

REIVINDICACIONES

1. Un método para identificar un gen variante asociado con baja estatura que es una variante de ganancia de función (GoF) o pérdida de función (LoF), caracterizado porque comprende:

- 5 - transfectar células que comprenden un constructo de expresión de reportero de cGMP-GFP con un vector lentiviral que expresa un polinucleótido que codifica una proteína variante asociada con baja estatura operativamente unida a una o más secuencias de código de barras únicas;
- poner en contacto las células en cultivo con el péptido natriurético de tipo C (CNP) o una
10 variante del mismo que tenga actividad de CNP;
- clasificar las células del cultivo con base en el nivel de expresión de GFP producida por la célula; e
- identificar la proteína variante asociada con baja estatura como una variante de GoF o una variante de LoF, en donde una variante de GoF tiene un nivel mayor de producción de cGMP
15 en comparación con un control, y en donde una variante de LoF tiene un nivel menor de producción de cGMP en comparación con un control.

2. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el gen variante asociado con la estatura baja se selecciona del grupo que consiste en el receptor del péptido natriurético 2 (NPR2), el precursor del péptido natriurético C (NPPC), el receptor del factor de crecimiento de
20 fibroblastos 3 (FGFR3) o combinaciones de los mismos.

3. Un método para identificar una variante de NPR2 como una variante de ganancia de función (GoF) o pérdida de función (LoF), caracterizado porque comprende:

- transfectar células que comprenden un constructo de expresión de reportero de cGMP-GFP con un vector lentiviral que expresa un polinucleótido que codifica una proteína variante de
25 NPR2 operativamente unida a una o más secuencias de código de barras únicas;
- poner en contacto las células en cultivo con el péptido natriurético de tipo C (CNP) o una variante del mismo que tenga actividad de CNP;
- clasificar las células del cultivo con base en el nivel de expresión de GFP producida por la célula; e
- 30 - identificar la variante de NPR2 como una variante de GoF o una variante de LoF, en donde una variante de GoF tiene un nivel mayor de producción de cGMP en comparación con un control, y en donde una variante de LoF tiene un nivel menor de producción de cGMP en comparación con un control.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque las células
35 son una línea celular de mamífero.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque las células son células HEK293.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque las células se clasifican por citometría de flujo.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el vector lentiviral comprende un polinucleótido que codifica un gen variante asociado con baja estatura,
5 un polinucleótido que codifica un gen de resistencia a la puomicina y un polinucleótido que codifica el promotor T2A-BFP.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el vector lentiviral comprende además entre 20 y 60 secuencias de código de barras.

9. El método de la reivindicación 8, caracterizado porque las secuencias de código de
10 barras son de 15 a 30 pares de bases.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, caracterizado porque las secuencias de código de barras están en 3' al polinucleótido del gen variante.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el constructo de expresión comprende un polinucleótido que codifica una proteína GFP
15 operativamente unida a un dominio de unión de cGMP.

12. El método de la reivindicación 11, caracterizado porque el dominio de unión de cGMP es de la fosfodiesterasa 5 α de ratón.

13. El método de la reivindicación 11 o 12, caracterizado porque el constructo de expresión comprende además un promotor de CMV operativamente unido a cGull y un promotor
20 de PGK operativamente unido a un gen de resistencia a la blastocidina.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la variante de CNP se selecciona del grupo que consiste en

PGQEHNPARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP37) (SEQ ID NO: 1);

GQEHNPARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 2);

25 GDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Gly-CNP53) (SEQ ID NO: 3);

PDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-CNP53) (SEQ ID NO: 4);

30 MDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Met-CNP53) (SEQ ID NO: 5);

DLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSNSGLGC [CNP-53(M48N)] (SEQ ID NO: 6);

LRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (CNP-52) (SEQ ID NO: 7);

35 RVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (CNP-51) (SEQ ID NO: 8);

VDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (CNP- 50) (SEQ ID NO: 9);

DTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-49) (SEQ ID NO: 10);

TKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-48) (SEQ ID NO: 11);

5 KSRRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-47) (SEQ ID NO: 12);

SRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-46) (SEQ ID NO: 13);

RAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-45) (SEQ ID NO: 14);

10 AAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-44) (SEQ ID NO: 15);

AWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-43) (SEQ ID NO: 16);

WARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-42) (SEQ ID NO: 17);

15 ARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-41) (SEQ ID NO: 18);

RLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-40) (SEQ ID NO: 19);

LLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-39) (SEQ ID NO: 20);

LQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-38) (SEQ ID NO: 21);

QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-37) (SEQ ID NO: 22);

20 EHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-36) (SEQ ID NO: 23);

HPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-35) (SEQ ID NO: 24);

PNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-34) (SEQ ID NO: 25);

NARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-33) (SEQ ID NO: 26);

ARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-32) (SEQ ID NO: 27);

25 RKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-31) (SEQ ID NO: 28);

KYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-30) (SEQ ID NO: 29);

YKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-29) (SEQ ID NO: 30);

KGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-28) (SEQ ID NO: 31);

GANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-27) (SEQ ID NO: 32);

30 ANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-26) (SEQ ID NO: 33);

NKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-25) (SEQ ID NO: 34);

KKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-24) (SEQ ID NO: 35);

KGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-23) (SEQ ID NO: 36);

LSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-21) (SEQ ID NO: 37);

35 SKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-20) (SEQ ID NO: 38);

KGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-19) (SEQ ID NO: 39);

GCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-18) (SEQ ID NO: 40);

QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC [CNP-37(M32N)] (SEQ ID NO: 41);

PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-CNP-37) (SEQ ID NO: 42);
 MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Met-CNP-37) (SEQ ID NO: 43);
 GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSNSGLGC [Gly-CNP-37(M32N)] (SEQ ID NO: 44);

5 MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Met-Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 45);

PGQEHPQARRYRGAQRRGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 46);

PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 47);

PGQEHPNARRYRGANRRGLSRGCFGLKLD RIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 48);

10 PGQEHPQARKYKGAQKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 49);

GQEHPNARKYKGANPKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 50);

GQEHPNARKYKGANQKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 51);

GQEHPNARKYKGANQQGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 52); y

GQEHPNARKYKGANKPGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 53).

15 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el CNP se pone en contacto con las células a una dosis entre 1 a 100 nM.

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el lentivirus se transfecta en las células con una multiplicidad de infección de MOI entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,5.

20 17. Un vector lentiviral, caracterizado porque comprende un polinucleótido que codifica un gen variante asociado con baja estatura, un polinucleótido que codifica un gen de resistencia a la puromicina y un polinucleótido que codifica el promotor T2A-BFP.

18. El vector lentiviral de la reivindicación 17, caracterizado porque el gen variante asociado con baja estatura se selecciona del grupo que consiste en el receptor del péptido natriurético 2 (NPR2), el precursor del péptido natriurético C (NPPC), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3) o combinaciones de los mismos.

25 19. Un vector lentiviral, caracterizado porque comprende un polinucleótido que codifica una variante de NPR2, un polinucleótido que codifica un gen de resistencia a la puromicina y un polinucleótido que codifica el promotor T2A-BFP.

30 20. El vector lentiviral de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizado porque comprende además entre 20 y 60 secuencias de código de barras.

21. El vector lentiviral de la reivindicación 20, caracterizado porque las secuencias de código de barras son de 15 a 30 pares de bases.

35 22. El vector lentiviral de la reivindicación 20 o 21, caracterizado porque las secuencias de código de barras están en 3' al polinucleótido del gen variante.

23. Un método para elaborar una biblioteca lentiviral que comprende un gen variante asociado con baja estatura, caracterizado porque el método comprende

- amplificar genes variantes asociados con baja estatura a partir de un genoma de mamífero o de una base de datos de ADN genómico;

- clonar las variantes amplificadas en un vector lentiviral, en donde el vector lentiviral comprende entre 20-60 códigos de barras únicos por vector;

5 - secuenciar la variante asociada con los códigos de barras en el vector;

- alinear las secuencias variantes con una secuencia de gen de control para generar una estructura de lectura;

- extraer los códigos de barras de la estructura de lectura variante;

- identificar los códigos de barras para cada variante;

10 - aislar los vectores lentivirales que expresan genes variantes.

24. El método de la reivindicación 23, caracterizado porque el gen variante asociado con baja estatura se selecciona del grupo que consiste en NPR2, NPPC, FGFR3 o combinaciones de los mismos.

