

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 614**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/18** (2006.01)

**A61K 38/26** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2008 PCT/US2008/071508**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2009 WO09020802**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2008 E 08796800 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2185178**

54 Título: **Uso de un compuesto de FGF 21 y un compuesto de GLP 1 para el tratamiento de la obesidad**

30 Prioridad:

**03.08.2007 US 953785 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**14.12.2017**

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)  
Lilly Corporate Center  
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**COSKUN, TAMER y  
GLAESNER, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 646 614 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Uso de un compuesto de FGF-21 y un compuesto de GLP-1 para el tratamiento de la obesidad

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de FGF-21 y un compuesto GLP-1. Estas composiciones pueden usarse para reducir el peso corporal y tratar la obesidad.

### 5 **Antecedentes de la invención**

10 La obesidad y, especialmente, la obesidad del tronco superior, es el trastorno nutricional más común en las poblaciones sobrealimentadas del mundo. Los procedimientos actuales para promover la pérdida de peso no son completamente satisfactorios. Desafortunadamente, se gastan 33 billones de dólares estimados al año en medidas de pérdida de peso que son en gran medida inútiles. Por tanto, se necesitan urgentemente nuevos procedimientos y composiciones tales como agentes farmacéuticos que promuevan la pérdida de peso para complementar las estrategias antiguas.

15 El factor 21 de crecimiento de fibroblastos (FGF-21) pertenece a una familia de polipéptidos grandes expresados ampliamente en tejidos en desarrollo y adultos que desempeñan tareas cruciales en múltiples funciones fisiológicas. Se ha informado que FGF-21 estimula la captación de glucosa en adipocitos de ratón después de un tratamiento prolongado, en presencia y ausencia de insulina, y disminuyen los niveles en alimentación y ayunas en la sangre de glucosa, triglicéridos y glucagón en ratones ob/ob y db/db de una manera dependiente de la dosis, por tanto, proporcionando la base para el uso de FGF-21 como terapia para el tratamiento de la diabetes y la obesidad (documento WO03/011213).

20 Además de sus efectos beneficiosos sobre la diabetes de tipo 2, los compuestos de péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1) se han descrito para tratamiento de la obesidad. (Documento WO98/019698). Aunque tanto los compuestos de FGF-21 como los compuestos de GLP-1 han demostrado efectos positivos en el tratamiento de la obesidad, no ha habido ninguna indicación de que una combinación de compuestos de FGF-21 y compuestos de GLP-1 provocara un efecto sinérgico sobre la reducción del peso corporal. Hay, por tanto, aún una necesidad de agentes terapéuticos beneficiosos adicionales para la pérdida de peso.

25 Los solicitantes han determinado que una combinación de un compuesto de FGF-21 y un compuesto de GLP-1 tiene un efecto sinérgico inesperado en la reducción del peso corporal.

### **Sumario de la invención**

30 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de FGF-21 y un compuesto de GLP-1. La presente invención también proporciona un procedimiento de reducción del peso corporal, que comprende administrar un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de GLP-1. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de FGF-21 y un compuesto de GLP-1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dichos compuestos se administran de forma simultánea o secuencial o una combinación de las mismas.

35 La presente divulgación también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de FGF-21 y un compuesto de exendina. La presente divulgación también proporciona un procedimiento de reducción del peso corporal, que comprende administrar un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de exendina. En otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de la obesidad, que comprende administrar un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de exendina.

### **Descripción detallada**

40 Un "compuesto de FGF-21" se define como un compuesto que comprende FGF-21 humano nativo (SEQ ID NO: 2), un análogo de FGF-21 o un derivado de FGF-21. Los compuestos de FGF-21 de la presente invención retienen la actividad de FGF-21 medida en ensayos como se describe en Kharitononkov, y col., (Journal of Clinical Investigation, 115(6): 1627 (2005)).

45 Un "análogo de FGF-21" se define como una molécula que tiene una modificación que incluye una o más sustituciones, eliminaciones, inversiones o adiciones de aminoácidos en comparación con la SEQ ID NO: 2.

50 Un "derivado de FGF-21" se define como una molécula que tiene la secuencia de aminoácidos de FGF-21 humano (SEQ ID NO: 2) o de un análogo de FGF-21, pero que tiene adicionalmente al menos una modificación química de uno o más de sus grupos laterales de aminoácido, átomos de carbonos- $\alpha$ , grupo amino terminal o grupo ácido carboxílico terminal. Las modificaciones en los grupos laterales de aminoácido incluyen acilación de grupos  $\epsilon$ -amino de lisina, N-alquilación de arginina, histidina o lisina, alquilación de grupos ácido carboxílico glutámico o aspártico y desamidación de glutamina o asparagina. Las modificaciones del amino terminal incluyen las modificaciones desamino, N-alquilo inferior, N-dialquilo inferior y N-acilo. Las modificaciones del grupo carboxi terminal incluyen las modificaciones amida, amida de alquilo inferior, dialquilamida y éster de alquilo inferior. Un alquilo inferior es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Además, uno o más grupos laterales, o grupo terminales, pueden protegerse por grupos protectores

conocidos por los químicos de proteínas expertos en la materia. El carbono- $\alpha$  de un aminoácido puede estar mono- o dimetilado. La modificación química puede incluir también "pegilación".

Las sustituciones específicas a FGF-21 humano, análogo de FGF-21 o derivado de FGF-21 se indican usando el aminoácido específico presente después de sustitución o modificación en un resto particular seguido por el número de resto. Por ejemplo, Cis<sup>118</sup>-FGF-21 indica que se ha introducido una cisteína en la posición 118 de FGF-21 humano.

Un "compuesto de GLP-1" se define como un compuesto que comprende la secuencia de aminoácidos de GLP-1 humano nativo (SEQ ID NO: 3), un análogo de GLP-1 o derivado de GLP-1, que mantiene la actividad de GLP-1. La actividad GLP-1 puede medirse por procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo el uso de experimentos *in vivo* y ensayos *in vitro* que miden la actividad de unión al receptor o activación del receptor de GLP-1, por ejemplo, ensayos que emplean células de los islotes pancreáticos o células de insulinoma, como se describe en el documento EP 619.322, Gelfand, y col. y la patente de Estados Unidos n.º 5.120.712, respectivamente. Los compuestos de GLP-1 son bien conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, la publicación de solicitud internacional PCT n.º WO 03/040309, las patentes de Estados Unidos n.º 6.593.295, 7.141,547 y 7.176.278.

Un "análogo de GLP-1" se define como una molécula que tiene una modificación que incluye una o más sustituciones, eliminaciones, inversiones o adiciones de aminoácido en comparación con la SEQ ID NO: 3. "Análogo de GLP-1" también incluye "proteínas de fusión de GLP-1" en el que la proteína de fusión de GLP-1 es una proteína heteróloga que comprende un GLP-1 o análogo de GLP-1 y un segundo polipéptido seleccionado del grupo que consiste en albúmina humana, análogos de albúmina humana, fragmentos de albúmina humana, transferrina, análogos de transferrina, derivados de transferrina, fragmentos de transferrina, la parte Fc de una inmunoglobulina, un análogo de la parte Fc de una inmunoglobulina y fragmentos de la parte Fc de una inmunoglobulina, y en el que el extremo C-terminal del primer polipéptido está fusionado al extremo N-terminal del segundo polipéptido. El GLP-1 o análogo de GLP-1 puede fusionarse al segundo polipéptido a través de un conector peptídico. Las proteínas de fusión de GLP-1 de la presente invención contienen una parte Fc que se obtiene de IgG4 humana, pero que comprende una o más sustituciones en comparación con la secuencia humana de tipo silvestre (SEQ ID NO: 5).

Un "derivado de GLP-1" se define como una molécula que tiene la secuencia de aminoácidos de GLP-1 humano nativo o de un análogo de GLP-1, pero que tiene adicionalmente al menos una modificación química de uno o más de sus grupos laterales de aminoácido, átomos de carbono- $\alpha$ , grupo amino terminal o grupo ácido carboxílico terminal. Las modificaciones en los grupos laterales de aminoácido incluyen acilación de grupos  $\epsilon$ -amino de lisina, N-alquilación de arginina, histidina o lisina, alquilación de grupos ácido carboxílico glutámico o aspártico y desamidación de glutamina o asparagina. Las modificaciones del amino terminal incluyen las modificaciones desamino, N-alquilo inferior, N-dialquilo inferior y N-acilo. Las modificaciones del grupo carboxi terminal incluyen las modificaciones amida, amida de alquilo inferior, dialquilamida y éster de alquilo inferior. Un alquilo inferior es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Además, uno o más grupos laterales, o grupo terminales, pueden protegerse por grupos protectores conocidos por los químicos de proteínas expertos en la materia. El carbono- $\alpha$  de un aminoácido puede estar mono- o dimetilado. La modificación química puede incluir también la pegilación de un aminoácido del péptido o polipéptido.

La nomenclatura usada en el presente documento para referirse a análogos de GLP-1 específicos y derivados de GLP-1 se define del siguiente modo: Las sustituciones específicas a un análogo de GLP-1 y derivado de GLP-1 se indican usando el aminoácido específico sustituido seguido por el número de resto. GLP-1(7-37) indica que la parte del análogo de GLP-1 de la proteína de fusión madura empieza con His en la posición 7 y acaba con Gly en la posición 37. En el caso de adiciones de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos de GLP-1, el aminoácido añadido se indica seguido por la posición en la que está presente. Por ejemplo, la adición de dos restos de serina al extremo C-terminal de GLP-1 de tipo silvestre se mencionará como Ser<sup>38</sup>-Ser<sup>39</sup>-GLP-1.

Un "compuesto de exendina" se define como un compuesto que comprende la secuencia de aminoácidos de exendina-4 (SEQ ID NO: 4), un análogo de exendina-4 o derivado de exendina-4, en el que el compuesto de exendina mantiene la actividad de exendina-4.

Un "análogo de exendina-4" se define como un compuesto que tiene una modificación que incluye una o más sustituciones, eliminaciones, inversiones o adiciones de aminoácido en comparación con la secuencia de aminoácidos de exendina-4 (SEQ ID NO: 4). "Análogo de exendina-4" también incluye "proteínas de fusión de exendina" en el que la "proteína de fusión de exendina" es una proteína heteróloga que comprende una exendina-4 o análogo de exendina-4 y un segundo polipéptido seleccionado del grupo que consiste en albúmina humana, análogos de albúmina humano, fragmentos de albúmina humana, transferrina, análogos de transferrina, derivados de transferrina, fermentos de transferrina, la parte Fc de una inmunoglobulina, un análogo de la parte Fc de una inmunoglobulina y fragmentos de la parte Fc de una inmunoglobulina, y en el que el extremo C-terminal del primer polipéptido está fusionado al extremo N-terminal del segundo polipéptido. La exendina-4 o análogo de exendina-4 puede fusionarse al segundo polipéptido mediante un conector peptídico. Las proteínas de fusión de exendina-4 de la presente invención pueden contener una parte Fc que se obtiene de IgG4 humana, pero que comprende una o más sustituciones en comparación con la secuencia humana de tipo silvestre (SEQ ID NO: 5).

