

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo biespecífico, caracterizado porque comprende:

un primer polipéptido que comprende una cadena ligera de un primer anticuerpo, la cadena ligera que comprende una
10 región variable de cadena ligera (V_L) y una región constante de cadena ligera (C_L); y

un segundo polipéptido que comprende una cadena pesada del primer anticuerpo, la cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada (V_H) y una región constante
15 de cadena pesada (C_H),

en donde el primer polipéptido o el segundo polipéptido además comprende un segundo anticuerpo, el cual es un anticuerpo de una sola cadena y se fusiona a la terminal C ya sea del primer polipéptido o el segundo polipéptido; y

20 en donde uno de los primeros y segundos anticuerpos se une a calicreína del plasma (pKal) y el otro anticuerpo se une a Factor XII.

2. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el segundo anticuerpo

se fusiona a la terminal C del segundo polipéptido.

3. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque el primer anticuerpo une pKal y el segundo anticuerpo une Factor
5 XII.

4. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque uno de los primeros y segundos anticuerpos unen calicreína plasma activa (pKal) y/o el otro anticuerpo une Factor XII
10 activo (FXIIa).

5. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el primer anticuerpo es una IgG.

6. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la
15 reivindicación 5, caracterizado porque la IgG comprende una cadena pesada mutada, que, en comparación con la contraparte de tipo natural, tiene el residuo de lisina de terminal C eliminado o mutado.

7. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la
20 reivindicación 6, caracterizado porque la cadena pesada del primer anticuerpo contiene un residuo de glicina de terminal C, en lugar de un residuo de lisina.

8. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque

el segundo anticuerpo no contiene un motivo KR en su terminal C.

9. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque
5 el anticuerpo biespecífico es tetravalente.

10. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-9, caracterizado porque el segundo polipéptido comprende un ligador péptido entre la cadena pesada del primer anticuerpo y el segundo anticuerpo.

10 11. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el ligador péptido es SGGGS.

12. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque
15 la C_L es una cadena ligera kappa.

13. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque la C_L es una cadena ligera lambda.

14. El anticuerpo biespecífico de conformidad con
20 cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque en el segundo anticuerpo, la V_H es fusiona a la terminal N de la V_L.

15. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque

en el segundo anticuerpo, la V_H se fusiona a la terminal C de la V_L .

16. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 11 o reivindicación 15, caracterizado porque
5 el segundo anticuerpo comprende un ligador péptido entre las regiones V_H y V_L .

17. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el ligador péptido es $(G_4S)_4$.

10 18. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizado porque la unión de disulfuro se forma entre la cadena V_H y la cadena V_L en el segundo anticuerpo.

15 19. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque la unión de disulfuro se forma entre C_{44} en la cadena V_H y C_{100} en la cadena V_L .

20. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizado porque la V_H del primer anticuerpo tiene las mismas regiones que
20 determinan la complementariedad (CDRs) como aquellas en SEQ ID NO:1.

21. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque la V_H del primer anticuerpo comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID

NO:1.

22. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, caracterizado porque la cadena pesada del primer anticuerpo comprende la secuencia de aminoácido de residuos 20-470 de SEQ ID NO: 9.

23. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque la cadena pesada del primer anticuerpo comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:9, 149 o 150.

24. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque la V_L del primer anticuerpo tiene las mismas CDRs como aquellas en SEQ ID NO:2.

25. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la V_L del primer anticuerpo comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:2.

26. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque la V_H del segundo anticuerpo tiene las mismas CDRs como aquellas en cualquiera de SEQ ID NOs: 3, 4 y 123-126.

27. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque la V_H del segundo anticuerpo comprende cualquiera de las secuencias de

aminoácido de SEQ ID N0s:3, 4 y 123-126.

28. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, caracterizado porque la V_L del segundo anticuerpo tiene las mismas CDRs como
5 aquellas en cualquiera de SEQ ID N0s:5-8 y 127.

29. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque la V_L del segundo anticuerpo comprende residuos 1-111 de cualquiera de las secuencias de aminoácido de SEQ ID N0s:5-8 y 127.

10 30. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque la V_L del segundo anticuerpo comprende cualquiera de las secuencias de aminoácido de SEQ ID N0s:5-8 y 127.

15 31. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID N0:10 y el segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID N0s: 11-20, 47-122, 141-148 y 151-158.

20 32. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID N0:10 y el segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID N0s: 47-50.

33. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 10 y el segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 141-148 y 151-158.