15 25. Un método para elaborar una biblioteca lentiviral de variantes de NPR2, caracterizado porque comprende

- amplificar variantes de NPR2 a partir de un genoma de mamífero o de una base de datos de ADN genómico;

- clonar las variantes de NPR2 amplificadas en un vector lentiviral, en donde el vector lentiviral comprende entre 20-60 códigos de barras únicos por vector;

20 - secuenciar la variante de NPR2 asociada con los códigos de barras en el vector;

- alinear las secuencias variantes de NPR2 con una secuencia del gen de NPR2 de control para generar una estructura de lectura;

- extraer los códigos de barras de la estructura de lectura de la variante de NPR2;

- identificar los códigos de barras para cada variante de NPR2;

25 - aislar los vectores lentivirales que expresan variantes de NPR2.

26. Un método para tratar a un sujeto con un trastorno de baja estatura, caracterizado porque comprende administrar una variante de CNP a un sujeto identificado como portador de una variante de pérdida de función de un gen asociado con baja estatura identificado utilizando un método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

30 27. El método de la reivindicación 26, caracterizado porque el trastorno de baja estatura se selecciona del grupo que consiste en acondroplasia, hipocondroplasia, baja estatura, baja estatura idiopática, enanismo, osteocondrodisplasias, displasia tanatofórica, osteogénesis congénita, acondrogénesis, condrodisplasia congénita, acondroplasia homocigótica, condrodisplasia congénita, displasia campomélica, hipofosfatasa congénita letal, osteogénesis
35 congénita de tipo perinatal letal, síndromes de polidactilia de costillas cortas, condrodisplasia congénita de tipo rizomélico, displasia metafisaria de tipo Jansen, displasia espondiloepifisaria congénita, atelosteogénesis, displasia diastrófica, fémur corto congénito, displasia mesomélica de tipo Langer, displasia mesomélica de tipo Nievergelt, síndrome de Robinow, síndrome de

Reinhardt. acrodisostosis, disostosis periférica, displasia de Kniest, fibrocondrogénesis, síndrome de Roberts, displasia acromesomélica, micromelia, síndrome de Morquio, síndrome de Kniest, displasia metatrófica y displasia espondiloepimetafisaria, trastornos relacionados con la mutación NPR2, mutaciones SHOX, síndrome de Turner/Leri Weill, mutaciones PTPN11, síndrome de Noonan y mutación IGF1R.

28. El método de la reivindicación 26 o 27, caracterizado porque la variante de CNP se selecciona del grupo que consiste en

PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP37) (SEQ ID NO: 1);

GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 2);

10 GDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (Gly-CNP53) (SEQ ID NO: 3);

PDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (Pro-CNP53) (SEQ ID NO: 4);

15 MDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (Met-CNP53) (SEQ ID NO: 5);

DLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSNSGLGC [CNP-53(M48N)] (SEQ ID NO: 6);

LRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (CNP-52) (SEQ ID NO: 7);

20 RVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (CNP-51) (SEQ ID NO: 8);

VDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (CNP- 50) (SEQ ID NO: 9);

25 DTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (CNP-49) (SEQ ID NO: 10);

TKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (CNP-48) (SEQ ID NO: 11);

KSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (CNP-47) (SEQ ID NO: 12);

30 SRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (CNP-46) (SEQ ID NO: 13);

RAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (CNP-45) (SEQ ID NO: 14);

35 AAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (CNP-44) (SEQ ID NO: 15);

AWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (CNP-43) (SEQ ID NO: 16);

WARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (CNP-42) (SEQ ID NO: 17);

ARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIIGSMSGLGC (CNP-41) (SEQ ID NO: 18);

- RLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-40) (SEQ ID NO: 19);
 LLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-39) (SEQ ID NO: 20);
 LQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-38) (SEQ ID NO: 21);
 QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-37) (SEQ ID NO: 22);
 5 EHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-36) (SEQ ID NO: 23);
 HPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-35) (SEQ ID NO: 24);
 PNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-34) (SEQ ID NO: 25);
 NARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-33) (SEQ ID NO: 26);
 ARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-32) (SEQ ID NO: 27);
 10 RKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-31) (SEQ ID NO: 28);
 KYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-30) (SEQ ID NO: 29);
 YKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-29) (SEQ ID NO: 30);
 KGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-28) (SEQ ID NO: 31);
 GANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-27) (SEQ ID NO: 32);
 15 ANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-26) (SEQ ID NO: 33);
 NKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-25) (SEQ ID NO: 34);
 KKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-24) (SEQ ID NO: 35);
 KGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-23) (SEQ ID NO: 36);
 LSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-21) (SEQ ID NO: 37);
 20 SKGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-20) (SEQ ID NO: 38);
 KGCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-19) (SEQ ID NO: 39);
 GCFGLKLDIGSMSGLGC (CNP-18) (SEQ ID NO: 40);
 QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSNSGLGC [CNP-37(M32N)] (SEQ ID NO: 41);
 PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (Pro-CNP-37) (SEQ ID NO: 42);
 25 MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (Met-CNP-37) (SEQ ID NO: 43);
 GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSNSGLGC [Gly-CNP-37(M32N)] (SEQ ID NO: 44);
 MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (Met-Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 45);
 30 PGQEHPQARRYRGAQRRGLSRGCFGLKLDIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 46);
 PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 47);
 PGQEHPNARRYRGANRRGLSRGCFGLKLDIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 48);
 PGQEHPQARKYGAQKKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 49);
GQEHPNARKYKGANPKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 50);
 35 GQEHPNARKYKGANQKGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 51);
GQEHPNARKYKGANQQGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 52); y
GQEHPNARKYKGANKPGLSKGCFGLKLDIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 53).