Un "derivado de exendina-4" se define como un compuesto que tiene la secuencia de aminoácidos de exendina-4 o de un análogo de exendina-4, pero que tiene adicionalmente al menos una modificación química de uno o más de sus grupos laterales de aminoácido, átomos de carbono- $\alpha$ , grupo amino terminal o grupo ácido carboxílico terminal. Las modificaciones en los grupos laterales de aminoácido incluyen acilación de grupos  $\epsilon$ -amino de lisina, N-alquilación de arginina, histidina o lisina, alquilación de grupos ácido carboxílico glutámico o aspártico y desamidación de glutamina o asparagina. Las modificaciones del amino terminal incluyen las modificaciones desamino, N-alquilo inferior, N-dialquilo inferior y N-acilo. Las modificaciones del grupo carboxi terminal incluyen las modificaciones amida, amida de alquilo inferior, dialquilamida y éster de alquilo inferior. Un alquilo inferior es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Además, uno o más grupos laterales, o grupo terminales, pueden protegerse por grupos protectores conocidos por los químicos de proteínas expertos en la materia. El carbono- $\alpha$  de un aminoácido puede estar mono- o dimetilado. La modificación química puede incluir también la pegilación.

Como se usa en el presente documento, la parte Fc de una inmunoglobulina tiene el significado habitualmente dado al término en el campo de la inmunología. Específicamente, este término se refiere a un fragmento de anticuerpo que no contiene las dos regiones de unión a antígeno (los fragmentos Fab) del anticuerpo. La parte Fc consiste en la región constante de un anticuerpo de ambas cadenas pesadas, que se asocian a través de interacciones no covalentes y enlaces disulfuro. La parte Fc puede incluir las regiones de bisagra y prolongarse a través de los dominios CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub> hasta el extremo C-terminal del anticuerpo. La parte Fc puede incluir adicionalmente uno o más sitios de glucosilación.

Las proteínas de fusión descritas en el presente documento también pueden contener un conector ("L"). El conector puede comprender la secuencia Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 6). El número que precede inmediatamente a la L se refiere al número de conectores que separan el péptido o parte de proteína particular de la parte Fc. Un conector especificado como 1,5L se refiere a la secuencia Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 7). IgG4 se refiere a un análogo de la secuencia Fc de IgG4 humana especificada como la SEQ ID NO: 5. Las sustituciones en la parte Fc de IgG4 de la proteína de fusión se indican en paréntesis. El aminoácido de tipo silvestre se especifica por su abreviatura común seguida por el número de la posición en el contexto de la secuencia de IgG4 completa usando el sistema de numeración EU seguido por el aminoácido que está sustituido en esa posición especificado por su abreviatura común.

"Pegilación" o "pegilado" se refiere a un compuesto de la presente invención que está modificado químicamente por unión covalente de una molécula o moléculas de polietilenglicol o un derivado del mismo. Además, se pretende que el término "PEG" se refiera a polietilenglicol o un derivado del mismo que se conoce en la técnica. En su forma típica, el PEG es un polímero lineal con grupos hidroxilo terminales y tiene la fórmula HO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH, en la que *n* es de aproximadamente 8 a aproximadamente 4000. El hidrógeno terminal puede estar sustituido con un grupo protector tal como un grupo alquilo o arilo. Preferentemente, el PEG tiene al menos un grupo hidroxilo, más preferentemente es un grupo hidroxilo terminal. Es este grupo hidroxilo el que se activa preferentemente para reaccionar con el péptido. Hay muchas formas de PEG útiles para la presente invención. Existen numerosos derivados de PEG en la técnica y son adecuados para su uso en la invención. La molécula de PEG unida covalentemente a compuestos en la presente invención no pretende estar limitada a un tipo particular. El peso molecular de PEG es preferentemente de 500-100 000 Da y más preferentemente de 20 000-60 000 Da y mucho más preferentemente de 20 000-40 000 Da. El PEG puede ser lineal o ramificado.

"En combinación con" o "coadministración" se refiere a la administración de un compuesto de FGF-21 con un compuesto de GLP-1 de forma simultánea, secuencial o una combinación de las mismas. La terapia de combinación de un compuesto de FGF-21 con un compuesto de GLP-1 provoca un efecto sinérgico en la reducción del peso corporal y, por tanto, en el tratamiento de la obesidad. La terapia de combinación también provoca un efecto sinérgico en la reducción de los niveles elevados de glucosa en sangre y, por tanto, un uso potencial en el tratamiento de la diabetes.

El término "sinergia" o "sinérgico" como se usa en el presente documento se define para indicar una combinación de componentes en la que el efecto de la combinación es mayor que los efectos individuales aditivos de cada componente de la combinación. Para los propósitos de la presente invención "efecto" se refiere a una pérdida en el peso corporal, reducción del peso corporal o una reducción en los niveles de glucosa en sangre.

Los compuestos de FGF-21, los compuestos de GLP-1 y los compuestos de exendina de la presente invención pueden prepararse usando diversas técnicas conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, los compuestos de FGF-21, GLP-1 y exendina pueden prepararse usando técnicas recombinantes. Como las secuencias de ADN de FGF-21 humano maduro (SEQ ID NO: 1), GLP-1 nativo y exendina-4 son conocidas, puede usarse la metodología de PCR para aislar genes que codifican el gen correspondiente. Además, un experto en la materia es consciente de diversos procedimientos para introducir cambios en la secuencia de ADN para lograr cambios deseados en la secuencia de aminoácidos de los compuestos resultantes de FGF-21, GLP-1 o exendina.

Los péptidos de GLP-1 y de exendina de la presente invención también pueden prepararse usando procedimientos convencionales de técnicas de síntesis de péptidos en fase sólida. Los sintetizadores de péptidos están disponibles en el mercado en, por ejemplo, Applied Biosystems en Foster City, Calif. Los reactivos para síntesis en fase sólida

están disponibles en el mercado, por ejemplo, en Midwest Biotech (Fishers, Ind.). Los sintetizadores de péptidos en fase sólida pueden usarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante para bloquear grupos interferentes, proteger el aminoácido a reaccionar, acoplamiento, desacoplamiento y recubrimiento de aminoácidos sin reaccionar.

5 Se ha descrito una amplia diversidad de procedimientos en la técnica para conjugar covalentemente PEG a péptidos (para un artículo de revisión véase, Roberts, M. y col. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54:459-476, 2002). La pegilación de péptidos en el extremo carboxi puede realizarse mediante acoplamiento enzimático usando compuestos recombinantes de la presente invención como un precursor o procedimientos alternativos conocidos en la técnica y descritos. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 4.343.898 o la *International Journal of Peptide & Protein Research*. 43:127-38, 1994.

10 Pueden emplearse diversos procedimientos de purificación de proteínas y dichos procedimientos son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Deutscher, *Methods in Enzymology* 182. 83-9 (1990) y Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice*, Springer-Verlag, NY (1982). La etapa o etapas de purificación seleccionada dependerán de la naturaleza del procedimiento de producción usado y de la proteína particular producida. Por ejemplo, las proteínas de fusión que comprenden un fragmento Fc pueden purificarse de forma eficaz usando una matriz de afinidad de proteína A o proteína G. Pueden usarse tampones de pH bajo o alto para eluir la proteína de fusión de la matriz de afinidad. Condiciones suaves de elución ayudarán a prevenir la desnaturalización irreversible de la proteína de fusión.

20 La coadministración de los compuestos de FGF-21, los compuestos GLP-1 y los compuestos de exendina de la presente invención puede ser mediante cualquier vía conocida por ser eficaz por el médico experto en la materia. Uno de dichos procedimientos es parenteral periférico. La administración parenteral se entiende habitualmente en la literatura médica como la inyección de una forma de dosificación en el organismo por una jeringa estéril o algún otro dispositivo mecánico tal como una bomba de infusión. Las vías parenterales periféricas pueden incluir vías intravenosas, intramusculares, subcutáneas e intraperitoneales de administración.

25 Los expertos en la materia pueden optimizar fácilmente las dosificaciones farmacéuticamente eficaces y los regímenes de administración para las combinaciones de la presente invención, determinadas por la buena práctica médica y el estado clínico del paciente individual. Por ejemplo, un intervalo de dosis típico para los compuestos de FGF-21 de la presente invención variará de aproximadamente 0,01 mg por día a aproximadamente 1000 mg por día para un adulto. Un intervalo de dosis típico para los compuestos del derivado de GLP-1 de la presente invención variará de aproximadamente 0,01 mg por día a aproximadamente 1000 mg por día para un adulto. Para las proteínas de fusión de GLP-1, las dosis pueden estar en el intervalo de 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal, preferentemente en el intervalo de 0,05 a 0,5 mg/kg de peso corporal.

30 En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de FGF-21 y un compuesto de GLP-1. La presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de FGF-21 y un compuesto de GLP-1, en la que el compuesto de FGF-21 se selecciona del grupo que consiste en FGF-21 humano, un análogo de FGF-21 y un derivado de FGF-21 y en la que el compuesto de GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en análogo de GLP-1, derivado de GLP-1 y proteínas de fusión de GLP-1. En una realización preferida, la composición comprende un análogo de FGF-21 y un análogo de GLP-1. En otra realización preferida, la composición comprende un análogo de FGF-21 y un derivado de GLP-1. En otra realización preferida, la composición comprende un análogo de FGF-21 y una proteína de fusión de GLP-1.

40 La presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de FGF-21 y un compuesto de exendina. Preferentemente, la composición comprende un compuesto de FGF-21 y un compuesto de exendina, en la que el compuesto de FGF-21 se selecciona del grupo que consiste en FGF-21 humano, un análogo de FGF-21 y un derivado de FGF-21 y en la que el compuesto de exendina se selecciona del grupo que consiste en exendina-4, un análogo de exendina-4, un derivado de exendina-4 y un agonista de exendina-4. La composición comprende un análogo de FGF-21 y exendina-4. En otra realización preferida, la composición comprende un análogo de FGF-21 y un análogo de exendina-4. La composición comprende un análogo de FGF-21 y un derivado de exendina-4. La composición comprende un análogo de FGF-21 y un agonista de exendina-4.

50 La presente divulgación también proporciona un procedimiento de reducción del peso corporal, que comprende administrar un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de GLP-1. Preferentemente, la administración de un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de GLP-1 produce un efecto sinérgico sobre la pérdida de peso. El procedimiento de reducción del peso corporal comprende administrar un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de GLP-1, en la que el compuesto de FGF-21 se selecciona del grupo que consiste en FGF-21 humano, un análogo de FGF-21 y un derivado de FGF-21 y en la que el compuesto de GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en análogo de GLP-1, derivado de GLP-1 y proteína de fusión de GLP-1. El procedimiento de reducción del peso corporal comprende administrar un análogo de FGF-21 en combinación con un análogo de GLP-1. El procedimiento de reducción del peso corporal comprende administrar un análogo de FGF-21 en combinación con un derivado de GLP-1. El procedimiento de reducción del peso corporal comprende administrar un análogo de FGF-21 y una proteína de fusión de GLP-1.

La presente divulgación también proporciona un procedimiento de reducción del peso corporal, que comprende administrar un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de exendina. Preferentemente, la administración de un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de exendina produce un efecto sinérgico sobre la pérdida de peso. El procedimiento de reducción del peso corporal comprende administrar un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de exendina, en el que el compuesto de FGF-21 se selecciona del grupo que consiste en FGF-21 humano, un análogo de FGF-21 y un derivado de FGF-21 y en el que el compuesto de exendina se selecciona del grupo que consiste en exendina-4, un análogo de exendina-4, un derivado de exendina-4 y un agonista de exendina-4. El procedimiento de reducción del peso corporal comprende administrar un análogo de FGF-21 en combinación con exendina-4. El procedimiento de reducción del peso corporal comprende administrar un análogo de FGF-21 y un derivado de exendina-4. El procedimiento de reducción del peso corporal comprende administrar un análogo de FGF-21 y un agonista de exendina-4.

