/R35I/R36H/H37D/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149
R/M157K;
R35V/V38E/Y40Q/V41L/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
R35Q/H37Y/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aN/Y60bN/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
V38E/Y40Q/V41L/L97bG/H99Q/C122S/R217T;
R35H/V38E/T39Y/V41R/T56S/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S/T158S;
F30H/R35Q/H37W/V38D/V41R/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157K;
R35Q/H37Y/V38E/T39Y/V41R/D60aP/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
R35W/H37P/R37aN/V38E/T39Y/V41K/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/
Y151L/Q192A;
V38D/V41R/Y60bR/T97aW/L97bR/H99E/C122S/E175D/R217E/K224R;
F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/Y40H/Y60bN/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
V38D/V41L/Y60bP/T97aM/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/R217E/K224R;
F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39F/Y40H/V41R/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/M157K;
F30Y/R35W/R36H/H37N/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C12

2S/Y149K/M157K;
F30Y/R35W/R36K/H37S/V38D/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/Y151L/M157R/Q192T;
V41R/H99Q/C122S/Y151L/R217V;
V38E/Y40P/V41L/L97bG/H99L/C122S/Y151Q/R217E;
V38E/Y40L/V41R/H99L/C122S/Y151L/R217S;
V38E/Y40Q/V41L/L97bG/H99Q/C122S/Y151P/R217T;
V38E/T39Y/V41R/D60aW/Y60bP/L97bR/H99I/C122S;
R35W/H37D/R37aP/V38E/T39W/V41R/Y60bA/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
F30Y/R36H/H37F/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bD/T97aV/L97bA/H99Q/C122S/Y14
9L/M157K;
F30Y/R35W/R36H/H37E/S37dP/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/T97aE/L97bA/H9
9Q/C122S/Y149K/M157K;
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aA/Y60bP/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
R36H/V38D/V41R/A96D/D97E/A98G/T97aDeI/H99L/L97bDeI/C122S/T178S/R217
D;
V38D/V41R/L97bG/H99Q/C122S/Y151L/R217A;
F30H/R35Q/R36H/H37Y/V38E/T39Y/Y40L/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149
R/M157K;
F30Y/R35W/R36K/H37E/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/K61E/I65T/T97aE/L97b
A/H99Q/C122S/Y149K/M157K;
F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bS/T97aL/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149L/M157K;
F30Y/R35Q/R36H/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aS/Y60bP/T97aE/L97
bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aG/Y60bS/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
I24N/F30Y/R35W/R36H/H37E/V38E/T39W/Y40L/V41R/Y60bQ/N87D/T97aE/L97b
A/H99Q/C122S/Y149K/M157K;
V38E/Y40Q/V41L/L97bA/H99Q/C122S;
F30Y/R35Q/H37W/V38D/Y40H/V41R/Y60bN/L97bA/H99Q/C122S/Y149H/M157K/
T158A;

F30Y/R35W/R36A/H37E/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/K61D/I65R/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149K/M157K;
F30Y/R35Q/R36H/H37W/V38E/Y40H/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/M157K;
F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K/K187R/K223R/K224R;
R35W/R36Q/H37S/V38E/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y151L/M157S/Q192T;
R35H/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/P60cS/L97bA/H99Q/C122S/I138V/E167K;
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aT/Y60bT/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
I17V/F30Y/R36H/V38E/Y40H/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/M157K;
R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
R35H/V38E/T39Y/V41R/T56A/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S;
F30Y/V38D/Y40F/V41L/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157R;
V38E/Y40A/V41L/L97bG/H99Q/C122S/R217T;
I24T/F30Y/R35W/R36H/H37E/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149K/M157K;
F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
I17V/F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K/T158A;
R35W/H37P/R37aN/V38E/T39Y/V41K/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/Q192T;
F30H/R35L/H37D/V38D/V41R/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157K/R217E;
F30Y/R35W/R36H/H37D/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aE/Y60bF/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
F30Y/R35L/R36H/H37G/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bP/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149M/M157K;
I17V/F30H/V38D/V41R/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157K;
F30Y/R35V/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40H/V41R/Y60bN/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
R35W/R36H/H37N/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K/Q192H;
R35V/Y40Q/V41L/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

