

Reivindicaciones

Se reivindica lo siguiente:

1. Un compuesto comprende un primer polipéptido y un segundo
5 polipéptido, en el que:
 - (A) dicho primer polipéptido comprende:
 - (i) un dominio variable de cadena ligera de una primera inmunoglobulina (VL1) específico para una primera proteína diana;
 - 10 (ii) un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina (VH2) específico para una segunda proteína diana; y
 - (iii) una región bisagra, una región constante de cadena pesada 2 (CH2) y una región constante de cadena pesada 3 (CH3); y
 - 15 (B) dicho segundo polipéptido comprende:
 - (i) un dominio variable de cadena ligera de la segunda inmunoglobulina (VL2) específico para dicha segunda proteína diana;
 - (ii) un dominio variable de cadena pesada de la primera
20 inmunoglobulina (VH1) específico para dicha primera proteína diana;
- en el que:
 - (i) dichos VL1 y VH1 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha primera proteína diana;

- (ii) dichos VL2 y VH2 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha segunda proteína diana;
- (iii) dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) comprende una tirosina en la posición 252, una treonina en la posición 254 y ácido glutámico en la posición 256, numeradas de acuerdo con el índice EU de Kabat; y
- (iv) dicha primera proteína diana es TNF-alfa y dicha segunda proteína diana es IL-23A o dicha primera proteína diana es IL-23A y dicha segunda proteína diana TNF-alfa,
- 10 en el que:
- (i) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:2, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:1, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:7; o
- (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4 o 6, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3 o 5, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:7; o
- (iii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:8, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:7, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:2 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:1; o
- 20 (iv) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:8, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:7, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 o 6 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3 o 5.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el

que en (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:7.

5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:6, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:5, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:7.

10 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en (iv) dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:7.

15 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en (iv) dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:6, dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:5, dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:7.

20 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho primer polipéptido comprende además un primer enlazador entre dicho VL1 y dicho VH2 y dicho segundo polipéptido comprende además un segundo enlazador entre dicho VL2 y dicho VH1.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho primer enlazador o dicho segundo enlazador comprende la secuencia de aminoácidos GGGSGGG (SEQ ID NO:9).

5

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho primer enlazador y dicho segundo enlazador comprenden la secuencia de aminoácidos GGGSGGG (SEQ ID NO:9).

10 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho primer polipéptido comprende además un dominio de región constante de cadena pesada 1 (CH1) y dicho segundo polipéptido comprende además un dominio de región constante de cadena ligera (CL), en el que dicha CL y dicha CH1 se asocian
15 entre sí mediante un enlace disulfuro para formar un dominio C1.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho primer polipéptido comprende además un tercer
20 enlazador entre dicho VH2 y dicha CH1 y dicho segundo polipéptido comprende además un cuarto enlazador entre dicho VH1 y dicha CL.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el

que dicho tercer enlazador comprende la secuencia de aminoácidos FNRGES (SEQ ID NO:11).

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el
5 que dicho cuarto enlazador comprende la secuencia de aminoácidos VEPKSS (SEQ ID NO:12).

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el
que dicho tercer enlazador comprende la secuencia de
10 aminoácidos FNRGES (SEQ ID NO:11) y dicho cuarto enlazador comprende la secuencia de aminoácidos VEPKSS (SEQ ID NO:12).

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el
que dicho tercer enlazador o dicho cuarto enlazador comprende
15 la secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO:10).

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el
que dicho tercer enlazador y dicho cuarto enlazador comprenden
la secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO:10).

20

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha región constante de cadena pesada (CH2) comprende una alanina en las posiciones 234 y una alanina en las posiciones 235, numeradas de acuerdo

con el índice EU tal como en Kabat.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la secuencia de aminoácidos de dicha región bisagra, dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) o dicha región constante de cadena pesada 3 (CH3) se obtiene a partir de IgG1 o IgG4.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la región bisagra comprende la secuencia de aminoácidos EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:40).

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho compuesto comprende dos de dicho primer polipéptido y dos de dicho segundo polipéptido, en el que dichos dos del primer polipéptido se asocian entre sí mediante al menos un enlace disulfuro.