34. Un anticuerpo biespecífico, que comprende un primer anticuerpo que se une a calicreína del plasma (pKal) y un segundo anticuerpo que se une al Factor XIIa.

35. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el primer anticuerpo comprende una cadena V_H que comprende las mismas regiones determinantes de complementariedad (CDRs) como aquellas en SEQ ID NO:1, y/o una cadena V_L que comprende las mismas CDRs como aquellas en SEQ ID NO:2.

36. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque la V_H del primer anticuerpo comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:1, y/o la V_L del primer anticuerpo comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:2.

37. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 34-36, caracterizado porque el segundo anticuerpo comprende una cadena V_H que comprende las mismas CDRs como aquellas en cualquiera de SEQ

ID NOs:3, 4, y 123-126, y/o una cadena V_L que comprende las mismas CDRs como aquellas en cualquiera de SEQ ID NOs:5-8 and 127.

38. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque la cadena V_H del segundo anticuerpo comprende cualquiera de las secuencias de aminoácido de SEQ ID NOs:3, 4 y 123-126; y/o la V_L del segundo anticuerpo comprende residuos 1-111 de cualquiera de las secuencias de aminoácido de SEQ ID NOs:5-8 y 127.

39. Un ácido nucleico aislado o conjunto de ácido nucleico, caracterizado porque comprende una primera secuencia de nucleótido que codifica un primer polipéptido expuesta en cualquiera de las reivindicaciones 1-38 y una segunda secuencia de nucleótido que codifica el segundo polipéptido expuesta en la cualquiera de las reivindicaciones 1-38.

40. El ácido nucleico o conjunto de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque la primera y segunda secuencias de nucleótido se ubican en dos moléculas de ácido nucleico separadas.

41. El ácido nucleico o conjunto de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque la primera y segunda secuencias de nucleótido nucleico se ubican en una molécula de ácido nucleico.

42. El ácido nucleico o conjunto de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 40, el cual es un conjunto de vector caracterizado porque comprende un primer vector que comprende la primera secuencia de nucleótido y un segundo
5 vector que comprende la segunda secuencia de nucleótido.

43. El ácido nucleico o conjunto de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado porque el primer y segundo vectores son vectores de expresión, en donde la primera y segunda secuencias de nucleótido están cada una
10 en unión operable a un promotor.

44. El ácido nucleico o conjunto de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 41, que es un vector que comprende tanto la primera como la segunda secuencias de nucleótido.

15 45. El ácido nucleico o conjunto de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque el vector es un vector de expresión, en donde la primera y segunda secuencias de nucleótido están en unión operable a un promotor común o diferentes promotores.

20 46. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende (i) un anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-38, o ácido nucleico o conjunto de ácido nucleico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 39-45 y (ii) un portador

farmacéuticamente aceptable.

47. Un método para tratar una enfermedad asociada con el sistema de activación de contacto, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una
5 cantidad eficaz de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 46.

48. El método de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque la enfermedad asociada con el sistema de activación de contacto es angioedema hereditaria o trombosis.

10 49. Una célula hospedera o conjunto de célula hospedera, caracterizada porque comprende el vector o conjunto de vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 39-45.

50. Un método para preparar un anticuerpo biespecífico, caracterizado porque comprende:

15 cultivar la célula hospedera o conjunto de célula hospedera de conformidad con la reivindicación 49 bajo condiciones que permitan la expresión del primer polipéptido y el segundo polipéptido; y

aislar el anticuerpo biespecífico que comprende el
20 primer polipéptido y el segundo polipéptido.

51. El método de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque la célula hospedera comprende un vector de expresión que comprende una primera secuencia de nucleótido que codifica un primer polipéptido y una segunda

secuencia de nucleótido que codifica el segundo polipéptido.

52. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de una enfermedad asociada con el sistema de activación de contacto, la composición farmacéutica
5 caracterizada porque comprende que comprende (i) un anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-38, o un ácido nucleico o conjunto de ácido nucleico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 39-45 y (ii) un portador farmacéuticamente
10 aceptable.

53. La composición farmacéutica para usarse de conformidad con la reivindicación 52, caracterizada porque la enfermedad asociada con el sistema de activación de contacto es angioedema hereditario o trombosis.

15 54. Uso de un anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-38 o un ácido nucleico o conjunto de ácido nucleico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 39-45 para la fabricación de un medicamento para usarse en una enfermedad asociada con el
20 sistema de activación de contacto, en donde opcionalmente la enfermedad es angioedema hereditario o trombosis.