F30Y/R35M/R36H/H37G/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aP/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
R35Q/V38D/V41R/L97bG/H99Q/C122S/Y151L;
R37aS/V38E/Y40P/V41L/L97bG/H99Q/C122S/Y151Q/R217T;
R35V/R37aE/V38E/Y40Q/V41L/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
F30H/V38D/V41R/A96G/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157K;
T39L/Y40L/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S;
F30Y/R35W/R36H/H37E/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bQ/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K
Y40Q/V41L/Y60bL/L97bA/H99Q/C122S;
F30Y/R36H/V38E/Y40H/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/S146F/M157K/Q192H/K243Q
Y40Q/V41L/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
F30Y/R35W/R36Q/H37E/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/K61L/I65V/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149K/M157K;
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
R35Q/V38D/V41R/T97aS/L97bA/H99Q/C122S/Y151L;
V41R/L97bR/H99Q/C122S/Y151L/R217V;
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
F30Y/R35V/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bP/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149E/M157K;
R35A/H37T/R37aD/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/Q192S;
R35S/V38D/V41R/L97bA/H99Q/C122S/Y151L;
R35S/V38D/V41L/L97bG/H99Q/C122S/Y151L/R217Q;
F30Y/R35H/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K/T158S;
R35Q/H37S/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bS/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
H37G/R37aD/V38F/T39H/V41R/Y60bK/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/Q192T/R217E/K224R;
H37G/R37aD/V38F/T39H/V41R/Y60bK/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/Q192T/R217E;

R35W/H37D/R37aS/V38E/T39Y/V41R/D60aE/Y60bS/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/
Y149R;
R35Q/H37G/R37aD/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bA/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/
Y149R;
R35Q/H37D/R37aK/V38E/T39F/V41R/D60aP/Y60bS/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
R35Y/R36H/H37S/V38D/T39Y/V41R/Y60bN/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
F30Y/R36H/V38E/Y40H/V41R/K61E/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/M157K;
R37aS/V38D/V41Q/L97bG/H99Q/C122S/Y151L/R217T;
F30H/V38D/V41R/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157K;
F30Y/R35K/R36H/H37E/R37aK/V38E/T39F/Y40F/V41R/D60aP/Y60bS/T97aI/L97b
A/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
F30Y/R35Q/R36H/H37G/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aP/Y60bG/T97aI/L97
bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
F30Y/R35W/R36Q/H37E/V38A/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/K61D/I65V/T97aE/L97b
A/H99Q/C122S/Y149K/M157K;
F30Y/R35H/V38D/Y40H/V41R/T56A/L97bA/H99Q/C122S/M157K;
R35N/H37T/R37aY/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
R37aH/V38E/T39Y/V41R/T56A/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S/T158A;
F30H/R35Q/H37T/V38D/V41R/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157K;
F30H/R36L/V38E/V41R/K82R/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157K;
V38D/V41R/H99Q/C122S/Y151L/R217V;
R35Q/H37G/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
F30Y/R35Q/R36H/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aE/Y60bA/T97aE/L97
bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
R35Q/H37Y/R37aD/V38E/T39L/V41R/D60aE/Y60bT/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
F30Y/R35L/R36H/H37E/V38E/T39N/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149
R/M157K;
R36S/V38E/Y40L/V41N/L97bG/H99Q/C122S/Y151L/R217T;
T39W/V41R/L97bG/H99Q/C122S;

