

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, el compuesto se une a una primera proteína objetivo y a una segunda proteína objetivo, en donde cualquiera de dicha primera proteína objetivo es BAFF y dicha segunda proteína objetivo es IL-23A o dicha primera proteína objetivo es IL-23A y dicha segunda proteína objetivo es BAFF, y además en donde:
- (A) dicho primer polipéptido comprende:
- (i) un dominio variable de cadena ligera de una primera inmunoglobulina (VL1) específico para una primera proteína objetivo;
- (ii) un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina (VH2) específico para una segunda proteína objetivo; 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 segundo polipéptido comprende:
- (i) un dominio variable de cadena ligera de la segunda inmunoglobulina (VL2) específico para dicha segunda proteína objetivo;
- (ii) un dominio variable de cadena pesada de la primera inmunoglobulina (VH1) específico para dicha primera proteína objetivo;
- donde:
- a) dichos VL1 y VH1 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha primera proteína objetivo;
- b) dichos VL2 y VH2 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha segunda proteína objetivo; y
- c) dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) comprende una tirosina en la posición 252, una treonina en la posición 254 y un ácido glutámico en la posición 256, numeradas de acuerdo con el índice EU de Kabat; y donde:
- (i) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:2, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:1, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3;
- o
- (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:2 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:1;
- o
- (iii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:89, dicho VH1 comprende la SEQ ID

- NO:88, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3; o
- (iv) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:89 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:88; o
- (v) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:91, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:90, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3; o
- (vi) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:91 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:90.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho primer polipéptido comprende además un primer enlazador peptídico entre dicho VL1 y dicho VH2 y dicho segundo polipéptido comprende además un segundo enlazador peptídico entre dicho VL2 y dicho VH1.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicho primer enlazador peptídico o dicho segundo enlazador peptídico comprende la secuencia de aminoácidos GGGSGGGG (SEQ ID NO:69).
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicho primer enlazador peptídico y dicho segundo enlazador peptídico comprenden la secuencia de aminoácidos GGGSGGGG (SEQ ID NO:69).
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde 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), donde dicha CL y dicha CH1 se asocian entre sí mediante un enlace disulfuro para formar un dominio C1.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde dicho primer polipéptido comprende además un tercer enlazador peptídico entre dicho VH2 y dicha CH1 y dicho segundo polipéptido comprende además un cuarto enlazador peptídico entre dicho VH1 y dicha CL.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicho tercer enlazador peptídico o dicho cuarto enlazador peptídico comprende la

secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO:70).

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicho tercer enlazador peptídico y dicho cuarto enlazador peptídico comprenden la
5 secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO:70).

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) comprende una alanina en las posiciones 234 y una alanina en la posición 235, numeradas de
10 acuerdo con el índice EU tal como en Kabat.

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

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha región bisagra comprende la secuencia de aminoácidos EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:76), la secuencia de aminoácidos
20 LEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:130) o la secuencia de aminoácidos ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:134).

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho compuesto comprende dos de dichos primeros polipéptidos y dos de dichos segundos polipéptidos, donde dichos dos primeros polipéptidos
25 están unidos covalentemente, en donde dicha unión covalente comprende un enlace disulfuro.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde
30 (i) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; o
(ii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de
35 SEQ ID NO:8; o
(iii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10; o

- (iv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12; o
- (v) 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 NO:14; o
- (vi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; o
- (vii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; o
- (viii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; o
- (ix) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38; o
- (x) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:39 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40; o
- (xi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42; o
- (xii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:43 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44; o
- (xiii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:45 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46; o
- (xiv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; o
- (xv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:50; o
- (xvi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos

- de SEQ ID NO:52; o
- (xvii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62; o
- 5 (xviii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64; o
- (xix) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:65 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66; o
- 10 (xx) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:67 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68.
- 15 14.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicho compuesto comprende dos de dichos primeros polipéptidos y dos de dichos segundos polipéptidos, donde dichos dos primeros polipéptidos están unidos covalentemente entre sí, en donde la unión covalente comprende un enlace disulfuro y en donde además cada uno de dichos primeros polipéptidos está
- 20 unido covalentemente a uno de dichos segundos polipéptidos, en donde dicha unión covalente comprende un enlace disulfuro.
- 15.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, donde dicho compuesto comprende dos de dichos primeros polipéptidos y dos de dichos
- 25 segundos polipéptidos, donde cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende una CH1, bisagra, una CH2 y una CH3 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende una CL y donde la bisagra, la CH2 y la CH3 de uno de los primeros polipéptidos se asocia a la bisagra, CH2 y la CH3 del otro de los primeros polipéptidos y la CH1 de cada dichos primeros
- 30 polipéptidos se asocia a la CL de uno de dichos segundos polipéptidos para formar una molécula tetravalente.
- 16.Un primer compuesto que compite con un segundo compuesto para unirse a IL-23A y a BAFF, donde dicho primer compuesto comprende un tercer
- 35 polipéptido y un cuarto polipéptido, donde:
- (A) dicho tercer polipéptido comprende:
- (i) un dominio variable de cadena ligera de una primera inmunoglobulina (VL1) específico para una primera proteína objetivo;

- (ii) un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina (VH2) específico para una segunda proteína objetivo; y
 - (iii) una región bisagra, una región constante de cadena pesada 2 (CH2) y una región constante de cadena pesada 3 (CH3); y
- 5 (B) dicho cuarto polipéptido comprende:
- (i) un dominio variable de cadena ligera de la segunda inmunoglobulina (VL2) específico para dicha segunda proteína objetivo;
 - (ii) un dominio variable de cadena pesada de la primera inmunoglobulina (VH1) específico para dicha primera proteína objetivo;
- 10 y donde
- a) dichos VL1 y VH1 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha primera proteína objetivo;
 - b) dichos VL2 y VH2 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha segunda proteína objeto; y
- 15 c) dicha primera proteína objetivo es BAFF y dicha segunda proteína objetivo es IL-23A o dicha primera proteína objetivo es IL-23A y dicha segunda proteína objetivo es BAFF,
- y donde dicho segundo compuesto comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, donde:
- 20 (i) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; o
- (ii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de
- 25 SEQ ID NO:8; o
- (iii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10; o
- (iv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID
- 30 NO:11 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12; o
- (v) 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 NO:14; o
- 35 (vi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; o
- (vii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

- NO:17 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; o
- (viii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; o
- (ix) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38; o
- (x) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:39 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40; o
- (xi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42; o
- (xii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:43 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44; o
- (xiii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:45 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46; o
- (xiv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; o
- (xv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:50; o
- (xvi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52; o
- (xvii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62; o
- (xviii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64; o
- (xix) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:65 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66; o

(xx) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:67 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68.

- 5 17. Un compuesto que comprende dos primeros polipéptidos y dos segundos polipéptidos;
- donde dichos dos primeros polipéptidos están unidos covalentemente entre sí, en el que dicha unión covalente comprende un enlace disulfuro y donde además cada uno de dichos primeros polipéptidos está unido covalentemente a uno de
- 10 dichos segundos polipéptidos, en donde dicha unión covalente comprende un enlace disulfuro; el compuesto se une específicamente a una primera proteína objetivo y a una segunda proteína objetivo, en donde cualquiera de dicha primera proteína objetivo es BAFF y dicha segunda proteína objetivo es IL-23A o dicha primera proteína objetivo es IL-23A y dicha segunda proteína objetivo es BAFF,
- 15 donde cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende:
- (i) un dominio variable de cadena ligera de una primera inmunoglobulina (VL1) específico para una primera proteína objetivo;
- (ii) un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina (VH2) específico para una segunda proteína objetivo;
- 20 (iii) una región constante de cadena pesada 1 (CH1), una región bisagra, una región constante de cadena pesada 2 (CH2) y una región constante de cadena pesada 3 (CH3); y
- donde cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende:
- (i) un dominio variable de cadena ligera de la segunda inmunoglobulina (VL2) específico para dicha segunda proteína objetivo;
- 25 (ii) un dominio variable de cadena pesada de la primera inmunoglobulina (VH1) específico para dicha primera proteína objetivo;
- (iii) un dominio de región constante de cadena ligera (CL);
- donde la bisagra, la CH2 y la CH3 de uno de los primeros polipéptidos se asocia
- 30 con la bisagra, CH2 y CH3 del otro de los primeros polipéptidos y la CH1 de cada uno de dichos primeros polipéptidos se asocia con el CL de dichos segundos polipéptidos para formar una molécula tetravalente;
- donde
- a) dichos VL1 y VH1 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha
- 35 primera proteína objetivo;
- b) dichos VL2 y VH2 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha segunda proteína objetivo; y
- c) dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) comprende una tirosina en