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, caracterizado porque la variante de CNP es PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP37) (SEQ ID NO: 1); GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 2); o LQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (CNP-38) (SEQ ID NO: 21).

30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, caracterizado porque la variante de CNP comprende además una porción hidrofílica.

31. El método de la reivindicación 30, caracterizado porque la porción hidrofílica es PEG.

32. Un método para tratar un trastorno relacionado con los huesos sensible al CNP, displasia esquelética o trastorno de baja estatura, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto que lo necesita una variante de CNP, en donde la variante de CNP se administra de acuerdo con un régimen de dosificación de banda de peso, en donde

i) un sujeto entre 10-11 kg recibe entre aproximadamente 22-24 $\mu\text{g/kg}$ de variante de CNP;

ii) un sujeto entre 12-16 kg recibe entre aproximadamente 18-23 $\mu\text{g/kg}$ de variante de CNP;

iii) un sujeto entre 17-21 kg recibe entre aproximadamente 15-19 $\mu\text{g/kg}$ de variante de CNP;

iv) un sujeto entre 22-32 kg recibe entre aproximadamente 13-18 $\mu\text{g/kg}$ de variante de CNP;

v) un sujeto entre 33-43 kg recibe entre aproximadamente 12-15 $\mu\text{g/kg}$ de variante de CNP;

vi) un sujeto entre 44-59 kg recibe entre aproximadamente 10-14 $\mu\text{g/kg}$ de variante de CNP;

vii) un sujeto entre 60-89 kg recibe entre aproximadamente 8-12 $\mu\text{g/kg}$ de variante de CNP; o

viii) un sujeto con un peso ≥ 90 kg recibe aproximadamente ≤ 9 $\mu\text{g/kg}$ de variante de CNP.

33. El método de la reivindicación 32, caracterizado porque

i) un sujeto entre 10-11 kg recibe aproximadamente 0,24 mg de variante de CNP;

ii) un sujeto entre 12-16 kg recibe aproximadamente 0,28 mg de variante de CNP;

iii) un sujeto entre 17-21 kg recibe aproximadamente 0,32 mg de variante de CNP;

iv) un sujeto entre 22-32 kg recibe aproximadamente 0,40 mg de variante de CNP;

v) un sujeto entre 33-43 kg recibe aproximadamente 0,50 mg de variante de CNP;

vi) un sujeto entre 44-59 kg recibe aproximadamente 0,60 mg de variante de CNP;

vii) un sujeto entre 60-89 kg recibe aproximadamente 0,7 mg de variante de CNP; o

viii) un sujeto con un peso ≥ 90 kg recibe aproximadamente 0,80 mg de variante de CNP.

34. El método de la reivindicación 32 o 33, caracterizado porque el trastorno de baja estatura se selecciona del grupo que consiste en acondroplasia, hipocondroplasia, baja estatura,

baja estatura idiopática, enanismo, osteocondrodisplasias, displasia tanatofórica, osteogénesis congénita, acondrogénesis, condrodisplasia congénita, acondroplasia homocigótica, condrodisplasia congénita, displasia campomélica, hipofosfatasa congénita letal, osteogénesis congénita de tipo perinatal letal, síndromes de polidactilia de costillas cortas, condrodisplasia congénita de tipo rizomélico, displasia metafisaria de tipo Jansen, displasia espondiloepifisaria congénita, atelosteogénesis, displasia diastrófica, fémur corto congénito, displasia mesomélica de tipo Langer, displasia mesomélica de tipo Nievergelt, síndrome de Robinow, síndrome de Reinhardt. síndrome, acrodisostosis, disostosis periférica, displasia de Kniest, fibrocondrogénesis, síndrome de Roberts, displasia acromesomélica, micromelia, síndrome de Morquio, síndrome de Kniest, displasia metatrófica y displasia espondiloepimetafisaria, trastornos relacionados con la mutación NPR2, mutaciones SHOX, síndrome de Turner/Leri Weill, mutaciones PTPN11, síndrome de Noonan y mutación IGF1R.