F30Y/R35W/R36H/H37E/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149K/M157K;
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
R35S/R37aA/V38E/Y40Q/V41L/L97bA/H99Q/C122S/Y149V;
F30Y/R35W/R36H/H37Q/V38E/T39H/Y40H/V41R/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149L/M157K;
F30Y/R35Q/R36H/H37Y/R37aD/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bV/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
F30H/V38D/V41R/L97bA/H99Q/Y151L/M157K;
F30H/R35H/H37I/V38D/V41R/L97bA/H99Q/C122S/Y149W/Y151L/M157K/R217S;
V38D/T39Y/Y40H/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S;
R35F/H37D/R37aN/V38E/T39Y/V41R/Y60bS/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
T39Y/V41R/Y60bQ/L97bG/H99Q/C122S;
T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S;
V38D/V41R/L97bR/H99Q/C122S/Y151L/R217E;
R36S/V38D/T39L/Y40L/V41R/L97bI/H99E/C122S/R217T;
R35S/R37aD/V38E/Y40Q/V41L/Y60bV/T97aL/L97bA/H99Q/C122S/Y149L;
Y40Q/V41L/Y60bT/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
F30Y/V38E/Y40H/V41R/T56A/L97bA/H99Q/C122S/M157K/K243M;
F30Y/R36H/R37aH/V38E/Y40H/V41R/K61E/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/M157K;
F30H/R35Q/V38D/V41R/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157K;
V38D/V41R/Y60bK/T97aS/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/Q192T/R217E/K224R;
H37G/G37bD/V38F/T39H/V41R/Y60bK/T97aS/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/Q192T/R217E/K224R;
R35S/R37aD/V38E/Y40Q/V41L/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
R35V/R37aE/V38E/Y40Q/V41L/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S;
Y40Q/V41L/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
F30Y/R35H/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/I138V/M157K;
T39Y/V41R/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S;
F30Y/R35H/R36H/H37D/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K/T158A;

V38E/T39W/V41R/D60aP/Y60bD/L97bA/H99L/C122S;
F30Y/R36H/V38E/Y40H/V41R/I65T/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/M157K;
V38D/V41R/L97bR/H99Q/C122S/Y151L/R217V;
R35Q/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/
M157K;
R36S/V38E/Y40Q/V41R/L97bG/H99L/C122S/Y151P/R217E;
V38E/Y40Q/V41L/Y60bL/L97bA/H99Q/C122S;
H37G/R37aD/G37bD/V38F/T39H/V41R/Y60bK/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D
/Q192T/R217E;
H37G/R37aD/V38F/T39H/V41R/Y60bK/T97aS/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D
/Q192T/R217E;
F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149
R/M157K/K187S/K223S/K224Y;
Y40Q/V41L/L97bA/H99Q/C122S;
F30H/R35H/V38D/V41R/K61E/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157K/R206H;
F30Y/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K;
F30Y/R36H/V38E/Y40H/V41R/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
R35A/R37aE/V38E/Y40Q/V41L/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
V38D/V41L/L97bG/H99Q/C122S/Y151L/R217Q;
F30H/R35Q/H37W/V38D/V41R/D60aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149L/Y151L/M157K
/R217D;
F30Y/R35F/R36H/H37G/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bS/T97aD/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/M157K;
T39Y/V41R/L97bG/H99Q/C122S;
F30Y/R35I/R36H/H37E/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bS/T97aV/L97bA/H99Q/C122
S/Y149L/M157K;
R35S/R37aD/V38E/Y40Q/V41L/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
Y40H/V41Q/L97bG/H99Q/C122S/R217T;
R35W/H37D/V38D/T39Y/V41R/Y60bS/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
V38D/T39F/Y40L/V41R/T97aW/L97bA/H99Q/C122S;
V38D/T39Y/Y40L/V41R/T97aE/L97bA/H99Q/C122S;

