

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión multimérica que comprende dos o más unidades de monómero polipéptido;
en donde cada unidad de monómero polipéptido comprende un dominio Fc de anticuerpo que comprende dos regiones Fc de cadena pesada;
en donde cada región Fc de cadena pesada comprende un residuo de cisteína en la posición 309, y al menos una mutación adicional que altera la unión FcR y/o complementa la unión, y se fusiona en su terminal C a un apéndice que hace que las unidades de monómero se ensamblen en un multímero; y
en donde cada unidad de monómero polipéptido no comprende una región variable del anticuerpo.
2. La proteína de fusión multimérica de la reivindicación 1, en donde el dominio Fc de anticuerpo se deriva de IgG.
3. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4.
4. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH3 derivado de IgG1.
5. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un residuo de arginina en la posición 355.

6. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un residuo de cisteína en la posición 355.

7. La proteína de fusión multimérica de 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 de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH4 derivado de IgM.

9. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el apéndice se deriva de IgM o IgA.

10. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada región Fc de cadena pesada posee una región bisagra en su terminal N.

11. La proteína de fusión multimérica de la reivindicación 10, en donde la región bisagra comprende la secuencia CPPC mutada.

12. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende seis o doce unidades de monómero polipéptido.

13. La proteína de fusión multimérica 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 cuales el residuo de leucina en la posición 234 y/o el residuo de prolina en la posición 331 se han sustituido con otro aminoácido.

14. La proteína de fusión multimérica de las reivindicaciones 1-13, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG1 en los cuales 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 de fusión multimérica de las reivindicaciones 1-12, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG4 en los cuales 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 de fusión multimérica de 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 cuales el residuo de fenilalanina en la posición 234 se ha sustituido con un residuo de leucina (F234L).

17. La proteína de fusión multimérica de 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 cuales 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 residuo de tirosina (F234L/F296Y).

18. La proteína de fusión multimérica de 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 cuales 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 de fusión multimérica de 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 cuales 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 de fusión multimérica de 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 cuales 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 de fusión multimérica de 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 de fusión multimérica de la reivindicación 21, en donde cada región Fc de cadena pesada en la cual uno o más residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste del 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 de fusión multimérica de la reivindicación 21, en la cual 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 de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una o más mutaciones que incrementan la potencia de inhibición de fagocitosis de los macrófagos de células diana recubiertas de anticuerpo.

25. La proteína de fusión multimérica 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 de fusión multimérica 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 de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una o más mutaciones que disminuyen la liberación de citoquinas.

28. La proteína de fusión multimérica 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 de fusión multimérica 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 de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una o más mutaciones que disminuyen la activación de plaquetas.

31. La proteína de fusión multimérica de la reivindicación 30 que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en L234F, y, L234F y P331S.

32. La proteína de fusión multimérica 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 de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una o más mutaciones que alteran su perfil de unión al receptor Fc.

34. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se une a FcRn.

35. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una o más mutaciones que aumentan su unión a FcRn.

36. La proteína de fusión multimérica 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 de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una o más mutaciones que aumentan su unión a FcγRIIb.

38. La proteína de fusión multimérica de la reivindicación 37, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en E258A, S267A, S267E, y L328F.

39. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una o más mutaciones que disminuyen su unión a FcγR.

40. La proteína de fusión multimérica 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 de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una o más mutaciones que disminuye su unión a C1q.

42. La proteína de fusión multimérica 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 de fusión multimérica 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 de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dominio Fc se deriva de IgG4 y adicionalmente comprende una o más mutaciones que aumentan la unión a FcγR.

45. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, 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 de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dos enlaces disulfuro en la región bisagra se eliminan mediante la mutación de una secuencia bisagra central CPPC a SPPS.

47. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el enlace disulfuro en el apéndice se elimina mediante la sustitución del residuo de cisteína en la posición 575 con un residuo de serina, treonina y alanina (C575S, C575T, o C575A).

48. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde una secuencia bisagra central CPPC se muta a SPPS y el residuo de cisteína apéndice en la posición 575 se sustituye con una serina, treonina y alanina (C575S, C575T, o C575A).

49. La proteína de fusión multimérica de la reivindicación 48, que comprende sustancialmente interacciones inter-dominio no covalentes.

50. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde un sitio de glicosilación en el dominio CH2 se elimina 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 de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sitio de glicosilación en el apéndice se elimina 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 de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sitio de glicosilación en el dominio CH2 y el sitio de glicosilación en el apéndice son a la vez eliminados 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 de fusión multimérica de la reivindicación 1 en donde cada región Fc de cadena pesada comprende o consiste de la secuencia dada en

aminoácidos 6 a 222 de cualquiera de las SEQ ID NO 26 a 29 y 32 o aminoácidos 6 a 222 de cualquiera de las SEQ ID NO 50 a 64 o la secuencia dada en aminoácidos 6 a 333 de la SEQ ID NO 30 y 31.

54. La proteína de fusión multimérica de la reivindicación 53 en donde cada región Fc de cadena pesada comprende además una región bisagra que tiene una secuencia dada en cualquiera de las SEQ ID NO: 3 a 25.

55. La proteína de fusión multimérica de la reivindicación 1 en donde cada unidad de monómero polipéptido comprende o consiste de dos cadenas polipéptido idénticas cada cadena polipéptido comprende o consiste de la secuencia dada en cualquiera de las SEQ ID NO 26 a 32 y 50 a 64.

56. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es hexamérica o predominantemente hexamérica.

57. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende un residuo de leucina en la posición 310.

58. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56 en donde cada región Fc de cadena pesada comprende un residuo de histidina en la posición 310.

59. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es un hexámero purificado.

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

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

62. Una secuencia de ADN aislada que codifica una cadena polipéptido de una unidad de monómero polipéptido de una proteína de fusión multimérica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una parte componente de la misma.

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

64. Una célula huésped que comprende uno o más vectores de clonación o expresión de acuerdo con la reivindicación 63.

65. Un proceso para la producción de una proteína de fusión multimérica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-59, que comprenden cultivar una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 64 bajo condiciones adecuadas para la expresión de proteína y ensamblada en multímeros, y aislada y que opcionalmente purifica la proteína de fusión multimérica.

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

67. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 66 que adicionalmente comprende otros ingredientes activos.

68. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones 1-59 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 66 o 67 para usar en la terapia.

69. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 66 o 67 para usar en el tratamiento de desórdenes inmunes.

70. El uso de proteínas de fusión multiméricas de cualquiera de las reivindicaciones 1-59 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes inmunes.

71. El uso de acuerdo con la reivindicación 69 y 70, en donde el desorden inmune se selecciona de trombocitopenia inmune, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Kawasaki y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

72. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones 1-59, que comprende una o más mutaciones que modulan la liberación de citoquina.

73. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones 1-59 que comprende una o más mutaciones que modulan la unión a C1q.

74. La proteína de fusión multimérica de cualquiera de las reivindicaciones 1-59, que comprende una o más mutaciones que modula la activación de plaquetas.