la posición 252, una treonina en la posición 254 y un ácido glutámico en la posición 256, numeradas de acuerdo con el índice EU de Kabat; y

y donde:

- (i) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:2, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:1, 5 dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3; o
- (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:2 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:1; o
- 10 (iii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:89, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:88, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3; o
- (iv) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:89 y dicho VH2 comprende la SEQ 15 ID NO:88; o
- (v) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:91, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:90, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3; o
- (vi) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID 20 NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:91 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:90.

18.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende además un primer enlazador peptídico entre 25 dicho VL1 y dicho VH2 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende además un segundo enlazador peptídico entre dicho VL2 y dicho VH1.

19.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, donde dicho primer 30 enlazador peptídico o dicho segundo enlazador peptídico comprende la secuencia de aminoácidos GGGSGGGG (SEQ ID NO:69).

20.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, donde dicho primer 35 enlazador peptídico y dicho segundo enlazador peptídico comprenden la secuencia de aminoácidos GGGSGGGG (SEQ ID NO:69).

21.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, donde cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende además un tercer enlazador peptídico entre

dicho VH2 y dicha CH1 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende además un cuarto enlazador peptídico entre dicho VH1 y dicha CL.

5 22.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, donde dicho tercer enlazador peptídico o dicho cuarto enlazador peptídico comprende la secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO:70).

10 23.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, donde dicho tercer enlazador peptídico y dicho cuarto enlazador peptídico comprenden la secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO:70).

15 24.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) comprende una alanina en las posiciones 234 y una alanina en la posición 235, numeradas de acuerdo con el índice EU tal como en Kabat.

20 25.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde 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.

25 26.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde dicha región bisagra comprende la secuencia de aminoácidos EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:76), la secuencia de aminoácidos LEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:130) o la secuencia de aminoácidos ESKYGPPCPPCP (SEQ ID NO:134).

27.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde
(i) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de
30 aminoácidos de SEQ ID NO:5 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; o
(ii) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8; o
35 (iii) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14; o
(iv) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO:15 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; o

(v) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37 y cada uno de dichos segundos polipéptidos

5 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38; o

(vi) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42; o

(vii) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de

10 aminoácidos de SEQ ID NO:45 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46; o

(viii) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:50; o

15 (ix) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62; o

(x) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y cada uno de dichos segundos polipéptidos

20 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64; o

(xi) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:65 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66; o

(xii) cada uno de dichos primeros polipéptidos comprende la secuencia de

25 aminoácidos de SEQ ID NO:67 y cada uno de dichos segundos polipéptidos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68.

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

30

29. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

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

35 29.

31. El vector de acuerdo con la reivindicación 30, que comprende además un promotor unido de manera operativa a dicho ácido nucleico.

32. Una célula hospedadora que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 29 o un vector de acuerdo con 30 o 31, en donde dicha célula hospedadora expresa un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

5

33. Un método para producir un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 que comprende obtener una célula hospedadora de acuerdo con la reivindicación 32 y expresar dicho ácido nucleico en dicha célula.

10

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende además aislar y purificar dicho polipéptido.

15

35. La célula hospedadora de acuerdo con la reivindicación 32, la cual es seleccionada de célula bacteriana, de levadura, de mamífero y de insecto.

36. La célula hospedadora de acuerdo con la reivindicación 32, la cual es una célula CHO.