F30Y/R35Q/R36H/H37G/R37aE/V38E/T39F/Y40F/V41R/D60aP/Y60bS/T97aE/L97
bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
V38D/T39L/Y40L/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S;
V38D/T39Y/Y40L/V41R/T97aW/L97bA/H99Q/C122S;
F30Y/R36H/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99L/C122S/F141L/M157K/T158A;
F30Y/R35Q/R36H/H37G/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aA/Y60bS/T97aE/L97
bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
F30Y/R35Q/R36H/H37G/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aP/Y60bS/T97aE/L97
bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
T39Y/V41R/Y60bP/L97bG/H99Q/C122S;
F30H/R36H/V38D/V41R/T56A/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157K;
F30Y/R35E/R36H/H37D/R37aN/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99
Q/C122S/Y149R/M157K;
V38E/Y40Q/V41L/D60aP/Y60bL/L97bA/H99Q/C122S/Y149W;
F30Y/R36H/V38E/Y40H/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/M157K;
F30H/R35Q/H37W/V38D/V41R/D60aE/Y60bS/L97bA/H99Q/C122S/Y149L/Y151L/
M157K;
R35Q/H37G/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bT/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/Y151P/M157K/Q192H;
F30Y/R35M/R36H/H37D/R37aD/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aP/Y60bS/T97aE/L97
bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bT/T97aD/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149R/M157K;
V38D/T39L/Y40L/V41R/T97aV/L97bA/H99Q/C122S;
V38D/V41R/Y60bS/T97aI/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/Q192F/R217E/K224
R;
T39Y/V41R/Y60bP/L97bA/H99Q/C122S;
R36H/V38D/Y40F/V41R/D97E/A98G/T97adeI/H99L/L97bdeI/C122S/Y151L/Q192E
/R217D;
R35M/H37G/R37aD/V38E/T39W/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/
Y149R;

F30Y/V38D/Y40L/V41R/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157K/Q192H;
F30H/V38D/Y40F/V41R/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157F;
H37M/R37aD/V38E/T39A/V41R/D60aP/Y60bS/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R
;
F30H/V38D/V41R/L97bA/H99Q/Y151L/M157K;
T22I/F30Y/R35S/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/I138V/M157K;
R35L/H37D/R37aS/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
F30Y/R35L/V38D/Y40H/V41R/N76S/L97bA/H99Q/C122S/M157K/K187E;
F30H/V38D/V41R/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157S;
R35W/H37D/V38D/T39Y/V41R/Y60bH/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
F30Y/R36H/H37G/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bA/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y1
49Q/M157K;
R35Q/H37G/R37aE/V38W/T39Y/V41R/Y60bK/T97aS/L97bR/H99E/C122S/Y151L/
E175D/Q192T/R217E/K224R;
H37G/R37aD/G37bD/V38F/T39H/V41R/Y60bK/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D
/Q192T/R217E/K224R;
V38D/T39Y/Y40M/V41R/T97aE/L97bA/H99Q/C122S;
R35Q/H37N/V38D/T39Y/V41R/Y60bP/L97bA/H99Q/C122S;
F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C12
2S/Y149K/M157K;
R35Q/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
V38E/T39L/V41R/D60aN/Y60bP/L97bG/H99Q/C122S;
F30Y/R36H/H37A/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bQ/T97aV/L97bA/H99Q/C122S/Y1
49R/M157K;
F30Y/R35W/R36H/H37E/R37aP/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99
Q/C122S/Y149Q/M157K;
H37T/R37aL/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/
Q192R;
H37G/R37aD/V38F/T39H/V41R/Y60bK/T97aS/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D
/Q192T/R217E/K224R;
F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/Y40H/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M
157K;

V38D/T39W/Y40L/V41R/T97aL/L97bA/H99Q/C122S;
H37G/R37aD/G37bD/T39H/V41R/Y60bK/T97aS/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175
D/Q192T/R217E/K224R;
T39Y/V41R/L97bA/H99Q/C122S;
V38D/T39L/Y40L/V41R/T97aW/L97bA/H99Q/C122S;
F30Y/R36H/V38E/Y40H/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149N/L150V/M157K;
R35S/V38D/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157Y;
R37aS/V38D/T39Y/Y40F/V41R/H99L/C122S/R217T;
Y40Q/V41L/Y60bE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
Y40H/V41T/L97bG/H99Q/C122S/R217T; y
cualquiera de estos polipéptidos en los cuales C122S no está modificado y es
C122C, por numeración de quimotripsina.

34. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, que comprende además una o más de las modificaciones de aminoácidos R35Q, Y60bQ e Y149R.

35. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, que comprende además la modificación de aminoácidos R37aE o R37aS.

36. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, que comprende los reemplazos R35Q/H37Y/T39Y/V41R o R35Q/H37Y/T39Y/V41R/C122S.

37. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, que comprende las modificaciones de aminoácidos R35Q/H37Y/T39Y/V41R/L97bA/H99Q/C122S o R35Q/H37Y/T39Y/V41R/L97bA/H99Q.

38. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, que comprende las modificaciones de aminoácidos T39Y/V41R/Y60bQ/L97bA/H99Q o T39Y/V41R/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S.

39. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, que comprende los reemplazos T39Y/V41R/D60aP/L97bA/H99Q/C122S o T39Y/V41R/D60aP/L97bA/H99Q.

40. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, que comprende las modificaciones de aminoácidos que

corresponden a Y40Q/V41L/L97bA/C122S o Y40Q/V41R/L97bA/C122S o Y40Q/V41L/L97bA o Y40Q/V41R/L97bA.

41. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, que comprende las modificaciones de aminoácidos que corresponden a R37aS/V41R/L97bG/H99Q o R37aS/V41R/L97bG/H99Q/C122S.

42. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, que comprende las modificaciones de aminoácidos que corresponden a T39Y/V41L/L97bA/H99Q/C122S o T39Y/V41R/L97bA/H99Q/C122S o T39Y/V41L/L97bA/H99Q o T39Y/V41R/L97bA/H99Q.

43. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 40, que comprende además el reemplazo que corresponde a H99Q.

44. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, que comprende las modificaciones de aminoácidos que corresponden a R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R; o R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aT/Y60bT/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R; o R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/Y149R; o R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aT/Y60bT/T97aI/L97bA/H99Q/Y149R.

45. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 44, en donde el polipéptido no modificado consiste del polipéptido de SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 5, el dominio de proteasa.

46. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 44, en donde el polipéptido no modificado consiste del u-PA maduro de SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 6.

47. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 44, en donde el polipéptido no modificado consiste del pro-péptido de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 4.

48. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, que comprende las modificaciones de aminoácidos:

R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R; o
R35Y/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
151L; o
R35Q/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
o
R35Q/H37Y/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
o
R35Q/H37Y/R37aE/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
o
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
o
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
o
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
o
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
o
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
o
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/H99Q/C122S/Y149R;
o
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/C122S/Y149R;
o
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S;
o
R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aA/Y60bP/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
o
R35L/H37D/R37aS/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;
o
R35M/H37G/R37aD/V38E/T39W/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/

Y149R;

o

R35Q/H37G/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;

o

R35A/H37G/R37aE/V38E/T39F/V41R/D60aE/Y60bP/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;

o

R35Q/H37S/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bS/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;

o

R35Q/H37T/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aE/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R;

o

R35Q/H37G/R37aE/V38E/T39H/V41R/D60aP/Y60bA/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/
Y149R;

o

R35W/H37D/R37aS/V38E/T39Y/V41R/D60aE/Y60bS/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/
Y149R; o

R35Q/H37G/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bT/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R; o

R35W/H37P/R37aN/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bL/D97T/T97aE/L97bG/A98S/H
99L/C122S; o

R35W/H37P/R37aN/V38E/T39Y/V41K/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/
Y151L/Q192A; o

R35Y/H37V/R37aW/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
151L/Q192T; o

R35Y/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y
151L; o

R35W/H37P/R37aN/V38E/T39Y/V41K/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/
Y151L/Q192T; cada una de las anteriores en donde C122 es C122C, por
numeración de quimotripsina.

49. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las

reivindicaciones 1-35 que comprende las modificaciones de aminoácidos que corresponden a

R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R o

R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/Y149R, en donde el polipéptido de u-PA no modificado comprende el dominio proteasa expuesto en SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 5, o comprende el polipéptido de u-PA no modificado maduro establecido en la SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 6.

50. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-49, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 8-44, 171, 176, 183, 184, 198, 199, 208, 211, 216-219, 221-228, 230-233, 240, 242, 243, 249, 260-265, 267, 268, 270-273, 275-292, 299, 300, 307, 309, 311-315, 324-326, 329, 330, 335, 337-341, 346-351, 356-360, 363-365, 368-374, 376, 377, 381, 382, 387, 389, 390, 397, 398-404, 417, 436, 445-448, 466, 469, 475, 481, 484-487, 494-496, 498, 500, 503-511, 513-520, 523, 534, 535, 538, 540-547, 550-553, 555, 557, 561, 562, 564, 565, 568, 576, 584-587, 591, 592, 594, 595, 597, 598, 600, 601, 603-608, 611-625, 627-629, 633, 645, 647-651, 653, 655-658, 661, 663-722, 724-729, 731-754, 792-802, 807, 818, 820-824, 826, 827, 829-836, 839, 841, 842, 849, 850, 855, 868-879, 881-884, 886, 891, 893, 900-904, 921, 924-926, 932, 934-940, 942-944, 946-961, 963, 967, 972, 973, 975 y 977-987, o las mismas secuencias, excepto que el residuo en la posición C122 es C (Cys).

51. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-50, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 21 o 987.

52. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-50, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 18.

53. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, en donde el polipéptido de u-PA no modificado consiste de la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 5.

54. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 48, en donde

el polipéptido de u-PA no modificado consiste de la secuencia residuos de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 5.

55. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 49, en donde el polipéptido de u-PA no modificado consiste de la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 5.

56. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-55 que se escinde dentro de los residuos QHARASHLG (residuos 737-745) de C3 humana (SEQ ID NO: 47).

57. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 56, en donde P1-P1' es RA.

58. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-57 que tiene estabilidad de más de 50% después de la incubación en PBS, o un fluido corporal durante 7 días.

59. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-58 que tiene estabilidad de más de 80% después de la incubación en PBS, o un fluido corporal durante 7 días.

60. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 58 o reivindicación 59, en donde la incubación se efectúa en un fluido corporal.

61. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 60, en donde el fluido corporal es humor acuoso.

62. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-61, en donde el polipéptido de u-PA modificado, cuando está en forma activa, tiene actividad disminuida al menos 100 veces en plasmina en comparación con una correspondiente forma de polipéptido de u-PA no modificado.

63. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-62 que se conjuga con otra porción o polímero, ya sea directamente o mediante un ligador.

64. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 63 que es una proteína de fusión.

65. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 63 o reivindicación 64 que está PEGilado.

66. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-65 que comprende un polímero que incrementa la semivida en

suero y/o para reducir la inmunogenicidad o ambas.

67. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 66, en donde el polímero comprende un polipéptido.

68. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 63-67 que se enlaza directa o indirectamente a albúmina de suero.

69. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 68, en donde la albúmina de suero es una albúmina de suero humano (HSA).

70. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 68 o reivindicación 69, en donde la HSA que comprende la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 991, o una forma que tiene al menos 90% o al menos 95% de identidad de secuencia a la misma.

71. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 63, en donde la porción es un dominio de multimerización que es un dominio Fc.

72. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 71, en donde el dominio Fc comprende la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 50 o SEQ ID NO: 992 o una forma que tiene al menos 90% o al menos 95% de identidad de secuencia a la misma.

73. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 63-72, en donde el polímero se enlaza directamente al polipéptido de u-PA modificado.

74. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 63-73, en donde el polipéptido o el polímero se enlaza mediante un ligador peptídico al polipéptido de u-PA modificado.

75. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 74, en donde el ligador comprende Gly y/o Ser.

76. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 74 o 75, en donde el ligador contiene hasta 20, 30, 40 o 50 residuos de aminoácidos.

77. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 74, en donde el ligador comprende (GS) n o (G) n (S) n o (GGS) n o (SGG) n o (GGSSGG) n o (AGS) n , en donde n es 1 a 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 o un ligador que contiene hasta 25 residuos que contienen una o más de S, G, E y K.

78. El u-PA modificado de la reivindicación 77, que comprende la

secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1001-1003, y 1024-1029 y multímeros de las mismas y secuencias que tienen al menos 99% de identidad de secuencia a las mismas.

79. Una proteína de fusión, que comprende un polipéptido de u-PA modificado o una porción catalíticamente activa de un polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-78 que se fusiona a un polipéptido de no proteasa o una porción del mismo.

80. La proteína de fusión de la reivindicación 79, en donde el polipéptido de no proteasa es un dominio de multimerización o un dominio de transducción de proteína (PTD).

81. La proteína de fusión de la reivindicación 79, en donde el polipéptido no de proteasa es un dominio de multimerización que es un dominio Fc.