La presente divulgación también proporciona un procedimiento de tratamiento de la obesidad que comprende administrar un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de GLP-1. Preferentemente, la administración de un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de GLP-1 produce un efecto sinérgico sobre la pérdida de peso. El procedimiento de tratamiento de la obesidad comprende administrar un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de GLP-1, en el que el compuesto de FGF-21 se selecciona del grupo que consiste en FGF-21 humano, un análogo de FGF-21 y un derivado de FGF-21 y en el que el compuesto de GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en un análogo de GLP-1, un derivado de GLP-1 y proteína de fusión de GLP-1. En una realización preferida, el procedimiento de tratamiento de la obesidad comprende administrar un análogo de FGF-21 en combinación con un análogo de GLP-1. El procedimiento de tratamiento de la obesidad comprende administrar un análogo de FGF-21 en combinación con un derivado de GLP-1. El procedimiento de tratamiento de la obesidad comprende administrar un análogo de FGF-21 y una proteína de fusión de GLP-1.

La presente divulgación también proporciona un procedimiento de tratamiento de la obesidad, que comprende administrar un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de exendina. Preferentemente, la administración de un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de exendina produce un efecto sinérgico sobre la pérdida de peso. El procedimiento de tratamiento de la obesidad comprende administrar un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de exendina, en el que el compuesto de FGF-21 se selecciona del grupo que consiste en FGF-21 humano, un análogo de FGF-21 y un derivado de FGF-21 y en el que el compuesto de exendina se selecciona del grupo que consiste en exendina-4, un análogo de exendina-4, un derivado de exendina-4 y un agonista de exendina-4. El procedimiento de tratamiento de la obesidad comprende administrar un análogo de FGF-21 en combinación con exendina-4. El procedimiento de tratamiento de la obesidad comprende administrar un análogo de FGF-21 y un derivado de exendina-4. El procedimiento de tratamiento de la obesidad comprende administrar un análogo de FGF-21 y un agonista de exendina-4.

La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto de FGF-21 y un compuesto de GLP-1 en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal. La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto de FGF-21 y un compuesto de GLP-1 en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal, en el que el compuesto de FGF-21 se selecciona del grupo que consiste en FGF-21 humano, un análogo de FGF-21 y un derivado de FGF-21 y en el que el compuesto de GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en análogo de GLP-1, un derivado de GLP-1 y una proteína de fusión de GLP-1. La presente divulgación proporciona el uso de un análogo de FGF-21 y un análogo de GLP-1 en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal. La presente divulgación proporciona el uso de un análogo de FGF-21 y un derivado de GLP-1 en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal. La presente divulgación proporciona el uso de un análogo de FGF-21 y una proteína de fusión de GLP-1 en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal.

La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto de FGF-21 y un compuesto de exendina en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal. La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto de FGF-21 y un compuesto de exendina en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal, en el que el compuesto de FGF-21 se selecciona del grupo que consiste en FGF-21 humano, un análogo de FGF-21 y un derivado de FGF-21 y en el que el compuesto de exendina se selecciona del grupo que consiste en exendina-4, un análogo de exendina-4, un derivado de exendina-4 y un agonista de exendina-4. La presente divulgación proporciona el uso de un análogo de FGF-21 y un análogo de exendina-4 en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal. La presente divulgación proporciona el uso de un análogo de FGF-21 y un derivado de exendina-4 en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal. La presente divulgación proporciona el uso de un análogo de FGF-21 y un agonista de exendina-4 en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal.

La presente invención también proporciona un compuesto de FGF-21 y un compuesto de GLP-1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dichos compuestos se administran de forma simultánea o secuencial o una

combinación de las mismas. La presente invención también proporciona un compuesto de FGF-21 y un compuesto de GLP-1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dichos compuestos se administran de forma simultánea o secuencial o una combinación de las mismas, y en el que el compuesto de FGF-21 es un análogo de FGF-21 y en el que el compuesto de GLP-1 se selecciona del grupo que consiste en un análogo de GLP-1, un derivado de GLP-1 y una proteína de fusión de GLP-1. En una realización preferida, la presente invención proporciona un análogo de FGF-21 y un análogo de GLP-1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dichos compuestos se administran de forma simultánea o secuencial o una combinación de las mismas. En otra realización preferida, la presente invención proporciona un análogo de FGF-21 y un derivado de GLP-1 para su uso en el tratamiento de la obesidad. En otra realización preferida, la presente invención proporciona un análogo de FGF-21 y una proteína de fusión de GLP-1 para su uso en el tratamiento de la obesidad.

La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto de FGF-21 y un compuesto de exendina en la fabricación de un medicamento para tratar la obesidad. La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto de FGF-21 y un compuesto de exendina en la fabricación de un medicamento para reducir el peso corporal, en el que el compuesto de FGF-21 se selecciona del grupo que consiste en FGF-21 humano, un análogo de FGF-21 y un derivado de FGF-21 y en el que el compuesto de exendina se selecciona del grupo que consiste en exendina-4, un análogo de exendina-4, un derivado de exendina-4 y un agonista de exendina-4. La presente divulgación proporciona el uso de un análogo de FGF-21 y un análogo de exendina-4 en la fabricación de un medicamento para tratar la obesidad. La presente invención proporciona el uso de un análogo de FGF-21 y un derivado de exendina-4 en la fabricación de un medicamento para tratar la obesidad. La presente invención proporciona el uso de un análogo de FGF-21 y un agonista de exendina-4 en la fabricación de un medicamento para tratar la obesidad.

Los compuestos de FGF-21 de la presente invención pueden ser un análogo de FGF-21. En una realización preferida, el compuesto de FGF-21 de la presente invención es un análogo de FGF-21. La presente divulgación proporciona compuestos de FGF-21 que comprenden uno o dos enlaces disulfuro modificados por ingeniería. La presente divulgación proporciona compuestos de FGF-21 que comprenden una secuencia de aminoácidos que comprende una sustitución de cisteína en las posiciones 21, 26, 33, 118, 119, 121, 122 o 134 de FGF-21 (SEQ ID NO: 2). El compuesto de FGF-21 comprende una secuencia de aminoácidos que comprende una sustitución de aminoácido en la posición 167 de FGF-21 (SEQ ID NO: 2), en la que la sustitución no es Ser o Tyr. El compuesto de FGF-21 comprende una secuencia de aminoácidos que comprende una sustitución de aminoácido en la posición 121 de FGF-21 (SEQ ID NO: 2), en la que la sustitución es cualquier aminoácido excepto Gln o Asn. El aminoácido en la posición 121 de FGF-21 (SEQ ID NO: 2) se selecciona del grupo que consiste en Ala, Val, Ser, Asp o Glu. En una realización más preferida, el compuesto de FGF-21 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10), Cys<sup>21</sup>-Cys<sup>33</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 11), Cys<sup>26</sup>-Cys<sup>122</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 12) y Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13). En una realización más preferida, el compuesto de FGF-21 consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10), Cys<sup>21</sup>-Cys<sup>33</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 11), Cys<sup>26</sup>-Cys<sup>122</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 12) y Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13).

La presente divulgación proporciona compuestos de FGF-21 que consisten en una sustitución de cisteína en las posiciones 21, 26, 33, 118, 119, 121, 122 o 134 de FGF-21 (SEQ ID NO: 2). El compuesto de FGF-21 consiste en una sustitución de aminoácido en la posición 167 de FGF-21 (SEQ ID NO: 2), en la que la sustitución no es Ser o Tyr. El compuesto de FGF-21 consiste en una sustitución en la posición 121 de FGF-21 (SEQ ID NO: 2), en la que la sustitución es cualquier aminoácido excepto Gln o Asn. El aminoácido en la posición 121 de FGF-21 (SEQ ID NO: 2) se selecciona del grupo que consiste en Ala, Val, Ser, Asp o Glu. En una realización más preferida, el compuesto de FGF-21 consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10), Cys<sup>21</sup>-Cys<sup>33</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 11), Cys<sup>26</sup>-Cys<sup>122</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 12) y Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13).

Además, la presente invención proporciona compuestos de GLP-1 a usarse en combinación con los compuestos de FGF-21 de la presente invención. En una realización, el compuesto de GLP-1 es un análogo de GLP-1, un derivado de GLP-1 o una proteína de fusión de GLP-1. En una realización más preferida, el compuesto de GLP-1 es un análogo o un derivado de GLP-1. En una realización preferida, el compuesto de GLP-1 es un análogo de GLP-1. En una realización más preferida, el compuesto de GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14

## ES 2 646 614 T3

```

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser
      10                               15
Tyr Leu Glu Xaa Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala
      20                               25                               30
Trp Leu Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
      35                               40
Xaa Xaa Xaa
      45
  
```

en la que

- 5 Xaa en la posición 8 es Gly, Ala, Val,
- Xaa en la posición 22 es Gly, Glu, Asp, o Lys,
- Xaa en la posición 33 es Val, o Ile,
- Xaa en la posición 34 es Lys o Arg,
- Xaa en la posición 36 es Arg o Gly,
- Xaa en la posición 37 se selecciona del grupo que consiste en NH<sub>2</sub>, Gly y Pro,
- 10 Xaa en la posición 38 es Ser o está ausente,
- Xaa en la posición 39 es Ser o está ausente,
- Xaa en la posición 40 es Gly o está ausente,
- Xaa en la posición 41 es Ala o está ausente,
- Xaa en la posición 42 es Pro o está ausente,
- Xaa en la posición 43 es Pro o está ausente,
- 15 Xaa en la posición 44 es Pro o está ausente, y
- Xaa en la posición 45 es Ser o está ausente.

En una realización, el compuesto de GLP-1 comprende Ala en Xaa<sub>8</sub>. En otra realización, el compuesto de GLP-1 comprende Val en Xaa<sub>8</sub>. En otra realización, el compuesto de GLP-1 comprende Gly en Xaa<sub>12</sub>. En una realización preferida, el compuesto de GLP-1 comprende Gly en Xaa<sub>22</sub>. En una realización preferida, el compuesto de GLP-1 comprende Lys en Xaa<sub>34</sub>. En otra realización preferida, el compuesto de GLP-1 comprende Arg en Xaa<sub>34</sub>. En una realización más preferida, la secuencia de aminoácidos del análogo de GLP-1 comprende Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ile<sup>33</sup>-Gly<sup>36</sup>-Pro<sup>37</sup>-Ser<sup>38</sup>-Ser<sup>39</sup>-Gly<sup>40</sup>-Ala<sup>41</sup>-Pro<sup>42</sup>-Pro<sup>43</sup>-Pro<sup>44</sup>-Ser<sup>45</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 19). En otra realización, la secuencia de aminoácidos del análogo de GLP-1 consiste en Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ile<sup>33</sup>-Gly<sup>36</sup>-Pro<sup>37</sup>-Ser<sup>38</sup>-Ser<sup>39</sup>-Gly<sup>40</sup>-Ala<sup>41</sup>-Pro<sup>42</sup>-Pro<sup>43</sup>-Pro<sup>44</sup>-Ser<sup>45</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 19).

