

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de activador de plasminógeno tipo uroquinasa modificado (u-PA), que comprende, en un polipéptido de u-PA no modificado, la modificación V41R, y hasta 17 modificaciones adicionales, 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 la proteína de complemento C3 para inhibir o reducir de este modo la activación de complemento;

los residuos se numeran por numeración de quimotripsina;

el polipéptido de u-PA no modificado consiste en la secuencia expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1-6, o una porción catalíticamente activa del polipéptido de SEQ ID NO: 1, 3, 4 y 6 que contiene el dominio de proteasa expuesto en SEQ ID NO: 2 o 5;

las modificaciones adicionales en el polipéptido modificado consisten en, por numeración de quimotripsina, cualquiera 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/H99L/C122S;

;

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

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

F30Y/R35W/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K

;

F30Y/R35W/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/M157K;

R35H/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S/T158A;

R35Q/R36H/H37Y/V38E/T39Y/Y40L/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

R35W/H37P/R37aG/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

V38D/V41Q/D60aH/Y60bS/T97aW/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/R217E/K224R;

F30Y/R35W/R36H/H37P/R37aQ/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bQ/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/

Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36Q/H37S/V38P/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157R;

F30H/R35W/R36T/H37S/V38P/T39Y/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y151L/M157S;

F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/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/Y151L/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/Y149R;

F30Y/R35W/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S;

F30Y/R35V/R36H/H37G/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bA/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

F30Y/R35W/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S;

F30Y/R35W/R36S/H37S/V38Q/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y151L/M157S/Q192N;

F30Y/R35W/R36H/H37P/R37aD/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aE/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

R35Q/H37Y/R37aS/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

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/C122S/Y149R/M157K;

I17V/F30Y/R35Q/R36H/H37W/V38E/Y40H/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/M157K;

F30Y/R35V/R36H/H37S/V38E/T39F/Y40H/V41R/Y60bS/T97aM/L97bA/H99Q/C122S/Y149W/

M157K;

R35Y/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

N26D/F30Y/R35Y/R36H/H37E/V38E/T39F/Y40F/V41R/K61E/T97aI/L97bA/H99Q/R110dS/P1
14S/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37P/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bA/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R/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/C122S/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/C122S/Y149R/
M157K;

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

F30Y/R35Y/R36H/H37E/V38E/T39F/Y40F/V41R/K61E/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M1
57K/T242A;

F30Y/R35L/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K/T158A;

F30Y/R35Y/R36H/H37P/R37aQ/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bH/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R/M157K;

V38D/V41R/L97bR/H99E/C122S/Y151L/R217E;

H37G/R37aD/G37bD/V38F/T39H/V41R/Y60bK/T97aS/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/R2
17E/K224R;

R35Y/H37V/R37aW/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/Q192
T;

F30Y/R35M/R36H/H37G/V38E/T39F/Y40H/V41R/Y60bP/T97aF/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/
M157K;

F30Y/R35W/R36Q/H37S/V38T/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/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/H99Q/C122S/Y
149K/M157K;

I17V/F30Y/R35Q/H37W/V38D/Y40H/V41R/Y60bN/L97bA/H99Q/C122S/Y149H/M157K/T158A;

R35H/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S/I138V/E167K;

F30Y/R35W/R36Q/H37S/V38E/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/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/Y149R;

F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/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/C122S/Y149R/M157K;

R35V/R36H/H37D/V38E/T39W/Y40M/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

R35W/R36K/H37S/V38A/T39Y/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y151L/M157R/Q192T;

F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bA/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/N145S/S146V/T147M/D148G/Y149Q/L150F/M157K;

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

F30Y/R35I/R36H/H37D/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

R35V/V38E/Y40Q/V41L/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

R35Q/H37Y/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aN/Y60bN/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

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/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37N/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149K/M157K;

F30Y/R35W/R36K/H37S/V38D/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/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/Y149L/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37E/S37dP/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149K/M157K;

R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aA/Y60bP/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

R36H/V38D/V41R/A96D/D97E/A98G/T97aDeI/H99L/L97bDeI/C122S/T178S/R217D;

V38D/V41R/L97bG/H99Q/C122S/Y151L/R217A;