20

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

(i) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13 y dicho segundo polipéptido

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:14;

(ii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:15 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:16;

5 (iii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:17 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:18;

(iv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:19 y dicho segundo polipéptido
10 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:20;

(v) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:21 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:22;

(vi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de
15 aminoácidos de SEQ ID N0:23 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:24;

(vii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:25 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:26;

20 (viii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:27 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:28;

(ix) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:29 y dicho segundo polipéptido

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:30;

(x) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:31 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:32;

5 (xi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:33 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:34; o

(xii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:35 y dicho segundo polipéptido

10 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:36.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dicho compuesto comprende dos de dicho primer polipéptido y dos de dicho segundo polipéptido, en el que dichos dos del
15 primer polipéptido se asocian entre sí mediante al menos un enlace disulfuro y en el que cada uno de dicho primer polipéptido se asocia a uno de dicho segundo polipéptido mediante al menos un enlace disulfuro.

20 22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, en el que dicho compuesto comprende dos de dicho primer polipéptido y dos de dicho segundo polipéptido, en el que cada uno de dicho primer polipéptido comprende una CH1, una CH2 y una CH3 y cada uno de dicho segundo polipéptido comprende una

CL y en el que la CH2 y la CH3 de uno del primer polipéptido se asocia a la CH2 y la CH3 del otro del primer polipéptido y la CH1 de cada primer polipéptido se asocia a la CL de dicho segundo polipéptido para formar una molécula tetravalente.

5

23. Un primer compuesto que compite con un segundo compuesto para unirse a IL-23A y a TNF-alfa, en el que dicho primer compuesto comprende un tercer polipéptido y un cuarto polipéptido, en el que:

10 (A) dicho tercer polipéptido comprende:

(i) un dominio variable de cadena ligera de una primera inmunoglobulina (VL1) específico para una primera proteína diana;

15 (ii) un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina (VH2) específico para una segunda proteína diana; y

(iii) una región bisagra, una región constante de cadena pesada 2 (CH2) y una región constante de cadena pesada 3 (CH3); y

(B) dicho cuarto polipéptido comprende:

20 (i) un dominio variable de cadena ligera de la segunda inmunoglobulina (VL2) específico para dicha segunda proteína diana;

(ii) un dominio variable de cadena pesada de la primera inmunoglobulina (VH1) específico para dicha primera proteína

diana;

y en el que

(i) dichos VL1 y VH1 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha primera proteína diana;

5 (ii) dichos VL2 y VH2 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha segunda proteína diana; y

(iii) dicha primera proteína diana es TNF-alfa y dicha segunda proteína diana es IL-23A o dicha primera proteína diana es IL-23A y dicha segunda proteína diana TNF-alfa,

10 y en el que dicho segundo compuesto comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, en el que:

(i) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:13 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:14;

15 (ii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:15 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:16;

(iii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:17 y dicho segundo polipéptido

20 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:18;

(iv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:19 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0:20;

(v) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO:21 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22;

(vi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23 y dicho segundo polipéptido
5 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24;

(vii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26;

(viii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de
10 aminoácidos de SEQ ID NO:27 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28;

(ix) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30;

15 (x) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32;

(xi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33 y dicho segundo polipéptido
20 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34; o

(xii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36.

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

25. Un método para tratar una enfermedad autoinmuntaria o
5 inflamatoria que comprende administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto a un sujeto.

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 23, para su uso en medicina.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho uso es el tratamiento de una enfermedad autoinmuntaria o inflamatoria.

15

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso en la medicina.

20 29. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, en el que dicho uso es el tratamiento de una enfermedad autoinmuntaria o inflamatoria.

30. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de

nucleótidos que codifica un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

31. Un vector que comprende un ácido nucleico de acuerdo con
5 la reivindicación 30.

32. El vector de acuerdo con la reivindicación 31, que comprende además un promotor unido de manera operativa a dicho ácido nucleico.

10

33. Una célula que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 30 o un vector de acuerdo con la reivindicación 31 o la reivindicación 32.

15 34. Un método para producir un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 que comprende obtener una célula de acuerdo con la reivindicación 33 y expresar dicho ácido nucleico en dicha célula.

20 35. El método de acuerdo con la reivindicación 34, que comprende además aislar y purificar dicho polipéptido.