25 En una realización preferida, la secuencia de aminoácidos del compuesto de GLP-1 comprende Val<sup>8</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 15). En una realización preferida, la secuencia de aminoácidos del compuesto de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos Val<sup>8</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 15). En otra realización preferida, la secuencia de aminoácidos del compuesto de GLP-1 comprende Arg<sup>34</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 16). En otra realización preferida, la secuencia de aminoácidos del compuesto de GLP-1 consiste en Arg<sup>34</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 16). En otra realización preferida, la

30 secuencia de aminoácidos del compuesto de GLP-1 comprende Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17). En otra realización preferida, la secuencia de aminoácidos del compuesto de GLP-1 consiste en Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17). En otra realización preferida, la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) comprende cinco sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) consiste en cinco sustituciones adicionales de la

35 secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) comprende cuatro sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) consiste en cuatro sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) comprende tres sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida,

40 la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) consiste en tres sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) comprende dos sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) consiste en dos sustituciones adicionales de la

45 secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) comprende una sustitución adicional de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) consiste en una sustitución adicional de la secuencia de aminoácidos.

## ES 2 646 614 T3

La presente invención también proporciona derivados de GLP-1 en combinación con compuestos de FGF-21. En otra realización preferida, el derivado de GLP-1 está pegilado. En una realización preferida, el derivado de GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20

```

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser
      10                15
Tyr Leu Glu Xaa Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala
      20                25                30
Trp Leu Xaa Lys Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro
      35                40
Pro Pro Cys Xaa
      45
  
```

5 en la que

Xaa en la posición 8 es: D-Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Ser, o Thr;  
 Xaa en la posición 22 es: Gly, Glu, Asp, o Lys;  
 Xaa en la posición 33 es: Val o Ile  
 Xaa en la posición 46 es: Cys o Cys-NH<sub>2</sub>

10 y en la que una molécula de PEG está unida covalentemente a Cys<sup>45</sup> y una molécula de PEG está unida covalentemente a Cys<sup>46</sup> o Cys<sup>46</sup>-NH<sub>2</sub>. En otra realización, el derivado de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20.

15 En una realización, Xaa<sub>8</sub> es Val o Gly. En otra realización, Xaa<sub>22</sub> es Gly o Glu. En otra realización, Xaa<sub>33</sub> es Ile. En una realización, Xaa<sub>46</sub> es Cys-NH<sub>2</sub>. En una realización preferida, el derivado de GLP-1 comprende la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ile<sup>33</sup>-Cys-NH<sub>2</sub><sup>46</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 21). En una realización preferida, el derivado de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ile<sup>33</sup>-Cys-NH<sub>2</sub><sup>46</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 21).

20 En otra realización, el compuesto de GLP-1 es una proteína de fusión de GLP-1. En una realización preferida, la proteína de fusión de GLP-1 comprende una parte de GLP-1 y una parte Fc de una inmunoglobulina. En una realización preferida, la proteína de fusión de GLP-1 comprende un análogo de GLP-1 y la parte Fc de una inmunoglobulina en la que el análogo de GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22

```

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser
      10                15
Tyr Leu Glu Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala
      20                25                30
Trp Leu Xaa Xaa Gly Gly Xaa
      35
  
```

en la que

Xaa en la posición 8 es Gly o Val;  
 Xaa en la posición 33 es Val o Lys;  
 Xaa en la posición 34 es Lys o Asn;  
 Xaa en la posición 37 es Gly, Pro o está ausente,

25 y en la que el análogo de GLP-1 está fusionado a la parte Fc de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de fórmula IV (SEQ ID NO: 23)

```

Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
  
```

ES 2 646 614 T3

				5					10		
Pro	Ala	Pro	Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
		15						20			
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
25					30					35	
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
			40					45			
Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp
	50					55					60
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
				65						70	
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Xaa	Ser	Thr	Tyr	Arg
		75						80			
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
85					90					95	
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
			100						105		
Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
	110					115					120
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
				125						130	
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn
		135						140			
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
145					150					155	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
			160						165		
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
	170					175					180
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg
				185						190	
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn
		195							200		

## ES 2 646 614 T3

```

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
205                               210                   215

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
                               220                   225

Gly Xaa
                               230
    
```

en la que

- 5 Xaa en la posición 16 es Pro o Glu,  
 Xaa en la posición 17 es Phe, Val, o Ala;  
 Xaa en la posición 18 es Leu, Glu, o Ala;  
 Xaa en la posición 80 es Asn o Ala; y  
 Xaa en la posición 230 es Lys o está ausente.

10 En una realización preferida, el extremo C-terminal del análogo de GLP-1 y el extremo N-terminal de la parte Fc de una inmunoglobulina se fusionan preferentemente juntos mediante 1, 1,5 (SEQ ID NO: 7) o 2 repeticiones (SEQ ID NO: 8) de un conector peptídico rico en G que tiene la secuencia Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 6).

15 En una realización preferida, la proteína de fusión de GLP-1 comprende un análogo de GLP-1 y la parte Fc de una inmunoglobulina, en la que el análogo de GLP-1 consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22 y en la que el análogo de GLP-1 está fusionado a la parte Fc de una inmunoglobulina que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23. En otra realización, la proteína de fusión de GLP-1 comprende adicionalmente un conector. En otra realización, la proteína de fusión de GLP-1 comprende adicionalmente un conector, en la que el conector comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 6, la SEQ ID NO: 7 y la SEQ ID NO: 8. En otra realización, la proteína de fusión de GLP-1 comprende adicionalmente un conector, en la que el conector consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 6, la SEQ ID NO: 7 y la SEQ ID NO: 8. En una realización, el conector comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6. En una realización, el conector comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7. En una realización, el conector comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8. En una realización, el conector consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6. En una realización, el conector consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7. En una realización, el conector consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8.

30 En una realización de la presente invención, la parte de GLP-1 comprende Gly en Xaa<sub>s</sub>. En otra realización, la parte de GLP-1 comprende Val en Xaa<sub>s</sub>. En una realización, la parte de GLP-1 comprende Gly en Xaa<sub>2</sub>. En una realización preferida, la parte de GLP-1 comprende Glu en Xaa<sub>22</sub>. En una realización, la parte de GLP-1 comprende Lys en Xaa<sub>34</sub>. En otra realización preferida, la parte de GLP-1 comprende Asn en Xaa<sub>34</sub>. En una realización, Xaa<sub>37</sub> de la parte de GLP-1 está ausente. En una realización preferida, la parte de GLP-1 comprende Gly en Xaa<sub>37</sub>. En otra realización preferida, la parte de GLP-1 comprende Pro en Xaa<sub>37</sub>.

35 Las proteínas de fusión de GLP-1 preferidas de la presente invención incluyen las siguientes proteínas. Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P) (SEQ ID NO: 24), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A) (SEQ ID NO: 25), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, N297A) (SEQ ID NO: 26), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, des K) (SEQ ID NO: 28), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, des K) (SEQ ID NO: 29), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, N297A, des K) (SEQ ID NO: 30), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A, des K) (SEQ ID NO: 31), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P) (SEQ ID NO: 32), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, F234A, L235A) (SEQ ID NO: 33), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, N297A) (SEQ ID NO: 34), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A) (SEQ ID NO: 35), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, des K) (SEQ ID NO: 36), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, des K) (SEQ ID NO: 37), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, N297A, des K) (SEQ ID NO: 38), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A, des K) (SEQ ID NO: 39), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P) (SEQ ID NO: 40), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, F234A, L235A) (SEQ ID NO: 41), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, N297A) (SEQ ID NO: 42), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A) (SEQ ID NO: 43), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A) (SEQ ID NO: 43), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, des K) (SEQ ID NO: 44), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, des K) (SEQ ID NO: 45), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, N297A, des K) (SEQ ID NO: 46), Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A, des K) (SEQ ID NO: 47) y las formas Val<sup>8</sup> de todos los anteriores.

50 La presente invención también incluye compuestos de FGF-21 en combinación con compuestos de GLP-1, en los que el compuesto de GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la

SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 y SEQ ID NO: 57. La presente invención también incluye compuestos de FGF-21 en combinación con compuestos de GLP-1, en los que el compuesto de GLP-1 consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 y SEQ ID NO: 57.

Las combinaciones preferidas de compuesto de FGF-21 y compuesto de GLP-1 de la presente invención incluyen, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Val<sup>8</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 15), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ne<sup>33</sup>-Gly<sup>36</sup>-Pro<sup>37</sup>-Ser<sup>38</sup>-Ser<sup>39</sup>-Gly<sup>40</sup>-Ala<sup>41</sup>-Pro<sup>42</sup>-Pro<sup>42</sup>-Pro<sup>43</sup>-Pro<sup>44</sup>-Ser<sup>45</sup>-GLP-I (SEQ ID NO: 19), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ile<sup>33</sup>-Cys-NH<sup>246</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 21) pegilado, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Arg<sup>34</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 16), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Arg<sup>34</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 16) acilado, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Arg<sup>34</sup>-Lys<sup>26</sup>-5(N-ε-(γ-Glu (N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (SEQ ID NO: 18), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P) (SEQ ID NO: 24), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A) (SEQ ID NO: 25), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, N297A) (SEQ ID NO: 26), (Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A) (SEQ ID NO: 27), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, des K) (SEQ ID NO: 28), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, des K) (SEQ ID NO: 29), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, N297A, des K) (SEQ ID NO: 30), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A, des K) (SEQ ID NO: 31), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P) (SEQ ID NO: 32), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, F234A, L235A) (SEQ ID NO: 33), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, N297A) (SEQ ID NO: 34), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A) (SEQ ID NO: 35), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, des K) (SEQ ID NO: 36), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, des K) (SEQ ID NO: 37), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, N297A, des K) (SEQ ID NO: 38), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A, des K) (SEQ ID NO: 39), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P) (SEQ ID NO: 40), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FCF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, F234A, L235A) (SEQ ID NO: 41), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, N297A) (SEQ ID NO: 42), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A) (SEQ ID NO: 43), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, des K) (SEQ ID NO: 44), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, des K) (SEQ ID NO: 45), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, N297A, des K) (SEQ ID NO: 46), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A, des K) (SEQ ID NO: 47), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con exendina-4 (SEQ ID NO: 4), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con albiglutida (SEQ ID NO: 48). Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>144</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que consiste en la secuencia de

- aminoácidos de la SEQ ID NO: 54, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57 y Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un compuesto de GLP-1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57.
- 10 En una realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que comprende la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un análogo de GLP-1, en el que el análogo de GLP-1 comprende la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con cinco sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En una realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que consiste en la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con cinco sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que comprende la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 comprende la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con cuatro sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que consiste en la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con cuatro sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que comprende la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 comprende la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con tres sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que consiste en la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con tres sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que consiste en la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con dos sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que consiste en la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con una sustitución adicional de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que consiste en la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con una sustitución adicional de la secuencia de aminoácidos.

Las combinaciones más preferidas de compuesto de FGF-21 y compuesto de GLP-1 de la presente invención incluyen Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Val<sup>8</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ile<sup>33</sup>-Gly<sup>36</sup>-Pro<sup>37</sup>-Ser<sup>38</sup>-Ser<sup>39</sup>-Gly<sup>40</sup>-Ala<sup>41</sup>-Pro<sup>42</sup>-Pro<sup>43</sup>-Pro<sup>44</sup>-Ser<sup>45</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 19), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ile<sup>33</sup>-Cys-NH<sub>2</sub><sup>46</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 21) pegilado, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Arg<sup>34</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 16), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Arg<sup>34</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 16) acilado, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Arg<sup>34</sup>-Lys<sup>26</sup>-(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil)))<sup>26</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 18), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)-1L-IgG4 (S228P) (SEQ ID NO: 24), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A) (SEQ ID NO: 25), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)-1L-IgG4 (S228P, N297A) (SEQ ID NO: 26), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A) (SEQ ID NO: 27), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)-1L-IgG4 (S228P, des K) (SEQ ID NO: 28), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, des K) (SEQ ID NO: 29), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1(7-37)-1L-IgG4 (S228P, N297A, des K) (SEQ ID NO: 30), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-



de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que consiste en la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con cuatro sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que comprende la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con tres sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que consiste en la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 consiste en una secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con tres sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que comprende la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 comprende la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con dos sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que consiste en la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con dos sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que comprende la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 comprende la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con una sustitución adicional de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que consiste en la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con una sustitución adicional de la secuencia de aminoácidos.