82. La proteína de fusión de la reivindicación 79, que comprende una secuencia de activación de furina.

83. La proteína de fusión de la reivindicación 82, en donde el sitio de activación de furina comprende QSGQKTLRRRKR (SEQ ID NO: 996) o QCGQKTLRRRKR (SEQ ID NO: 995) o QSGQKTLRRKR (SEQ ID NO: 1044) o un sitio de activación de furina que tiene al menos 98% de identidad de secuencia a las mismas.

84. Una proteína de fusión, que comprende un polipéptido de u-PA modificado o porción catalíticamente activa del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-78, en donde la proteína de fusión comprende una secuencia de señal y el polipéptido de u-PA modificado o porción catalíticamente activa del mismo.

85. La proteína de fusión de la reivindicación 84, en donde la secuencia de señal es de IL-2, u-PA o IgGκ.

86. Una proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 79-85, que comprende un compañero de fusión.

87. La proteína de fusión de la reivindicación 86, en donde el compañero de fusión es un dominio de multimerización.

88. La proteína de fusión de la reivindicación 86, en donde el compañero de fusión es albúmina, o un dominio Fc, o un anticuerpo de cadena individual u otro fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, o un dominio de unión a

ácido hialurónico (HABD).

89. La proteína de fusión de la reivindicación 88, en donde el compañero de fusión es un HABD que es gen 6 estimulado por factor de necrosis tumoral (TSG-6).

90. La proteína de fusión de la reivindicación 88, en donde el compañero de fusión es HSA.

91. La proteína de fusión de la reivindicación 88, en donde el compañero de fusión es Fc de IgG.

92. La proteína de fusión de la reivindicación 88, en donde el compañero de fusión es un fragmento scFv de anticuerpo de colágeno anti-tipo II o un anticuerpo anti-VEGFR o fragmento del mismo.

93. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 79-92, que comprende una secuencia de activación.

94. La proteína de fusión de la reivindicación 93, en donde la secuencia de activación comprende una cisteína, y el polipéptido de u-PA modificado comprende una cisteína libre, por lo que, en la activación, el polipéptido activado resultante comprende dos cadenas.

95. La proteína de fusión de la reivindicación 93, en donde la secuencia de activación es una secuencia de activación de u-PA o una secuencia de activación de furina.

96. La proteína de fusión de la reivindicación 95, en donde la secuencia de activación tiene la secuencia expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 995-998, 1041 y 1044 o una secuencia que tiene al menos 98% o 99% de identidad de secuencia a las mismas.

97. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 79-96, que comprende una secuencia de activación, un polipéptido de u-PA modificado y HSA.

98. Una proteína de fusión de la reivindicación 79, que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1006, 1007, 1009 y 1010.

99. Una proteína de fusión de la reivindicación 79, que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1004-1019 y 1034-1040.

100. La proteína de fusión de la reivindicación 79, que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1015 o 1019.

101. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 79-100 que no tiene una secuencia de señal o de la cual se ha removido la secuencia de señal después de la expresión.

102. Una fusión de cualquiera de las reivindicaciones 79-101 que es una forma activada de dos cadenas que contiene una cadena A y una cadena B.

103. La proteína de fusión de la reivindicación 102, en donde la cadena B comienza en los residuos IIGG del polipéptido de u-PA modificado y termina en el extremo C-terminal de la proteína de fusión.

104. Una proteína de fusión de la reivindicación 102, que comprende un polipéptido de u-PA modificado y HSA.

105. La proteína de fusión de la reivindicación 102 o reivindicación 103, que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NOs: 1005, 1011, 1014, 1015, 1016, 1019 y 1036, pero que carece de la secuencia de señal.

106. La proteína de fusión de la reivindicación 105, que comprende una cadena A de residuos 21-178 y una cadena B de residuos 179- al extremo C-terminal de la proteína con un enlace de disulfuro entre los residuos 168-299.

107. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 79-106 que es una proteína de fusión activada de dos cadenas, que comprende una cadena A y una cadena B, en donde la cadena A consiste de residuos 21-178 de SEQ ID NO: 1015 y la cadena B consiste de residuos 179-1022; y las cadenas A y B se enlazan mediante un puente de disulfuro entre C168 y C299 de SEQ ID NO: 1015.