F30H/R35Q/R36H/H37Y/V38E/T39Y/Y40L/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36K/H37E/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/K61E/I65T/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149K/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bS/T97aL/L97bA/H99Q/C122S/Y149L/M157K;

F30Y/R35Q/R36H/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aS/Y60bP/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aG/Y60bS/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

I24N/F30Y/R35W/R36H/H37E/V38E/T39W/Y40L/V41R/Y60bQ/N87D/T97aE/L97bA/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/C1

22S/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/K
187R/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/Y
149K/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/Q19
2T;

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/M
157K;

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/C

122S/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/C1
22S/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/M
157K;

R35A/H37T/R37aD/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/Q192
S;

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/K2
24R;

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/Y149R;

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/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35Q/R36H/H37G/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aP/Y60bG/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36Q/H37E/V38A/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/K61D/I65V/T97aE/L97bA/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/Y149R;

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/Y149R;

F30Y/R35Q/R36H/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aE/Y60bA/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

R35Q/H37Y/R37aD/V38E/T39L/V41R/D60aE/Y60bT/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

F30Y/R35L/R36H/H37E/V38E/T39N/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/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/Y149R;

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/R2

17E;

H37G/R37aD/V38F/T39H/V41R/Y60bK/T97aS/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/Q192T/R2

17E;

F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K/K
187S/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/C122S/Y149R/
M157K;

T39Y/V41R/L97bG/H99Q/C122S;

F30Y/R35I/R36H/H37E/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bS/T97aV/L97bA/H99Q/C122S/Y149L/M
157K;

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/L97bA/H99Q/C
122S/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/L97bA/H99Q/C
122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35Q/R36H/H37G/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aP/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C
122S/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/H99Q/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/Y149R;

F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y151P/M157K/Q192H;

F30Y/R35M/R36H/H37D/R37aD/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aP/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bT/T97aD/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

V38D/T39L/Y40L/V41R/T97aV/L97bA/H99Q/C122S;

V38D/V41R/Y60bS/T97aI/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/Q192F/R217E/K224R;

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/Y149R;

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/Y149Q/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/C122S/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/Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37E/R37aP/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/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/M157K;

V38D/T39W/Y40L/V41R/T97aL/L97bA/H99Q/C122S;

H37G/R37aD/G37bD/T39H/V41R/Y60bK/T97aS/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/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/V41R/L97bA/C122S, y

cualquiera de estos polipéptidos en los que C122S no está modificado y es C122C, por numeración de quimotripsina.

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

3. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 1, 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.

4. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el polipéptido de u-PA modificado tiene ED₅₀ para escisión de inactivación de C3 de menos de o 100 nM en un ensayo *in vitro*.

5. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 4, en donde:

el polipéptido comprende las modificaciones en el dominio de proteasa seleccionado 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/Q192
H;

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/M157
S;

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/Y
149R/M157K;

R35W/H37P/R37aN/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bL/D97T/T97aE/L97bG/A98S/H99L/C122S
;

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

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

F30Y/R35W/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K
;

F30Y/R35W/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/M157K;

R35H/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S/T158A;

R35Q/R36H/H37Y/V38E/T39Y/Y40L/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

R35W/H37P/R37aG/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

V38D/V41Q/D60aH/Y60bS/T97aW/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/R217E/K224R;

F30Y/R35W/R36H/H37P/R37aQ/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bQ/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/
Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36Q/H37S/V38P/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/
M157R;

F30H/R35W/R36T/H37S/V38P/T39Y/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y151L
/M157S;

F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/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/Y151L/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/Y149R;

F30Y/R35W/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S;

F30Y/R35V/R36H/H37G/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bA/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

F30Y/R35W/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S;

F30Y/R35W/R36S/H37S/V38Q/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y151L/M157S/Q192N;

F30Y/R35W/R36H/H37P/R37aD/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aE/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

R35Q/H37Y/R37aS/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

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/C122S/Y149R/M157K;

I17V/F30Y/R35Q/R36H/H37W/V38E/Y40H/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/M157K;

F30Y/R35V/R36H/H37S/V38E/T39F/Y40H/V41R/Y60bS/T97aM/L97bA/H99Q/C122S/Y149W/M157K;