Las combinaciones preferidas del compuesto de FGF-21 y del compuesto de GLP-1 de la presente invención incluyen, Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Val<sup>8</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 15), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ile<sup>33</sup>-Gly<sup>36</sup>-Pro<sup>37</sup>-Ser<sup>38</sup>-Ser<sup>39</sup>-Gly<sup>40</sup>-Ala<sup>41</sup>-Pro<sup>42</sup>-Pro<sup>43</sup>-Pro<sup>44</sup>-Ser<sup>45</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 19), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con pegilado Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ile<sup>33</sup>-Cys-NH<sub>2</sub><sup>46</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 21), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Arg<sup>34</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 16), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con acilado Arg<sup>34</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 16), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Arg<sup>34</sup>-Lys<sup>26</sup>-(N-s-(y-Glu(N-α-hexadecanoil)))-GLP-1 (SEQ ID NO: 18), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P) (SEQ ID NO: 24), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A) (SEQ ID NO: 25), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, N297A) (SEQ ID NO: 26), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A) (SEQ ID NO: 27), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, des K) (SEQ ID NO: 28), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, des K) (SEQ ID NO: 29), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, N297A, des K) (SEQ ID NO: 30), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A, des K) (SEQ ID NO: 31), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinaciones con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P) (SEQ ID NO: 32), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, F234A, L235A) (SEQ ID NO: 33), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, N297A) (SEQ ID NO: 34), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A) (SEQ ID NO: 35), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, des K) (SEQ ID NO: 36), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, des K) (SEQ ID NO: 37), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, N297A, des K) (SEQ ID NO: 38), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-1,5L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A, des K) (SEQ ID NO: 39), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P) (SEQ ID NO: 40), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, F234A, L235A) (SEQ ID NO: 41), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, N297A) (SEQ ID NO: 42), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, N297A) (SEQ ID NO: 43), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, des K) (SEQ ID NO: 44), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-2L-IgG4 (S228P, F234A, L235A, des K) (SEQ ID NO: 45), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con Gly<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Gly<sup>36</sup>-GLP-1-



aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 ((SEQ ID NO: 13) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) con dos sustituciones adicionales de la secuencia de aminoácidos, En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que comprende la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-  
 5 Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 comprende la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 ((SEQ ID NO: 17) que comprende una sustitución adicional de la secuencia de aminoácidos. En otra realización preferida, la combinación de la presente invención comprende un análogo de FGF-21 que consiste en la secuencia de aminoácidos de Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-  
 10 Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13) en combinación con un análogo de GLP-1, en la que el análogo de GLP-1 consiste en la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 ((SEQ ID NO: 17) que comprende una sustitución adicional de la secuencia de aminoácidos.

**Ejemplo 1-Efecto del tratamiento de combinación con GLP-1 y FGF-21 sobre el peso corporal y sobre los niveles de glucosa en sangre**

Se usan ratones C57/B16 (Harlan: Virginia) macho con obesidad inducida por la dieta (DIO) mantenidos con una  
 15 dieta rica en calorías (TD95217, Teklad, Madison, WI) desde el destete. La DIO se establece por alimentación *ad libitum* durante al menos 7 semanas de una dieta que consiste en un 40 % de grasas, un 39 % de carbohidratos y un 21 % de contenido calórico de proteínas (TD95217). Los animales se alojan individualmente en una instalación de temperatura controlada (24 °C) con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad (luces encendidas 2200) y acceso libre al alimento (TD95217) y al agua. Después de un mínimo de 2 semanas de aclimatación a la instalación, los ratones se  
 20 asignan aleatoriamente de acuerdo con su peso corporal, de modo que cada grupo experimental de animales tendría un peso corporal similar.

La composición corporal de los ratones C57/B16 macho DIO se determina usando análisis RMNQ 1 día antes del inicio del tratamiento. El tratamiento de combinación se administra con dos procedimientos de suministro. Un compuesto de FGF-21 (1 mg/kg) se inyecta por vía subcutánea una vez al día y un compuesto de GLP-1 (3  
 25 nmol/kg/día) se suministra por infusión subcutánea continua con una bomba alzet. Los grupos experimentales son los siguientes: un grupo ("vehículo") de ratones (n=8) recibe PBS (11,4 µl/día) y una inyección subcutánea diaria de 0,05 ml/10 g de PBS. Otro grupo ("FGF-21") de ratones (n=8) recibe 11,4 µl/día de PBS usando la bomba alzet y una inyección subcutánea diaria de 1 mg/kg de FGF-21. El grupo "GLP-1" de ratones recibe 3 nmol/kg/día de un compuesto de GLP-1 a través de una bomba alzet y una inyección subcutánea diaria de 0,05 ml/10 g de PBS. El  
 30 grupo "GLP-1 + FGF-21" de ratones recibe 3 nmol/kg/día de un compuesto de GLP-1 a través de una bomba alzet y una inyección subcutánea diaria de 1 mg/kg de un compuesto de FGF-21. Las inyecciones se producen antes del inicio del fotoperiodo oscuro. Los valores de peso de inicio se miden después del implante de las bombas alzet en el día 1. Los pesos corporales se registran junto con la dosificación diaria. Se determinan los cambios en el peso promedio en comparación con los pesos iniciales de un grupo de tratamiento particular, incluyendo el de vehículo.  
 35 Los cambios de peso diarios promedios se normalizan al promedio del cambio de peso diario del grupo de vehículo y se presentan en la tabla 1 (es decir, (cambio de peso promedio del grupo de tratamiento)-(cambio de peso promedio del grupo de vehículo)). Para todos los grupos de tratamiento n=8.

Los datos de la tabla 1 representan el resultado en el que el compuesto de FGF-21 es FGF-21 humano (SEQ ID NO: 1) y en el que el compuesto de GLP-1 es Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ile<sup>33</sup>-Gly<sup>36</sup>-Pro<sup>37</sup>-Ser<sup>38</sup>-Ser<sup>39</sup>-Gly<sup>40</sup>-Ala<sup>41</sup>-Pro<sup>42</sup>-Pro<sup>43</sup>-Pro<sup>44</sup>-Ser<sup>45</sup>-  
 40 GLP-1 (SEQ ID NO: 19). Los datos demuestran que el uso de un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de GLP-1 produce un efecto sinérgico sobre la pérdida de peso.

**Tabla 1. Cambio de peso promedio normalizado a los ratones tratados con vehículo**

Día de tratamiento	FGF-21 (g)	GLP-1 (g)	GLP-1 + FGF-21 (g)
Día 1	0	0	0
Día 5	-0,45	-1,01	-2,62
Día 10	-1,94	-1,99	-5,16
Día 15	-2,85	-2,50	-6,94

**Listado de secuencias**

45 <110> Eli Lilly and Company

<120> Tratamiento para la obesidad

<130> X-17612

50

ES 2 646 614 T3

<150> 60/953785  
<151> 03-08-2007

<160> 57

5 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 624

10 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

```
atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggt      60
ctgctgggag cctgccagge acaccccata cctgactcca gtcctctcct gcaattcggg      120
ggccaagtcc ggcagcggta cctctacaca gatgatgccc agcagacaga agcccacctg      180
gagatcaggg aggatgggac ggtggggggc gctgctgacc agagccccga aagtctcctg      240
cagctgaaag ccttgaagcc gggagttatt caaatcttgg gagtcaagac atccaggttc      300
ctgtgccagc ggccagatgg ggccctgtat ggatcgctcc actttgacct tgaggcctgc      360
agetttcggg agetgcttct tgaggacgga tacaatgttt accagtccga agcccacggc      420
ctcccgtgc acctgccagg gaacaagtcc ccacaccggg acctgcacc ccgaggacca      480
gctcgttcc tgccactacc aggctgccc cccgcactcc cggagccacc cggaatcctg      540
gcccccaagc ccccgatgt gggctcctcg gaccctctga gcattggggg accttcccag      600
ggccgaagcc ccagctacgc ttcc                                             624
```

15

<210> 2

<211> 181

20 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

ES 2 646 614 T3

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val  
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His  
 20 25 30

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser  
 35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln  
 50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly  
 65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg  
 85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His  
 100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro  
 115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro  
 130 135 140

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val  
 145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser  
 165 170 175

Pro Ser Tyr Ala Ser  
 180

<210> 3  
 <211> 31  
 5 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 3

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30



ES 2 646 614 T3

Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro  
 1 5 10 15

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 20 25 30

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 35 40 45

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 50 55 60

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
 65 70 75 80

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 85 90 95

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
 100 105 110

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 115 120 125

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 130 135 140

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 145 150 155 160

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 165 170 175

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg  
 180 185 190

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 195 200 205

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 210 215 220

Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 225 230

ES 2 646 614 T3

<210> 6  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial

5  
<220>  
<223> Construcción sintética

10  
<400> 6

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
1 5 10 15

<210> 7  
<211> 22  
<212> PRT  
<213> Artificial

15  
<220>  
<223> Construcción sintética

20  
<400> 7

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
20

25 <210> 8  
<211> 30  
<212> PRT  
<213> Artificial

30 <220>  
<223> Construcción sintética

<400> 8

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
20 25 30

35  
<210> 9  
<211> 181  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Construcción sintética

45 <400> 9

ES 2 646 614 T3

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val  
 1 5 10 15

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His  
 20 25 30

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser  
 35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln  
 50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly  
 65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Cys Ala Cys Ser Phe Arg  
 85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Cys Gln Ser Glu Ala His  
 100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Cys Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro  
 115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Cys Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro  
 130 135 140

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val  
 145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser  
 165 170 175

Pro Ser Tyr Ala Ser  
 180

<210> 10  
 <211> 181  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 10

ES 2 646 614 T3

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val  
 1 5 10 15  
 Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His  
 20 25 30  
 Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser  
 35 40 45  
 Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln  
 50 55 60  
 Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly  
 65 70 75 80  
 Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Cys Ala Cys Ser Phe Arg  
 85 90 95  
 Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Cys Gln Ser Glu Ala His  
 100 105 110  
 Gly Leu Pro Leu His Cys Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro  
 115 120 125  
 Ala Pro Arg Gly Pro Cys Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro  
 130 135 140  
 Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val  
 145 150 155 160  
 Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ala Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser  
 165 170 175  
 Pro Ser Tyr Ala Ser  
 180

<210> 11  
 <211> 181  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 11

ES 2 646 614 T3

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val  
 1 5 10 15  
 Arg Gln Arg Tyr Cys Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His  
 20 25 30  
 Cys Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser  
 35 40 45  
 Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln  
 50 55 60  
 Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly  
 65 70 75 80  
 Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg  
 85 90 95  
 Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His  
 100 105 110  
 Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro  
 115 120 125  
 Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro  
 130 135 140  
 Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val  
 145 150 155 160  
 Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ala Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser  
 165 170 175  
 Pro Ser Tyr Ala Ser

180

- <210> 12
- <211> 181
- 5 <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- <223> Construcción sintética
- 10 <400> 12

