

REIVINDICACIONES

1. Una proteína multimérica de fusión que comprende dos o más unidades de monómero de polipéptido; en donde cada unidad de monómero de polipéptido comprende un dominio Fc de anticuerpo que comprende dos regiones Fc de cadena pesada; en donde cada región Fc de cadena pesada comprende cualquier residuo de aminoácido diferente a cisteína en la posición 309, y se fusiona en su C-terminal a un extremo, lo que hace que las unidades de monómero se ensamblen en un multímero; y en donde cada unidad de monómero de polipéptido no comprende una región variable de anticuerpo.
2. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 1, en donde el dominio Fc de anticuerpo se deriva de IgG.
3. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde la región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
4. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
5. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, que comprende un residuo de arginina en la posición 355.
6. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, que comprende un residuo de cisteína en la posición 355.
7. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH3 derivado de IgG4 en el que el residuo de glutamina en la posición 355 se ha sustituido con un residuo de arginina (Q355R) o un residuo de cisteína (Q355C).
8. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH4 derivado de IgM.
9. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde el extremo se deriva de IgM o IgA.
10. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde cada región Fc de cadena posee una región bisagra en su N-terminal.
11. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 10, en donde la región bisagra comprende la secuencia mutada CPPC.
12. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, que comprende seis o doce unidades de monómero de polipéptido.

13. La proteína multimérica de fusión de las reivindicaciones 1-6 y 9-12, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG1, en los que el residuo de leucina en la posición 234 y/o el residuo de prolina en la posición 331 se ha sustituido con otro aminoácido.

14. La proteína multimérica de fusión de las reivindicaciones 1-13, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG1, en los que el residuo de leucina en la posición 234 se ha sustituido con un residuo de fenilalanina y el residuo de prolina en la posición 331 se ha sustituido con un residuo de serina (L234F/P331S).

15. La proteína multimérica de fusión de las reivindicaciones 1-12, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG4, en los que uno o más residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en el residuo de fenilalanina en la posición 234, el residuo de fenilalanina en la posición 296, el residuo de glicina en la posición 327, el residuo de serina en la posición 330 y el residuo de serina en la posición 331 se han sustituido con otro aminoácido.

16. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o 15, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG4, en los que el residuo de fenilalanina en la posición 234 se ha sustituido con un residuo de leucina (F234L).

17. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o 15, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG4, en los que el residuo de fenilalanina en la posición 234 se ha sustituido con un residuo de leucina y el residuo de fenilalanina en la posición 296 se ha sustituido con un residuo de tirosina (F234L/F296Y).

18. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o 15, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG4, en los que el residuo de glicina en la posición 327 se ha sustituido con un residuo de alanina y el residuo de serina en la posición 330 se ha sustituido con un residuo de alanina (G327A/S330A).

19. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o 15, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG4, en los que el residuo de glicina en la posición 327 se ha sustituido con un residuo de alanina y el residuo de serina en la posición 331 se ha sustituido con un residuo de prolina (G327A/S331P).

20. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o 15, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG4, en los que el residuo de serina en la posición 330 se ha sustituido con un residuo de alanina y el residuo de serina en la posición 331 se ha sustituido con un residuo de prolina (S330A/S331P).

21. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde cada región Fc de cadena pesada es un híbrido que comprende un dominio CH2 derivado de IgG4 y un dominio CH3 derivado de IgG1.
22. La proteína multimérica de fusión de las reivindicaciones 21, en donde cada región Fc de cadena pesada en la que uno o más residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en el residuo de fenilalanina en la posición 234, el residuo de fenilalanina en la posición 296, el residuo de glicina en la posición 327, el residuo de serina en la posición 330 y el residuo de serina en la posición 331 se han sustituido con otro aminoácido.
23. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 21, en la que el residuo de fenilalanina en la posición 234 se ha sustituido con un residuo de leucina y el residuo de fenilalanina en la posición 296 se ha sustituido con un residuo de tirosina (F234L/F296Y).
24. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones que aumentan la potencia de inhibición de fagocitosis de macrófagos de células diana recubiertas del anticuerpo.
25. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 24, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en F234L, F234L y F296Y, G327A, G327A y S331P, S330A y S331P, y, G327A y S330A.
26. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 25, en donde la región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH2 derivado de IgG4 y un dominio CH3 derivado de IgG1 o IgG4.
27. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones que disminuyen liberación de citoquina.
28. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 27, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en L234F, L234F y P331S, A327G, y, Y296F.
29. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 28, en donde la región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH2 y un dominio CH3 derivado de IgG1.
30. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones que disminuyen activación plaquetaria.
31. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 30, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en L234F, y, L234F y P331S.
32. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 31, en donde la región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH2 y un dominio CH3 derivado de IgG1.

33. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones que alteran su perfil de unión del receptor Fc.
34. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente que se une a FcRn.
35. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones que aumentan su unión a FcRn.
36. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 35, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en T250Q, M252Y, S254T, T256E, T307A, T307P, V308C, V308F, V308P, Q311A, Q311R, M428L, H433K, N434F y N434Y.
37. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones que aumentan su unión a FcγRIIb.
38. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 37, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en E258A, S267A, S267E y L328F.
39. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones que disminuyen su unión a FcγR.
40. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 39, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en L234A, L235A, G236R, N297A, N297Q, S298A y L328R.
41. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones que disminuyen su unión a C1q.
42. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 41, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en K322A, P331A, P331S, y, L234F y P331S.
43. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 42, en donde la región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH2 y un dominio CH3 derivado de IgG1.
44. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde el dominio Fc se deriva de IgG4 y comprende adicionalmente una o más mutaciones que aumentan unión a FcγR.
45. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde el dominio Fc se muta mediante la sustitución del residuo de valina en la posición 308 con un residuo de cisteína (V308C).

46. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde se remueven dos enlaces de disulfuro en la región bisagra mediante la mutación de una CPPC de secuencia bisagra del núcleo a SPPS.
47. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde se remueve un enlace de disulfuro en el extremo mediante la sustitución del residuo de cisteína en la posición 575 con una serina, treonina o alanina (C575S, C575T, o C575A).
48. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde se muta una CPPC de secuencia bisagra del núcleo a SPPS y el residuo de cisteína del extremo en la posición 575 se sustituye con una serina, treonina o alanina (C575S, C575T, o C575A).
49. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 48, que comprende interacciones inter-dominio sustancialmente no covalentes.
50. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde se remueve un sitio de glicosilación en el dominio CH2 mediante la sustitución del residuo de asparagina en la posición 297 con un residuo de alanina (N297A) o un residuo de glutamina (N297Q).
51. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde se remueve un sitio de glicosilación en el extremo mediante la sustitución del residuo de asparagina en la posición 563 con un residuo de alanina (N563A) o un residuo de glutamina (N563Q).
52. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde se remueve tanto un sitio de glicosilación en el dominio CH2 como un sitio de glicosilación en el extremo mediante la sustitución del residuo de asparagina en la posición 297 con un residuo de alanina o un residuo de glutamina, y la sustitución del residuo de asparagina en la posición 563 con un residuo de alanina o un residuo de glutamina (N297A/N563A o N297A/N563Q o N297Q/N563A o N297Q/N563Q).
53. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 1, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende o consiste en la secuencia incluida en los aminoácidos 6 a 222 de una cualquiera de SEQ ID NOs 26 a 30 o aminoácidos 6 a 222 de una cualquiera de SEQ ID NOs 32 a 47 o la secuencia incluida en los aminoácidos 6 a 333 de SEQ ID NOs 30 y 31.
54. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 53, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende además una región bisagra que tiene una secuencia incluida en una cualquiera de SEQ ID NOs: 3 a 25.
55. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 1, en donde cada unidad de monómero de polipéptido comprende o consiste en dos cadenas de polipéptido idénticas,

cada cadena de polipéptido comprende o consiste en la secuencia incluida en cualquiera de las SEQ ID Nos 26 a 47.

56. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente que es hexamérica o predominantemente hexamérica.

57. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en la que el aminoácido en la posición 309 en cada región Fc de cadena pesada es leucina.

58. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende un residuo de histidina en la posición 310.

59. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente que es un hexámero purificado.

60. Una mezcla que comprende una proteína multimérica de fusión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58 en más de una forma multimérica, en la que la mezcla se enriquece para la forma hexamérica de la proteína multimérica de fusión.

61. Una mezcla de acuerdo con la reivindicación 60, en la que más del 80% de la mezcla es hexámero.

62. Una secuencia de ADN aislada que codifica una cadena de polipéptido de una unidad de monómero de polipéptido de una proteína multimérica de fusión de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, o una parte componente de la misma.

63. Un ADN aislado de acuerdo con la reivindicación 62 que comprende o consiste en la secuencia incluida en cualquiera de las SEQ ID NOs 50 y 59.

64. Un vector de clonación o de expresión que comprende una o más secuencias de ADN de acuerdo con la reivindicación 62 o reivindicación 63.

65. Una célula huésped que comprende uno o más vectores de clonación o expresión de acuerdo con la reivindicación 64.

66. Un procedimiento para la producción de una proteína multimérica de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-59, que comprende cultivar una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 65 en condiciones adecuadas para la expresión de proteínas y ensamblar en multímeros, y aislar y purificar opcionalmente la proteína multimérica de fusión.

67. Una composición farmacéutica que comprende una proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-59, en combinación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

68. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 67, que comprende adicionalmente otros ingredientes activos.
69. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-59 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 67 o 68 para su uso en terapia.
70. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 63 o 64 para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema inmune.
71. El uso de la proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-59 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sistema inmune.
72. El uso de acuerdo con la reivindicación 70 o 71, en donde el trastorno inmunológico se selecciona de trombocitopenia inmune, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Kawasaki, y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.
73. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación 1-59, que comprende una o más mutaciones que modulan liberación de citoquina.
74. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación 1-59, que comprende una o más mutaciones que modulan unión a C1q.
75. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación 1-59, que comprende una o más mutaciones que modulan activación plaquetaria.