R35Y/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

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/H99Q/C122S/Y

149R/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/C122S/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/C122S/Y149R/
M157K;

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

F30Y/R35Y/R36H/H37E/V38E/T39F/Y40F/V41R/K61E/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M1
57K/T242A;

F30Y/R35L/V38D/Y40H/V41R/L97bA/H99Q/C122S/M157K/T158A;

F30Y/R35Y/R36H/H37P/R37aQ/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bH/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y
149R/M157K;

V38D/V41R/L97bR/H99E/C122S/Y151L/R217E;

H37G/R37aD/G37bD/V38F/T39H/V41R/Y60bK/T97aS/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/R2
17E/K224R;

R35Y/H37V/R37aW/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/Q192
T;

F30Y/R35M/R36H/H37G/V38E/T39F/Y40H/V41R/Y60bP/T97aF/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/
M157K;

F30Y/R35W/R36Q/H37S/V38T/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/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/H99Q/C122S/Y
149K/M157K;

I17V/F30Y/R35Q/H37W/V38D/Y40H/V41R/Y60bN/L97bA/H99Q/C122S/Y149H/M157K/T158
A;

R35H/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S/I138V/E167K;

F30Y/R35W/R36Q/H37S/V38E/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/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/Y149R;

F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/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/C122S/Y149R/
M157K;

R35V/R36H/H37D/V38E/T39W/Y40M/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

R35W/R36K/H37S/V38A/T39Y/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/Y151L/M157
R/Q192T;

F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bA/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/
M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/N145S/
S146V/T147M/D148G/Y149Q/L150F/M157K;

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

F30Y/R35I/R36H/H37D/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

R35V/V38E/Y40Q/V41L/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

R35Q/H37Y/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aN/Y60bN/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

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;

V38D/V41R/Y60bR/T97aW/L97bR/H99E/C122S/E175D/R217E/K224R;

F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39F/Y40H/V41R/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/
M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37N/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149K/
M157K;

F30Y/R35W/R36K/H37S/V38D/T39Y/Y40L/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/
Y151L/M157R/Q192T;

V41R/H99Q/C122S/Y151L/R217V;

V38E/Y40L/V41R/H99L/C122S/Y151L/R217S;

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/Y149L/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37E/S37dP/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/
Y149K/M157K;

R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aA/Y60bP/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

R36H/V38D/V41R/A96D/D97E/A98G/T97adel/H99L/L97bdeI/C122S/T178S/R217D;

V38D/V41R/L97bG/H99Q/C122S/Y151L/R217A;

F30H/R35Q/R36H/H37Y/V38E/T39Y/Y40L/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36K/H37E/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/K61E/I65T/T97aE/L97bA/H99Q/C1
22S/Y149K/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bS/T97aL/L97bA/H99Q/C122S/Y149L/
M157K;

F30Y/R35Q/R36H/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aS/Y60bP/T97aE/L97bA/H99Q/C
122S/Y149R/M157K;

I24N/F30Y/R35W/R36H/H37E/V38E/T39W/Y40L/V41R/Y60bQ/N87D/T97aE/L97bA/H99Q/C1
22S/Y149K/M157K;

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/C1
22S/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/K
187R/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;

I24T/F30Y/R35W/R36H/H37E/V38E/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y
149K/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;

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;

F30Y/R35M/R36H/H37G/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aP/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

R35Q/V38D/V41R/L97bG/H99Q/C122S/Y151L;

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

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/K2
24R;

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/Y149R;

R35Y/R36H/H37S/V38D/T39Y/V41R/Y60bN/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

F30Y/R36H/V38E/Y40H/V41R/K61E/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/M157K;

F30H/V38D/V41R/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/M157K;

F30Y/R35K/R36H/H37E/R37aK/V38E/T39F/Y40F/V41R/D60aP/Y60bS/T97aI/L97bA/H99Q/C
122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35Q/R36H/H37G/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aP/Y60bG/T97aI/L97bA/H99Q/C
122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36Q/H37E/V38A/T39W/Y40H/V41R/Y60bQ/K61D/I65V/T97aE/L97bA/H99Q/C1
22S/Y149K/M157K;

F30Y/R35H/V38D/Y40H/V41R/T56A/L97bA/H99Q/C122S/M157K;