ES 2 646 614 T3

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val  
1 5 10 15

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Cys Gln Gln Thr Glu Ala His  
20 25 30

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser  
35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln  
50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly  
65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg  
85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His  
100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Leu Pro Gly Asn Cys Ser Pro His Arg Asp Pro  
115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro  
130 135 140

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val  
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ala Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser  
165 170 175

Pro Ser Tyr Ala Ser  
180

<210> 13  
<211> 181  
5 <212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
10 <223> Construcción sintética

<400> 13

ES 2 646 614 T3

His Pro Ile Pro Asp Ser Ser Pro Leu Leu Gln Phe Gly Gly Gln Val  
1 5 10 15

Arg Gln Arg Tyr Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His  
20 25 30

Leu Glu Ile Arg Glu Asp Gly Thr Val Gly Gly Ala Ala Asp Gln Ser  
35 40 45

Pro Glu Ser Leu Leu Gln Leu Lys Ala Leu Lys Pro Gly Val Ile Gln  
50 55 60

Ile Leu Gly Val Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly  
65 70 75 80

Ala Leu Tyr Gly Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg  
85 90 95

Glu Leu Leu Leu Glu Asp Gly Tyr Asn Val Tyr Gln Ser Glu Ala His  
100 105 110

Gly Leu Pro Leu His Cys Pro Gly Ala Lys Ser Pro His Arg Asp Pro  
115 120 125

Ala Pro Arg Gly Pro Cys Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro  
130 135 140

Ala Leu Pro Glu Pro Pro Gly Ile Leu Ala Pro Gln Pro Pro Asp Val  
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ala Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser  
165 170 175

Pro Ser Tyr Ala Ser  
180

<210> 14  
<211> 39  
5 <212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Construcción sintética

10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa en la posición 2 es Gly, Ala, Val

15 <220>

- <221> MISC\_FEATURE  
<222> (16)..(16)  
<223> Xaa en la posición 16 es Gly, Glu, Asp o Lys
- 5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (27)..(27)  
<223> Xaa en la posición 27 es Val o Ile
- 10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (28)..(28)  
<223> Xaa en la posición 28 es Lys o Arg
- 15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (30)..(30)  
<223> Xaa en la posición 30 es Arg o Gly
- 20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> Xaa en la posición 31 es Gly, Pro o NH2
- 25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> Xaa en la posición 32 es Ser o está ausente
- 30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (33)..(33)  
<223> Xaa en la posición 33 es Ser o está ausente
- 35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (34)..(34)  
<223> Xaa en la posición 34 es Gly o está ausente
- 40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (35)..(35)  
<223> Xaa en la posición 35 es Ala o está ausente
- 45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (36)..(36)  
<223> Xaa en la posición 36 es Pro o está ausente
- 50 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (37)..(37)  
<223> Xaa en la posición 37 es Pro o está ausente
- 55 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (38)..(38)  
<223> Xaa en la posición 38 es Pro o está ausente
- 60 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (39)..(39)  
<223> Xaa en la posición 39 es Ser o está ausente
- 65 <400> 14

ES 2 646 614 T3

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa  
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
35

5 <210> 15  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

10 <220>  
<223> Construcción sintética  
<400> 15

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
20 25 30

15 <210> 16  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

20 <220>  
<223> Construcción sintética  
<400> 16

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly  
20 25 30

25 <210> 17  
<211> 31  
<212> PRT  
30 <213> Artificial

<220>  
<223> Construcción sintética  
35 <400> 17

ES 2 646 614 T3

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30

5 <210> 18  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 <400> 18

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly  
 20 25 30

15 <210> 19  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 <400> 19

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Ile Lys Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30

25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

30 <210> 20  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa en la posición 2 es D-Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Ser o Thr

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)

ES 2 646 614 T3

<223> Xaa en la posición 16 es Gly, Glu, Asp o Lys

<220>

<221> MISC\_FEATURE

5 <222> (27)..(27)

<223> Xaa en la posición 27 es Val o Ile

<220>

<221> MISC\_FEATURE

10 <222> (40)..(40)

<223> Xaa en la posición 40 es Cys o Cys-NH2

<400> 20

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Xaa Lys Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Cys Xaa  
35 40

15

<210> 21

<211> 4

<212> PRT

20 <213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

25

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Amidación

30

<400> 21

Val Glu Ile Cys

1

<210> 22

35 <211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

40 <223> Construcción sintética

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (2)..(2)

45 <223> Xaa en la posición 2 es Gly o Val

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (27)..(27)

ES 2 646 614 T3

<223> Xaa en la posición 27 es Val o Lys

<220>

<221> MISC\_FEATURE

5 <222> (28)..(28)

<223> Xaa en la posición 28 es Lys o Asn

<220>

<221> MISC\_FEATURE

10 <222> (31)..(31)

<223> Xaa en la posición 31 es Gly, Pro o está ausente

<400> 22

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	

Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Xaa	Xaa	Gly	Gly	Xaa
			20					25					30	

15

<210> 23

<211> 230

<212> PRT

20 <213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

25 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa en la posición 16 es Pro o Glu

30 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa en la posición 17 es Phe, Val o Ala

35 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> Xaa en la posición 18 es Leu, Glu o Ala

40 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (80)..(80)

<223> Xaa en la posición 80 es Asn o Ala

45 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (230)..(230)

<223> Xaa en la posición 230 es Lys o está ausente

50 <400> 23

ES 2 646 614 T3

Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Xaa  
1 5 10 15

Xaa Xaa Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
20 25 30

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
35 40 45

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
50 55 60

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Xaa  
65 70 75 80

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
85 90 95

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
100 105 110

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
115 120 125

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn  
130 135 140

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
145 150 155 160

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
165 170 175

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg  
180 185 190

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys  
195 200 205

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Gly Xaa  
225 230

ES 2 646 614 T3

<210> 24  
 <211> 276  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5  
 <220>  
 <223> Construcción sintética

10  
 <400> 24

```

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1          5          10          15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
 20          25          30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu
 35          40          45

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
 50          55          60

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 65          70          75          80

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 85          90          95

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 100         105         110

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 115         120         125

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 130         135         140
    
```

# ES 2 646 614 T3

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser  
 145 150 155 160

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 165 170 175

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 180 185 190

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 195 200 205

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 210 215 220

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr  
 225 230 235 240

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 245 250 255

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 260 265 270

Ser Leu Gly Lys  
 275

- <210> 25
- <211> 276
- 5 <212> PRT
- <213> Artificial

- <220>
- <223> Construcción sintética

- 10 <400> 25



ES 2 646 614 T3

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
65 70 75 80

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
85 90 95

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
100 105 110

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
115 120 125

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
130 135 140

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser  
145 150 155 160

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
165 170 175

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
180 185 190

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
195 200 205

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
210 215 220

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr  
225 230 235 240

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
245 250 255

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
260 265 270

Ser Leu Gly Lys  
275

<210> 26  
<211> 276  
5 <212> PRT  
<213> Artificial

ES 2 646 614 T3

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 26

5

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu  
35 40 45

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu  
50 55 60

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
65 70 75 80

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
85 90 95

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
100 105 110

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr  
115 120 125

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
130 135 140

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser  
145 150 155 160

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
165 170 175

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
180 185 190

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
195 200 205

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
210 215 220

ES 2 646 614 T3

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr  
 225 230 235 240

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 245 250 255

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 260 265 270

Ser Leu Gly Lys  
 275

<210> 27  
 <211> 276  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 27

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu  
 35 40 45

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 50 55 60

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 65 70 75 80

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 85 90 95

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 100 105 110

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr  
 115 120 125

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn



# ES 2 646 614 T3

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu  
 50 55 60

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 65 70 75 80

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 85 90 95

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 100 105 110

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
 115 120 125

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 130 135 140

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser  
 145 150 155 160

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 165 170 175

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 180 185 190

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 195 200 205

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 210 215 220

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr  
 225 230 235 240

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 245 250 255

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 260 265 270

Ser Leu Gly  
 275

ES 2 646 614 T3

<210> 29  
 <211> 275  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5  
 <220>  
 <223> Construcción sintética

10  
 <400> 29

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu  
 35 40 45

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 50 55 60

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 65 70 75 80

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 85 90 95

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 100 105 110

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
 115 120 125

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 130 135 140

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser  
 145 150 155 160

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 165 170 175

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 180 185 190

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 195 200 205

ES 2 646 614 T3

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 210 215 220

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr  
 225 230 235 240

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 245 250 255

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 260 265 270

Ser Leu Gly  
 275

<210> 30  
 <211> 275  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 30

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu  
 35 40 45

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 50 55 60

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 65 70 75 80

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 85 90 95

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 100 105 110

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Ser Thr  
 115 120 125

ES 2 646 614 T3

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 130 135 140

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser  
 145 150 155 160

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 165 170 175

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 180 185 190

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 195 200 205

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 210 215 220

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr  
 225 230 235 240

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 245 250 255

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 260 265 270

Ser Leu Gly  
 275

<210> 31  
 <211> 278  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 31

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 35 40 45

ES 2 646 614 T3

Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
50 55 60

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
65 70 75 80

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
85 90 95

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
100 105 110

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
115 120 125

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
130 135 140

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
145 150 155 160

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
165 170 175

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn  
180 185 190

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
195 200 205

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
210 215 220

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg  
225 230 235 240

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys  
245 250 255

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
260 265 270

Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
275

ES 2 646 614 T3

<210> 32  
 <211> 278  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5  
 <220>  
 <223> Construcción sintética

10  
 <400> 32

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 35 40 45

Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 50 55 60

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 65 70 75 80

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 85 90 95

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 100 105 110

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
 115 120 125

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 130 135 140

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
 145 150 155 160

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 165 170 175

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 180 185 190

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 195 200 205

ES 2 646 614 T3

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 210 215 220

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg  
 225 230 235 240

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 245 250 255

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 260 265 270

Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 275

<210> 33  
 <211> 278  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 33

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 35 40 45

Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 50 55 60

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 65 70 75 80

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 85 90 95

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 100 105 110

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala

ES 2 646 614 T3

	115		120		125														
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp				
	130						135					140							
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro				
	145					150					155				160				
Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu				
				165					170					175					
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn				
			180					185					190						
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile				
		195					200					205							
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr				
	210					215					220								
Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg				
	225				230					235					240				
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys				
				245					250					255					
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu				
			260					265					270						
Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys														
			275																

<210> 34  
 <211> 278  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 34

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Glu				
1				5					10					15					
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly				
			20					25					30						

ES 2 646 614 T3

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 35 40 45

Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 50 55 60

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 65 70 75 80

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 85 90 95

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 100 105 110

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala  
 115 120 125

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 130 135 140

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
 145 150 155 160

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 165 170 175

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 180 185 190

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 195 200 205

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 210 215 220

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg  
 225 230 235 240

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 245 250 255

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 260 265 270

Ser Leu Ser Leu Gly Lys

275

ES 2 646 614 T3

<210> 35  
 <211> 277  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5  
 <220>  
 <223> Construcción sintética