108. La proteína de fusión de la reivindicación 87, que es un dímero mediante interacción de dominios de multimerización complementarios.

109. La proteína de fusión de la reivindicación 108, en donde el dominio de multimerización es un dominio Fc.

110. Una molécula de ácido nucleico, que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica para un polipéptido de u-PA modificado o proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1-109.

111. Un vector, que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 110.

112. El vector de la reivindicación 111 que es un vector procariota.

113. El vector de la reivindicación 111 que es un vector eucariótico.

114. El vector de la reivindicación 111 que es un vector viral.

115. El vector de la reivindicación 111 que es un vector de levadura.

116. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 111-115 que es un vector de virus de herpes simple, o un vector de virus de vaccinia, o un vector adenoviral, o un vector viral adenoasociado, o un vector retroviral, o un vector de insecto.

117. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 111-116 que es un vector de expresión.

118. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 111-116 que es un vector de terapia génica.

119. Una célula recombinante aislada o un cultivo celular, que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 110 o el vector de cualquiera de las reivindicaciones 111-118.

120. Una línea de células no humanas, que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 110 o el vector de cualquiera de las reivindicaciones 111-118.

121. Una célula recombinante aislada, que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 110 o el vector de cualquiera de las reivindicaciones 111-118, en donde la célula aislada no es un cigoto humano.

122. Una combinación, que comprende:

(a) un polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-78 o una proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 79-109; y

(b) un segundo agente o agentes para tratar una enfermedad o trastorno mediado por complemento.

123. La combinación de la reivindicación 122, en donde el segundo agente o agentes son uno o más agentes antiinflamatorios o anticoagulantes.

124. La combinación de la reivindicación 122 o reivindicación 123, en donde el segundo agente es uno o más agentes antiinflamatorios seleccionados de entre uno o más de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID),

antimetabolito, corticosteroide, analgésico, agente citotóxico, inhibidor de citocina proinflamatoria, citocina antiinflamatoria, agente de direccionamiento a células B, antígenos T de direccionamiento a compuestos, bloqueador de moléculas de adhesión, antagonista de receptor de quimiocina, inhibidor de cinasa, ligando PPAR- γ (gamma), inhibidor de complemento, heparina, warfarina, acenocumarol, fenindiona, EDTA, citrato, oxalato, argatroban, lepirudina, bivalirudina y ximelagatrán.

125. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 122-124, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende la modificación V41R o V41L.

126. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 122-125, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende la modificación V41R.

127. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 122-126, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende las modificaciones V38E/V41R.

128. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 122-127, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende las modificaciones Y40Q/V41R/L97bA o Y40Q/V41L/L97bA o R37aS/V41R/L97bG/H99Q.

129. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 122-127, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende las modificaciones:

R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q /Y149R.

130. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 122-129, en donde el polipéptido de u-PA no modificado comprende la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 5.

131. Un método para elaborar un polipéptido de u-PA modificado, que comprende:

introducir un ácido nucleico o vector que codifica para un polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-78 o una proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 79-109 en una célula;

cultivar la célula bajo condiciones por lo cual se expresa el polipéptido;

y

opcionalmente, aislar el polipéptido expresado.

132. El método de la reivindicación 131, en donde la célula es una célula eucariota.

133. El método de la reivindicación 132, en donde la célula es una célula de mamífero o una célula de levadura.

134. Una composición farmacéutica, que comprende un polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-78 o una proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 79-109 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

135. La composición farmacéutica de la reivindicación 134, en donde el polipéptido de u-PA modificado o proteína de fusión está en una forma activada de dos cadenas.

136. La composición farmacéutica de la reivindicación 134 o reivindicación 135, en donde el polipéptido de u-PA modificado o proteína de fusión comprende un dominio de proteasa de SEQ ID NO: 21 o SEQ ID NO: 987.

137. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 134-136, en donde el polipéptido de u-PA modificado o proteína de fusión tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 1015 o 1019.