R35N/H37T/R37aY/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

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/Y149R;

F30Y/R35Q/R36H/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aE/Y60bA/T97aE/L97bA/H99Q/C
122S/Y149R/M157K;

R35Q/H37Y/R37aD/V38E/T39L/V41R/D60aE/Y60bT/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

F30Y/R35L/R36H/H37E/V38E/T39N/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

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;
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/Y
149R/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;
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/R2
17E/K224R;
T39Y/V41R/Y60bQ/L97bA/H99Q/C122S;
F30Y/R35H/R36H/H37D/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C
122S/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/Y149R;
R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;
R36S/V38E/Y40Q/V41R/L97bG/H99L/C122S/Y151P/R217E;
H37G/R37aD/G37bD/V38F/T39H/V41R/Y60bK/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/Q192T/R2
17E;
H37G/R37aD/V38F/T39H/V41R/Y60bK/T97aS/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/Q192T/R2

17E;

F30Y/R35Y/R36H/H37K/V38E/T39F/Y40F/V41R/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K/K187S/K223S/K224Y;

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;

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/C122S/Y149R/M157K;

T39Y/V41R/L97bG/H99Q/C122S;

F30Y/R35I/R36H/H37E/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bS/T97aV/L97bA/H99Q/C122S/Y149L/M157K;

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/L97bA/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/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35Q/R36H/H37G/R37aE/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aP/Y60bS/T97aE/L97bA/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/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

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/Y149R;

F30Y/R35W/R36H/H37S/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/

Y151P/M157K/Q192H;

F30Y/R35M/R36H/H37D/R37aD/V38E/T39Y/Y40F/V41R/D60aP/Y60bS/T97aE/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

F30Y/R35W/R36H/H37D/V38E/T39Y/Y40H/V41R/Y60bT/T97aD/L97bA/H99Q/C122S/Y149R/M157K;

V38D/T39L/Y40L/V41R/T97aV/L97bA/H99Q/C122S;

V38D/V41R/Y60bS/T97aI/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/Q192F/R217E/K224R;

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/Y149R;

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/Y149Q/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/C122S/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/Y149R/M157K

;

F30Y/R35W/R36H/H37E/R37aP/V38E/T39Y/Y40F/V41R/Y60bN/T97aE/L97bA/H99Q/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/M157K;

V38D/T39W/Y40L/V41R/T97aL/L97bA/H99Q/C122S;

H37G/R37aD/G37bD/T39H/V41R/Y60bK/T97aS/L97bR/H99E/C122S/Y151L/E175D/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; y

cualquiera de estos polipéptidos en los que C122S no está modificado y es C122C, por numeración de quimotripsina

6. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 4 o reivindicación 5, en donde el ED₅₀ del polipéptido u-PA es determinado por incubación de proteína de complemento de sustrato C3 humana con diferentes concentraciones del polipéptido u-PA durante 1 hora a 37°C.

7. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que escinde C3 con una ED₅₀ de 50 nM o menos.

8. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 1, en donde las modificaciones en el polipéptido u-PA modificado consisten en modificaciones de aminoácidos corresponden a Y40Q/V41R/L97bA/C122S o Y40Q/V41R/L97bA.

9. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 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.

10. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 9, en donde el polipéptido no modificado consiste en el polipéptido de SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 5, el dominio de proteasa.

11. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 9, en donde el polipéptido no modificado consiste en el u-PA maduro de SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 6.

12. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 9, en donde el polipéptido no modificado consiste en el pro-péptido de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 4.

13. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 1, en donde las modificaciones de aminoácidos son seleccionadas de entre:

R35Q/H37Y/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bQ/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R; o
R35Y/H37S/R37aP/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L; 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/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/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/Y149R;
o
R35L/H37D/R37aS/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
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/Y149R;
o
R35A/H37G/R37aE/V38E/T39F/V41R/D60aE/Y60bP/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;
o

R35Q/H37S/R37aE/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bS/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y149R;

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/Y149R; o

R35W/H37P/R37aN/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bL/D97T/T97aE/L97bG/A98S/H99L/C12

2S; o

R35W/H37P/R37aN/V38E/T39Y/V41K/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/Q

192A; o

R35Y/H37V/R37aW/V38E/T39Y/V41R/D60aP/Y60bE/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/Q

192T; o

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

R35W/H37P/R37aN/V38E/T39Y/V41K/D60aP/Y60bD/T97aI/L97bA/H99Q/C122S/Y151L/Q

192T; o cada una de las anteriores en donde C122S es C122C, por numeración de

quimotripsina.

14. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 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.

15. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 8-15, 18-25, 28-30, 32-40, 42-44, 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 977-986, o las mismas secuencias, excepto que el residuo en la posición C122 es C (Cys).

16. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 21 o 987.

17. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 18.

18. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el polipéptido de u-PA no modificado consiste de la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 5.

19. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 14, 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.

20. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 15, en donde el polipéptido de u-PA no modificado consiste de la secuencia de residuos de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 5.

21. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 que se escinde dentro de los residuos QHARASHLG (residuos 737-745) de C3 humana (SEQ ID NO: 47).

22. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 21, en donde el polipéptido u-PA modificado escinde los residuos QHARASHLG entre R y A.

23. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 que tiene estabilidad de más de 50% después de la incubación en PBS, o un fluido corporal durante 7 días.

24. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-23 que tiene estabilidad de más de 80% después de la incubación en PBS, o un fluido corporal durante 7 días.

25. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 23 o reivindicación 24, en donde la incubación se efectúa en un fluido corporal.

26. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 25, en donde el fluido corporal es humor acuoso.

27. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, 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.

28. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 que se conjuga con otra porción o polímero, ya sea directamente o mediante un ligador.

29. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 28 que es una proteína de fusión.

30. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 28 o reivindicación 29 que está PEGilado.

31. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-30 que comprende un polímero que incrementa la semivida en suero y/o para reducir la inmunogenicidad o ambas.

32. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 31, en donde el polímero comprende un polipéptido.

33. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 28-32 que se enlaza directa o indirectamente a albúmina de suero.

34. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 33, en donde la albúmina de suero es una albúmina de suero humano (HSA).

35. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 33 o reivindicación 34, 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.

36. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 28, en donde la porción es un dominio de multimerización que es un dominio Fc.

37. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 36, 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.

38. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 28-37, en donde el polímero se enlaza directamente al polipéptido de u-PA modificado.

39. El polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 28-38, en donde el polipéptido o el polímero se enlaza mediante un ligador peptídico al polipéptido de u-PA modificado.

40. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 39, en donde el ligador comprende Gly y/o Ser.

41. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 39 o la reivindicación 40, en donde el ligador contiene hasta 20, 30, 40 o 50 residuos de aminoácidos.

42. El polipéptido de u-PA modificado de la reivindicación 39 o la reivindicación 41, 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.

43. El polipéptido u-PA modificado de la reivindicación 42, 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.

44. Una proteína de fusión, que comprende un polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-43 que se fusiona a un polipéptido de

no proteasa o una porción del mismo.

45. La proteína de fusión de la reivindicación 44, en donde el polipéptido de no proteasa es un dominio de multimerización o un dominio de transducción de proteína (PTD).

46. La proteína de fusión de la reivindicación 44, en donde el polipéptido no de proteasa es un dominio de multimerización que es un dominio Fc.

47. La proteína de fusión de la reivindicación 44, que comprende una secuencia de activación de furina.

48. La proteína de fusión de la reivindicación 47, 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).

49. Una proteína de fusión, que comprende un polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde la proteína de fusión comprende una secuencia de señal y el polipéptido de u-PA modificado.

50. La proteína de fusión de la reivindicación 49, en donde la secuencia de señal es de II-2, u-PA o IgGk.

51. Una proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 44-50, que comprende un compañero de fusión.

52. La proteína de fusión de la reivindicación 51, en donde el compañero de fusión es un dominio de multimerización.

53. La proteína de fusión de la reivindicación 51, 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).

54. La proteína de fusión de la reivindicación 53, en donde el compañero de fusión es un HABD que es gen 6 estimulado por factor de necrosis tumoral (TSG-6).

55. La proteína de fusión de la reivindicación 53, en donde el compañero de

fusión es HSA.