10  
 <400> 35

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 35 40 45

Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 50 55 60

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 65 70 75 80

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 85 90 95

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 100 105 110

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
 115 120 125

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 130 135 140

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
 145 150 155 160

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 165 170 175

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 180 185 190

ES 2 646 614 T3

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 195 200 205

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 210 215 220

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg  
 225 230 235 240

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 245 250 255

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 260 265 270

Ser Leu Ser Leu Gly  
 275

<210> 36  
 <211> 277  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 36

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 35 40 45

Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 50 55 60

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 65 70 75 80

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 85 90 95

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 100 105 110

ES 2 646 614 T3

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
 115 120 125

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 130 135 140

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
 145 150 155 160

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 165 170 175

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 180 185 190

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 195 200 205

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 210 215 220

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg  
 225 230 235 240

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 245 250 255

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 260 265 270

Ser Leu Ser Leu Gly  
 275

<210> 37  
 <211> 277  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 37

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

ES 2 646 614 T3

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
35 40 45

Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
50 55 60

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
65 70 75 80

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
85 90 95

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
100 105 110

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala  
115 120 125

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
130 135 140

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
145 150 155 160

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
165 170 175

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn  
180 185 190

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
195 200 205

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
210 215 220

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg  
225 230 235 240

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys  
245 250 255

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
260 265 270

ES 2 646 614 T3

Ser Leu Ser Leu Gly  
275

<210> 38  
<211> 283  
5 <212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
10 <223> Construcción sintética  
<400> 38

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro  
50 55 60

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
65 70 75 80

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
85 90 95

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
100 105 110

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
115 120 125

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
130 135 140

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
145 150 155 160

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
165 170 175

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu  
180 185 190

ES 2 646 614 T3

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 195 200 205

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 210 215 220

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 225 230 235 240

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly  
 245 250 255

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 260 265 270

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 275 280

<210> 39  
 <211> 281  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética  
 10 <400> 39

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 35 40 45

Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro  
 50 55 60

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 65 70 75 80

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 85 90 95

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

ES 2 646 614 T3

			100					105					110			
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
		115					120					125				
Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
	130					135					140					
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
145					150					155					160	
Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
				165					170					175		
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	
			180					185					190			
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
		195					200					205				
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
	210					215					220					
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
225					230					235					240	
Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	
				245					250					255		
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
			260					265					270			
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys								
		275					280									

<210> 40  
 <211> 281  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 40

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	

ES 2 646 614 T3

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 35 40 45

Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro  
 50 55 60

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 65 70 75 80

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 85 90 95

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr  
 100 105 110

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 115 120 125

Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 130 135 140

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 145 150 155 160

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 165 170 175

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met  
 180 185 190

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 195 200 205

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 210 215 220

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 225 230 235 240

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val  
 245 250 255

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

ES 2 646 614 T3

260

265

270

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
275 280

<210> 41  
<211> 281  
5 <212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Construcción sintética

10 <400> 41

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
35 40 45

Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro  
50 55 60

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
65 70 75 80

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
85 90 95

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr  
100 105 110

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
115 120 125

Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
130 135 140

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
145 150 155 160

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
165 170 175

ES 2 646 614 T3

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met  
 180 185 190

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 195 200 205

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 210 215 220

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 225 230 235 240

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val  
 245 250 255

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 260 265 270

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 275 280

<210> 42  
 <211> 283  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 42

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro  
 50 55 60

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 65 70 75 80

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 85 90 95

ES 2 646 614 T3

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn  
 100 105 110

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 115 120 125

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 130 135 140

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 145 150 155 160

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 165 170 175

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu  
 180 185 190

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 195 200 205

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 210 215 220

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 225 230 235 240

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly  
 245 250 255

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 260 265 270

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 275 280

<210> 43  
 <211> 280  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 43

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

ES 2 646 614 T3

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 35 40 45

Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro  
 50 55 60

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 65 70 75 80

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 85 90 95

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr  
 100 105 110

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 115 120 125

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 130 135 140

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 145 150 155 160

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 165 170 175

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met  
 180 185 190

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 195 200 205

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 210 215 220

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 225 230 235 240

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val  
 245 250 255

ES 2 646 614 T3

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 260 265 270

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 275 280

<210> 44  
 <211> 280  
 5 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 44

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 35 40 45

Gly Gly Ser Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro  
 50 55 60

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 65 70 75 80

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 85 90 95

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr  
 100 105 110

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 115 120 125

Gln Phe Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 130 135 140

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 145 150 155 160

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 165 170 175

# ES 2 646 614 T3

Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met
			180					185					190		
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
		195					200					205			
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
	210					215					220				
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
225					230					235					240
Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val
				245					250					255	
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
			260					265					270		
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly								
		275					280								

<210> 45  
 <211> 825  
 5 <212> ADN  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10 <400> 45

cacggcgagg gcacottcac ctccgacgtg tcctectatc tcgaggagca ggccgccaag	60
gaattcatcg cctggetggt gaagggcggc ggcggtggtg gtggctccgg aggcggcggc	120
tctggtggcg gtggcagcgc tgagtccaaa tatgggtccc catgccacc ctgccagca	180
cctgaggccg ccgggggacc atcagtcttc ctgttcccc caaaacccaa ggacactctc	240
atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc gtggtggtgg acgtgagcca ggaagacccc	300
gaggtccagt tcaactgta cgtggatggc gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg	360
cgggaggagc agttcaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag	420
gactggetga acggcaagga gtacaagtgc aagggtetcca acaaaggcct cccgtctctc	480
atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg cagccccgag agccacaggt gtacaccctg	540
ccccatccc aggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc	600
ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg gaaagcaatg ggcagccgga gaacaactac	660

ES 2 646 614 T3

aagaccacgc ctcccgtget ggactccgac ggctccttet tcctctacag caggctaacc 720  
 gtggacaaga gcaggtggca ggaggggaat gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 780  
 ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc tccctgtctc tgggt 825

<210> 46  
 <211> 595  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5

<220>  
 <223> Construcción sintética

10

<400> 46

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His Gly  
 20 25 30  
 Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala  
 35 40 45  
 Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Asp Ala His Lys  
 50 55 60  
 Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys  
 65 70 75 80  
 Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe  
 85 90 95  
 Glu Asp His Val Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe  
 100 105 110  
 Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro  
 115 120 125  
 Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe  
 130 135 140  
 Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr  
 145 150 155 160  
 Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr  
 165 170 175

# ES 2 646 614 T3

Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu  
 180 185 190

Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu  
 195 200 205

Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp  
 210 215 220

Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu  
 225 230 235 240

Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys  
 245 250 255

His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys  
 260 265 270

Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys  
 275 280 285

Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu  
 290 295 300

Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val  
 305 310 315 320

Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe  
 325 330 335

Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser  
 340 345 350

Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu  
 355 360 365

Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe  
 370 375 380

Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln  
 385 390 395 400

Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala  
 405 410 415

Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr



ES 2 646 614 T3

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Lys  
 20 25 30

5 <210> 48  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 <400> 48

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30

15 <210> 49  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 <400> 49

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Ala Gly Arg Gly  
 20 25 30

25 <210> 50  
 <211> 44  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

30 <220>  
 <223> Construcción sintética  
 <400> 50

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
 35 40

40 <210> 51  
 <211> 50

ES 2 646 614 T3

<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
5 <223> Construcción sintética

<400> 51

Lys Lys Lys Lys Lys Lys His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu  
1 5 10 15

Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu  
20 25 30

Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys  
35 40 45

Lys Lys  
50

10 <210> 52  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> Artificial

15 <220>  
<223> Construcción sintética

<400> 52

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Trp Leu Lys Asn Gly Gly  
20 25 30

Pro Ser Ser Gly Ala Ser  
35

20  
<210> 53  
<211> 42  
<212> PRT  
25 <213> Artificial

<220>  
<223> Construcción sintética

30 <400> 53

Lys Lys Lys Lys Lys Lys His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu  
1 5 10 15

ES 2 646 614 T3

Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu  
20 25 30

Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Ser  
35 40

<210> 54

<211> 42

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

10

<400> 54

Asn Glu Glu Glu Glu Glu His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu  
1 5 10 15

Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu  
20 25 30

Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Ser  
35 40

15 <210> 55

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial

20 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 55

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
35 40

25

<210> 56

<211> 48

30 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

35

<400> 56

ES 2 646 614 T3

Lys Lys Lys Lys Lys Lys His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu  
1 5 10 15

Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu  
20 25 30

Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
35 40 45

<210> 57

<211> 48

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

10

<400> 57

Asp Glu Glu Glu Glu Glu His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu  
1 5 10 15

Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu  
20 25 30

Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
35 40 45

15

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende un compuesto de FGF-21 y un compuesto de GLP-1.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de FGF-21 es un análogo de FGF-21.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el compuesto de FGF-21 se selecciona del grupo que consiste en Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10), Cys<sup>21</sup>-Cys<sup>33</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 11), Cys<sup>26</sup>-Cys<sup>122</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 12) y Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13).
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el compuesto de FGF-21 es Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) o Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13).
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la que el compuesto de GLP-1 es un análogo de GLP-1.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el análogo de GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos de

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser
			10					15			
Tyr	Leu	Glu	Xaa	Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala
	20					25				30	
Trp	Leu	Xaa	Xaa	Gly	Xaa						
				35					40		
Xaa	Xaa	Xaa									
			45								

- 15 en la que
  - Xaa en la posición 8 es Gly, Ala, Val,
  - Xaa en la posición 22 es Gly, Glu, Asp o Lys,
  - Xaa en la posición 33 es Val o Ile,
  - Xaa en la posición 34 es Lys o Arg,
  - 20 Xaa en la posición 36 es Arg o Gly,
  - Xaa en la posición 37 se selecciona del grupo que consiste en NH<sub>2</sub>, Gly y Pro,
  - Xaa en la posición 38 es Ser o está ausente,
  - Xaa en la posición 39 es Ser o está ausente,
  - Xaa en la posición 40 es Gly o está ausente,
  - 25 Xaa en la posición 41 es Ala o está ausente,
  - Xaa en la posición 42 es Pro o está ausente,
  - Xaa en la posición 43 es Pro o está ausente,
  - Xaa en la posición 44 es Pro o está ausente, y
  - Xaa en la posición 45 es Ser o está ausente (SEQ ID NO: 14).
- 30 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el compuesto de GLP-1 comprende la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) o Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ile<sup>33</sup>-Gly<sup>36</sup>-Pro<sup>37</sup>-Ser<sup>38</sup>-Ser<sup>39</sup>-Gly<sup>40</sup>-Ala<sup>41</sup>-Pro<sup>42</sup>-Pro<sup>43</sup>-Pro<sup>44</sup>-Ser<sup>45</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 19).
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la que el compuesto de GLP-1 es un derivado de GLP-1.
- 35 9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el derivado de GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos de

ES 2 646 614 T3

```

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser
          10                      15
Tyr Leu Glu Xaa Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala
          20                      25                      30
Trp Leu Xaa Lys Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro
          35                      40
Pro Pro Cys Xaa
          45

```

en la que

- 5 Xaa en la posición 8 es: D-Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;
  - Xaa en la posición 22 es: Gly, Glu, Asp o Lys;
  - Xaa en la posición 33 es: Val o Ile
  - Xaa en la posición 46 es: Cys o Cys-NH<sub>2</sub>
  - y en la que una molécula de PEG está unida covalentemente a Cys<sup>45</sup> y una molécula de PEG está unida covalentemente a Cys<sup>46</sup> o Cys<sup>46</sup>-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 20).
10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el compuesto de GLP-1 es una proteína de fusión de GLP-1.
- 10 11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la proteína de fusión de GLP-1 comprende un péptido de GLP-1 y la parte Fc de una inmunoglobulina en la que el péptido GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos de

```

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser
          10                      15
Tyr Leu Glu Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala
          20                      25                      30
Trp Leu Xaa Xaa Gly Gly Xaa
          35

```

15 en la que:

- Xaa en la posición 8 es Gly o Val;
- Xaa en la posición 33 es Val o Lys;
- Xaa en la posición 34 es Lys o Asn;
- Xaa en la posición 37 es Gly, Pro o está ausente, (SEQ ID NO: 22) y en la que el análogo de GLP está fusionado a la parte Fc de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de

```

Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
          5                      10
Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Gly Gly Pro Ser Val Phe
          15                      20

```



## ES 2 646 614 T3

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg  
185 190

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn  
195 200

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
205 210 215

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
220 225

Gly Xaa  
230

en la que

- 5 Xaa en la posición 16 es Pro o Glu;  
Xaa en la posición 17 es Phe, Val o Ala;  
Xaa en la posición 18 es Leu, Glu o Ala;  
Xaa en la posición 80 es Asn o Ala; y  
Xaa en la posición 230 es Lys o está ausente (SEQ ID NO: 23).
- 10 12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la proteína de fusión de GLP-1 comprende adicionalmente un conector, en la que el conector comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 6, la SEQ ID NO: 7 y la SEQ ID NO: 8.
13. Un compuesto de FGF-21 y un compuesto de GLP-1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dichos compuestos tienen que administrarse de forma simultánea o secuencial o una combinación de las mismas.
14. El compuesto de FGF-21 y el compuesto de GLP-1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 13, en el que el compuesto de FGF-21 es un análogo de FGF-21.
- 15 15. El compuesto de FGF-21 y el compuesto de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto de FGF-21 se selecciona del grupo que consiste en Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10), Cys<sup>21</sup>-Cys<sup>33</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 11), Cys<sup>26</sup>-Cys<sup>122</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 12) y Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13).
- 20 16. El compuesto de FGF-21 y el compuesto de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el compuesto de FGF-21 es Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) o Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13).
17. El compuesto de FGF-21 y el compuesto de GLP-1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en el que el compuesto de GLP-1 es un análogo de GLP-1.
- 25 18. El compuesto de FGF-21 y el compuesto de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el análogo de GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos de

## ES 2 646 614 T3

```

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser
          10                      15
Tyr Leu Glu Xaa Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala
          20                      25                      30
Trp Leu Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
          35                      40
Xaa Xaa Xaa
          45

```

en la que

- 5 Xaa en la posición 8 es Gly, Ala, Val,  
 Xaa en la posición 22 es Gly, Glu, Asp o Lys,  
 Xaa en la posición 33 es Val o Ile,  
 Xaa en la posición 34 es Lys o Arg,  
 Xaa en la posición 36 es Arg o Gly,  
 Xaa en la posición 37 se selecciona del grupo que consiste en NH<sub>2</sub>, Gly y Pro,  
 10 Xaa en la posición 38 es Ser o está ausente,  
 Xaa en la posición 39 es Ser o está ausente,  
 Xaa en la posición 40 es Gly o está ausente,  
 Xaa en la posición 41 es Ala o está ausente,  
 Xaa en la posición 42 es Pro o está ausente,  
 Xaa en la posición 43 es Pro o está ausente,  
 15 Xaa en la posición 44 es Pro o está ausente, y  
 Xaa en la posición 45 es Ser o está ausente (SEQ ID NO: 14).

19. El compuesto de FGF-21 y el compuesto de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el análogo de GLP-1 comprende la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) o Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ile<sup>33</sup>-Gly<sup>36</sup>-Pro<sup>37</sup>-Ser<sup>38</sup>-Ser<sup>39</sup>-Gly<sup>40</sup>-Ala<sup>41</sup>-Pro<sup>42</sup>-Pro<sup>43</sup>-Pro<sup>44</sup>-Ser<sup>45</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 19).

- 20 20. El compuesto de FGF-21 y el compuesto de GLP-1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en el que el compuesto de GLP-1 es un derivado de GLP-1.

21. El compuesto de FGF-21 y el compuesto de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el derivado de GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos de

```

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser
          10                      15
Tyr Leu Glu Xaa Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala
          20                      25                      30
Trp Leu Xaa Lys Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro
          35                      40
Pro Pro Cys Xaa
          45

```

25 en la que

- Xaa en la posición 8 es: D-Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;  
 Xaa en la posición 22 es: Gly, Glu, Asp o Lys;  
 Xaa en la posición 33 es: Val o Ile;  
 Xaa en la posición 46 es: Cys o Cys-NH<sub>2</sub> y en la que una molécula de PEG está unida covalentemente a Cys<sup>45</sup> y una molécula de PEG está unida covalentemente a Cys<sup>46</sup> o Cys<sup>46</sup>-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 20).  
 30

22. El compuesto de FGF-21 y el compuesto de GLP-1 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en el que el compuesto de GLP-1 es una proteína de fusión de GLP-1.

23. El compuesto de FGF-21 y el compuesto de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la proteína de fusión de GLP-1 comprende un péptido de GLP-1 y la parte Fc de una inmunoglobulina en la que el

## ES 2 646 614 T3

péptido de GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos de

```
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser
      10                      15
Tyr Leu Glu Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala
      20                      25                      30
Trp Leu Xaa Xaa Gly Gly Xaa
                        35
```

en la que:

- 5 Xaa en la posición 8 es Gly o Val;  
Xaa en la posición 33 es Val o Lys;  
Xaa en la posición 34 es Lys o Asn;  
Xaa en la posición 37 es Gly, Pro o está ausente, (SEQ ID NO: 22)  
y en la que el análogo de GLP está fusionado a la parte Fc de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de

```
Ala Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
      5                      10
Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Gly Gly Pro Ser Val Phe
      15                      20
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
      25                      30                      35
10 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
```



## ES 2 646 614 T3

```

195                               200
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
205                               210                               215
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
220                               225
Gly Xaa
230

```

en la que

- 5 Xaa en la posición 16 es Pro o Glu;  
Xaa en la posición 17 es Phe, Val o Ala;  
Xaa en la posición 18 es Leu, Glu o Ala;  
Xaa en la posición 80 es Asn o Ala; y  
Xaa en la posición 230 es Lys o está ausente (SEQ ID NO: 23).
- 10 24. El compuesto de FGF-21 y el compuesto de GLP-1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la proteína de fusión de GLP-1 comprende adicionalmente un conector, en el que el conector comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 6, la SEQ ID NO: 7 y la SEQ ID NO: 8.
- 15 25. Un procedimiento no terapéutico de reducción del peso corporal que comprende administrar un compuesto de FGF-21 en combinación con un compuesto de GLP-1, en el que dichos compuestos se administran de forma simultánea o secuencial o una combinación de las mismas.
- 20 26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el compuesto de FGF-21 es un análogo de FGF-21.
27. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26, en el que el compuesto de FGF-21 se selecciona del grupo que consiste en Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 9), Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10), Cys<sup>21</sup>-Cys<sup>33</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 11), Cys<sup>26</sup>-Cys<sup>122</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 12) y Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13).
28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en el que el compuesto de FGF-21 es Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 10) o Cys<sup>118</sup>-Cys<sup>134</sup>-Ala<sup>121</sup>-Ala<sup>167</sup>-FGF-21 (SEQ ID NO: 13).
29. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25-28, en el que el compuesto de GLP-1 es un análogo de GLP-1.
- 25 30. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el análogo de GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos de

```

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser
10                               15
Tyr Leu Glu Xaa Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala
20                               25                               30
Trp Leu Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35                               40
Xaa Xaa Xaa
45

```

en la que

- 30 Xaa en la posición 8 es Gly, Ala, Val,  
Xaa en la posición 22 es Gly, Glu, Asp o Lys,

Xaa en la posición 33 es Val o Ile,  
 Xaa en la posición 34 es Lys o Arg,  
 Xaa en la posición 36 es Arg o Gly,  
 Xaa en la posición 37 se selecciona del grupo que consiste en NH<sub>2</sub>, Gly y Pro,  
 5 Xaa en la posición 38 es Ser o está ausente,  
 Xaa en la posición 39 es Ser o está ausente,  
 Xaa en la posición 40 es Gly o está ausente,  
 Xaa en la posición 41 es Ala o está ausente,  
 Xaa en la posición 42 es Pro o está ausente,  
 10 Xaa en la posición 43 es Pro o está ausente,  
 Xaa en la posición 44 es Pro o está ausente, y  
 Xaa en la posición 45 es Ser o está ausente (SEQ ID NO: 14).

31. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el análogo de GLP-1 comprende la secuencia de aminoácidos de Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 17) o Val<sup>8</sup>-Glu<sup>22</sup>-Ile<sup>33</sup>-Gly<sup>6</sup>-Pro<sup>37</sup>-Ser<sup>38</sup>-Ser<sup>39</sup>-Gly<sup>40</sup>-Ala<sup>41</sup>-Pro<sup>42</sup>-Pro<sup>43</sup>-Pro<sup>44</sup>-Ser<sup>45</sup>-GLP-1 (SEQ ID NO: 19).  
 15

32. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25-28, en el que el compuesto de GLP-1 es un derivado de GLP-1.

33. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el derivado de GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos de

```

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser
      10                               15
Tyr Leu Glu Xaa Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala
      20                               25                               30
Trp Leu Xaa Lys Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro
      35                               40
Pro Pro Cys Xaa
      45
    
```

20 en la que

Xaa en la posición 8 es: D-Ala, Gly, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;  
 Xaa en la posición 22 es: Gly, Glu, Asp o Lys;  
 Xaa en la posición 33 es: Val o Ile  
 25 Xaa en la posición 46 es: Cys o Cys-NH<sub>2</sub>  
 y en la que una molécula de PEG está unida covalentemente a Cys<sup>45</sup> y una molécula de PEG está unida covalentemente a Cys<sup>46</sup> o Cys<sup>46</sup>-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 20).

34. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25-28, en el que el compuesto de GLP-1 es una proteína de fusión de GLP-1.

30 35. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 34, en el que la proteína de fusión de GLP-1 comprende un péptido de GLP-1 y la parte Fc de una inmunoglobulina en la que el péptido de GLP-1 comprende una secuencia de aminoácidos de

```

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser
      10                               15
Tyr Leu Glu Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala
      20                               25                               30
Trp Leu Xaa Xaa Gly Gly Xaa
      35
    
```

en la que:

35 Xaa en la posición 8 es Gly o Val;  
 Xaa en la posición 33 es Val o Lys;  
 Xaa en la posición 34 es Lys o Asn;  
 Xaa en la posición 37 es Gly, Pro o está ausente, (SEQ ID NO: 22) y en la que el análogo de GLP-1 está

## ES 2 646 614 T3

fusionado a la parte Fc de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de

Ala	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys
			5						10		
Pro	Ala	Pro	Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
		15					20				
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
25				30					35		
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
			40					45			
Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp
	50					55				60	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
			65							70	
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Xaa	Ser	Thr	Tyr	Arg
		75								80	
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp

## ES 2 646 614 T3

```

85                90                95
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
                100                105
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                110                115                120
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
                125                130
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
                135                140
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
145                150                155
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                160                165
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
                170                175                180
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
                185                190
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
                195                200
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
205                210                215
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
                220                225
Gly Xaa
                230

```

en la que:

- 5 Xaa en la posición 16 es Pro o Glu;
- Xaa en la posición 17 es Phe, Val o Ala;
- Xaa en la posición 18 es Leu, Glu o Ala;
- Xaa en la posición 80 es Asn o Ala; y
- Xaa en la posición 230 es Lys o está ausente. (SEQ ID NO: 23).

36. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 35, en el que la proteína de fusión de GLP-1 comprende  
10 adicionalmente un conector, en el que el conector comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo  
que consiste en la SEQ ID NO: 6, la SEQ ID NO: 7 y la SEQ ID NO: 8.