35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 32-34, caracterizado porque la variante de CNP se selecciona del grupo que consiste en

PGQEHNPARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP37) (SEQ ID NO: 1);
 GQEHNPARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 2);
 GDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Gly-CNP53) (SEQ ID NO: 3);
 PDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Pro-CNP53) (SEQ ID NO: 4);
 MDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (Met-CNP53) (SEQ ID NO: 5);
 DLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSNSGLGC [CNP-53(M48N)] (SEQ ID NO: 6);
 LRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (CNP-52) (SEQ ID NO: 7);
 RVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (CNP-51) (SEQ ID NO: 8);
 VDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (CNP- 50) (SEQ ID NO: 9);
 DTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (CNP-49) (SEQ ID NO: 10);
 TKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (CNP-48) (SEQ ID NO: 11);
 KSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (CNP-47) (SEQ ID NO: 12);
 SRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLD RIGSMSGLGC (CNP-46) (SEQ ID NO: 13);

- RAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-45) (SEQ ID NO: 14);
- AAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-44) (SEQ ID NO: 15);
- 5 AWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-43) (SEQ ID NO: 16);
 WARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-42) (SEQ ID NO: 17);
 ARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-41) (SEQ ID NO: 18);
 RLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-40) (SEQ ID NO: 19);
 LLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-39) (SEQ ID NO: 20);
- 10 LQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-38) (SEQ ID NO: 21);
 QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-37) (SEQ ID NO: 22);
 EHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-36) (SEQ ID NO: 23);
 HPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-35) (SEQ ID NO: 24);
 PNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-34) (SEQ ID NO: 25);
- 15 NARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-33) (SEQ ID NO: 26);
 ARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-32) (SEQ ID NO: 27);
 RKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-31) (SEQ ID NO: 28);
 KYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-30) (SEQ ID NO: 29);
 YKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-29) (SEQ ID NO: 30);
- 20 KGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-28) (SEQ ID NO: 31);
 GANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-27) (SEQ ID NO: 32);
 ANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-26) (SEQ ID NO: 33);
 NKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-25) (SEQ ID NO: 34);
 KKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-24) (SEQ ID NO: 35);
- 25 KGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-23) (SEQ ID NO: 36);
 LSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-21) (SEQ ID NO: 37);
 SKGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-20) (SEQ ID NO: 38);
 KGCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-19) (SEQ ID NO: 39);
 GCFGLKLDRI SMSGLGC (CNP-18) (SEQ ID NO: 40);
- 30 QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SNSGLGC [CNP-37(M32N)] (SEQ ID NO: 41);
 PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (Pro-CNP-37) (SEQ ID NO: 42);
 MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (Met-CNP-37) (SEQ ID NO: 43);
 GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SNSGLGC [Gly-CNP-37(M32N)] (SEQ ID NO: 44);
- 35 MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (Met-Gly-CNP-37) (SEQ ID NO: 45);
 PGQEHPQARRYRGAQRRGLSRGCFGLKLDRI SMSGLGC (SEQ ID NO: 46);
 PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (SEQ ID NO: 47);

PGQEHPNARRYRGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 48);

PGQEHPQARKYKGAQKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 49);

GQEHPNARKYKGANPKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 50);

GQEHPNARKYKGANQKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 51);

5 GQEHPNARKYKGANQQGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 52); y

GQEHPNARKYKGANKPGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (SEQ ID NO: 53).

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, caracterizado porque la variante de CNP es PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Pro-Gly-CNP37) (SEQ ID NO: 1); GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (Gly-CNP-10 37) (SEQ ID NO: 2); o LQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (CNP-38) (SEQ ID NO: 21).

37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 36, caracterizado porque la variante de CNP comprende además una porción hidrofílica.

38. El método de la reivindicación 37, caracterizado porque la porción hidrofílica es PEG.