56. La proteína de fusión de la reivindicación 53, en donde el compañero de fusión es Fc de IgG.

57. La proteína de fusión de la reivindicación 53, 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.

58. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 44-57, que comprende una secuencia de activación.

59. La proteína de fusión de la reivindicación 58, 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.

60 La proteína de fusión de la reivindicación 58, en donde la secuencia de activación es una secuencia de activación de u-PA o una secuencia de activación de furina.

61. La proteína de fusión de la reivindicación 60, en donde la secuencia de activación tiene la secuencia expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 995-998, 1041 y 1044.

62. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 44-61, que comprende una secuencia de activación, un polipéptido de u-PA modificado y HSA.

63. Una proteína de fusión de la reivindicación 44, que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1006, 1007, 1009 y 1010.

64. Una proteína de fusión de la reivindicación 44, que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de SEQ ID NO: 1004-1019 y 1034-1040.

65. La proteína de fusión de la reivindicación 44, que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1015 o 1019.

66. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 44-65 que no

tiene una secuencia de señal o de la cual se ha removido la secuencia de señal después de la expresión de la proteína de fusión.

67. Una proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 44-66 que es una forma activada de dos cadenas que contiene una cadena A y una cadena B.

68. La proteína de fusión de la reivindicación 67, 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.

69. Una proteína de fusión de la reivindicación 67, que comprende un polipéptido de u-PA modificado y HSA.

70. La proteína de fusión de la reivindicación 67 o reivindicación 68, 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.

71. La proteína de fusión de la reivindicación 70, 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.

72. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 44-71 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.

73. La proteína de fusión de la reivindicación 52, que es un dímero mediante interacción de dominios de multimerización complementarios.

74. La proteína de fusión de la reivindicación 73, en donde el dominio de multimerización es un dominio Fc.

75. 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 1-74.

76. Un vector, que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 75.

77. El vector de la reivindicación 76 que es un vector procariota.

78. El vector de la reivindicación 76 que es un vector eucariótico.

79. El vector de la reivindicación 76 que es un vector viral.

80. El vector de la reivindicación 76 que es un vector de levadura.

81. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 76-80 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.

82. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 76-81 que es un vector de expresión.

83. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 76-81 que es un vector de terapia génica.

84. Una célula recombinante aislada o un cultivo celular, que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 75 o el vector de cualquiera de las reivindicaciones 76-83.

85. Una línea de células no humanas, que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 75 o el vector de cualquiera de las reivindicaciones 76-83.

86. Una célula recombinante aislada, que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 75 o el vector de cualquiera de las reivindicaciones 76-83, en donde la célula aislada no es un cigoto humano.

87. Una combinación, que comprende:

(a) un polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o una proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 44-74; y

(b) un segundo agente o agentes para inhibir o reducir la activación del complemento.

88. La combinación de la reivindicación 87, en donde el segundo agente o agentes son uno o más agentes antiinflamatorios o anticoagulantes.

89. La combinación de la reivindicación 87 o reivindicación 88, 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.

90. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 87-89, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende la modificación V41R o V41L.

91. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 87-90, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende la modificación V41R.

91. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 87-91, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende las modificaciones V38E/V41R.

93. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 87-91, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende las modificaciones Y40Q/V41R/L97bA o Y40Q/V41L/L97bA o R37aS/V41R/L97bG/H99Q.

94. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 87-91, en donde el polipéptido de u-PA modificado comprende las modificaciones:

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

.

95. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 87-94, 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.

96. 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 1-43 o una proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 44-74 en una célula;

cultivar la célula bajo condiciones por lo cual se expresa el polipéptido; y
opcionalmente, aislar el polipéptido expresado.

97. El método de la reivindicación 96, en donde la célula es una célula eucariota.

98. El método de la reivindicación 97, en donde la célula es una célula de mamífero o una célula de levadura.

99. Una composición farmacéutica, que comprende un polipéptido de u-PA modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o una proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 44-74 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

100. La composición farmacéutica de la reivindicación 99, en donde el polipéptido de u-PA modificado o proteína de fusión está en una forma activada de dos cadenas.

101. La composición farmacéutica de la reivindicación 99 o reivindicación 100, 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.

102. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 99-101, en donde el polipéptido de u-PA modificado o proteína de fusión tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 1015 o 1019.