

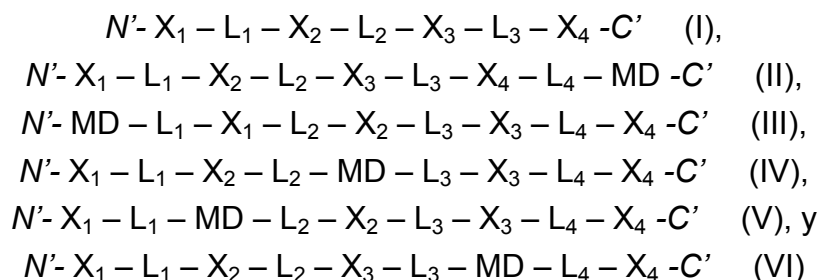
REIVINDICACIONES

1. Una molécula de fusión que tiene especificidad de unión para pioverdina tipo I, II y III y pioquelina, que comprende
 - (a) un primer polipéptido que comprende una muteína de lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos humana (hNGAL) que se une a pioverdina tipo I y tiene una secuencia de amino ácidos seleccionados del grupo que consiste de SEQ ID Nos: 2-18;
 - (b) un segundo polipéptido que comprende una muteína de hNGAL que se une a pioverdina tipo II y tiene una secuencia de amino ácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID Nos: 19-37;
 - (c) un tercer polipéptido que comprende una muteína de hNGAL que se une a pioverdina tipo III y tiene una secuencia de amino ácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID Nos: 38-53; y
 - (d) un cuarto polipéptido que comprende una muteína de hNGAL que se une a pioquelina y tiene una secuencia de amino ácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID Nos: 54-63;en el que el primer, segundo, tercer y cuarto polipéptidos están unidos covalentemente.
2. La molécula de fusión de la reivindicación 1, en la que la muteína de hNGAL que se une a pioverdina tipo I tiene la secuencia de amino ácidos de SEQ ID No. 16, la muteína de hNGAL que se une a pioverdina tipo II tiene la secuencia de amino ácidos de SEQ ID No. 36, la muteína de hNGAL que se une a pioverdina tipo III tiene la secuencia de amino ácidos de SEQ ID No. 53, y la muteína de hNGAL que se une a pioquelina tienen una secuencia de amino ácidos que se une a SEQ ID No. 62.
3. La molécula de fusión de la reivindicación 1 ó 2, en la que la muteína de hNGAL se une a pioverdina tipo I, pioverdina tipo II, pioverdina tipo III y pioquelina, respectivamente, con una constante de disociación K_D de 200 nM o menor.
4. La molécula de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el primer, segundo, tercer y cuarto polipéptidos están unidos covalentemente mediante moléculas conectoras, en particular conectores peptídicos.

5. La molécula de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además un dominio de multimerización que permite la multimerización de la molécula de fusión, en particular un dominio de dimerización que permite la dimerización de la molécula de fusión.

6. La molécula de fusión de la reivindicación 5, en la que el dominio de dimerización se selecciona del grupo que consiste en un dominio Fc, un dominio 2 de cadena pesada de IgE (EHD2), un dominio 2 de cadena pesada de IgM (MHD2), un dominio 3 de cadena pesada de IgG (GHD3), un dominio 3 de cadena pesada de IgA (AHD2), un dominio 3 de cadena pesada de IgD (DHD3), un dominio 4 de cadena pesada de IgE (EHD4), un dominio 4 de cadena pesada de IgM (MHD4), un dominio de dimerización de uteroglobina y variantes o fragmentos de uno cualquiera de los anteriores, en la que, en particular, el dominio Fc es un dominio Fc de IgG4 humana.

7. La molécula de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene una fórmula general seleccionada del grupo que consiste en



en la que

X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan, en cada caso, del grupo que consiste en el primer, segundo, tercer y cuarto polipéptidos, con la condición de que la molécula de fusión comprende cada uno del primer, segundo, tercer y cuarto polipéptidos;

MD comprende un dominio de multimerización; y

L_1 , L_2 , L_3 y L_4 se seleccionan, en cada caso, independientemente de un enlace covalente y una molécula conectora.

8. La molécula de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que está presente como un complejo multimérico (por ejemplo, dimérico).

9. La molécula de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la molécula de fusión tiene una o más de las propiedades siguientes:

- (i) comprende además al menos un marcaje o etiqueta que permite la detección y/o aislamiento de la molécula de fusión, en donde el al menos un marcaje o etiqueta se selecciona del grupo que consiste de Strep-tag® o Strep-tag® II, etiqueta myc, la etiqueta FLAG, la etiqueta His6, la etiqueta HA, la proteína de unión a maltosa (MBP), glutatión-S-transferasa (GST), la proteína verde fluorescente (GFP), la proteína amarilla fluorescente (YFP), marcaje fluorescente, fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano y β -galactosidasa;
- (ii) comprende además un grupo funcional que incrementan la estabilidad de la molécula de fusión y/o prolongan la vida media en suero de la molécula de fusión, en donde el grupo funcional se conjuga/fusiona a la proteína de fusión y es seleccionada del grupo que consiste en una molécula de polialquilen glicol, un hidroxietil almidón, moléculas de ácidos grasos tales como ácido palmítico, una parte Fc de una inmunoglobulina, un dominio CH3 de una inmunoglobulina, un dominio CH4 de una inmunoglobulina, albúmina, un péptido de unión a albúmina, una proteína de unión a albúmina, transferrina y poli-glicina con 20 a 80 residuos de glicina consecutivos;
- (iii) inhibe o reduce la captación de hierro por *P. aeruginosa* a través de pioquelina y/o pioverdina;
- (iv) inhibe o reduce la expresión de factores de virulencia por *P. aeruginosa*;
- (v) inhibe o reduce la señalización mediada por pioquelina y/o pioverdina;
- (vi) inhibe o reduce el crecimiento bacteriano de *P. aeruginosa*; y
- (vii) está asociada con o conjugada/fusionada con un agente farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en un antibiótico, un agente citostático, una toxina, un metal o compuesto/complejo metálico, un agente quelante, un hapteno y un anticuerpo.

10. La molécula de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la molécula de fusión comprende o consiste de las secuencias de amino ácidos de SEQ ID No. 134 o SEQ ID No.136.

11. Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la molécula de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Una célula huésped que contiene una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 11.

13. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 11, o una célula de la reivindicación 12.

14. Un kit que comprende una molécula de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 11, una célula de la reivindicación 12, o una composición farmacéutica de la reivindicación 13.