

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que se une a VEGF humano y a IL-1beta humana, que comprende un parátipo para VEGF y un parátipo para IL-1beta dentro de una pareja afín de un dominio variable de la cadena ligera (dominio VL) y un dominio variable de la cadena pesada (dominio VH), en el que el parátipo para VEGF comprende los residuos de aminoácido de CDR-H2, CDR-L1 y CDR-L3 del anticuerpo, en el que el parátipo para IL-1beta comprende los residuos de aminoácido de CDR-H1, CDR-H3 y CDR-L2 del anticuerpo.
2. El anticuerpo según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el anticuerpo comprende un dominio VH que comprende: (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 13, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 14 y (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 15, y un dominio VL que comprende (d) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 16, (e) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 17 y (f) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 8.
3. El anticuerpo según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el anticuerpo comprende un dominio VH que comprende: (a) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 13, (b) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 14, (c) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 15, (d) un marco de la cadena pesada humana con (i) FR1 que comprende los residuos de aminoácido E2, G26, V28 y K30, (ii) FR3 que comprende los residuos de aminoácido R66, R83 y K94, y un dominio VL que comprende (e) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 16, (f) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 17, (g) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 8, y (h) un marco de la cadena ligera humana con (i) FR1 que comprende el residuo de aminoácido I2, (ii) FR2 que comprende el residuo de aminoácido Y49, (iii) FR3 que comprende los residuos de aminoácido G57, E67, D68 y Q69, en el que la numeración de los dominios VH y VL es según el sistema de numeración de Kabat.
4. El anticuerpo según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende un dominio VH que comprende los residuos de aminoácido E2, G26, V28, K30,

W31, N35b, D35c, K52a, D55, H56, Y58, T61, K62, F63, I64, R66, R83, K94, D95, V96, F98 y D101, y un dominio VL que comprende los residuos de aminoácido I2, Y27, W27a, S27c, S27d, L32, Y49, D50, Y53, K54, L56, G57, E67, D68, Q69, Y91, R92, Y93, H94 e Y96, en el que la numeración de los dominios VH y VL es según el sistema de numeración de Kabat.

5. El anticuerpo según la reivindicación 4, que comprende:
 - un parátipo para VEGF que comprende los residuos de aminoácido siguientes en el dominio VH: D55, H56, Y58, T61, K62, F63, I64, R66 y R83, y los residuos de aminoácido siguientes en el dominio VL: I2, Y27, W27a, S27c, S27d, E67, D68, Q69, R92, Y93, H94 e Y96, y
 - un parátipo para IL-1beta que comprende los residuos de aminoácido siguientes en el dominio VH: E2, G26, V28, K30, W31, N35b, D35c, K52a, K94, D95, V96, F98 y D101, y los residuos de aminoácido siguientes en el dominio VL: L32, Y49, D50, Y53, K54, L56, G57 e Y91.
6. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende: (a) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos que presenta una identidad de secuencia de por lo menos 90 % respecto a la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 11, y (b) un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos que presenta una identidad de secuencia de por lo menos 90 % respecto a la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 12.
7. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende: (a) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 11 con hasta 15 sustituciones de aminoácidos, y (b) un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 12 con hasta 15 sustituciones de aminoácidos.
8. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una secuencia de VH de SEC ID nº 11 y una secuencia de VL de SEC ID nº 12.
9. Un anticuerpo que se une específicamente a VEGF humano y a IL-1beta humana, que comprende una secuencia de VH de SEC ID nº 11 y una secuencia de VL de SEC ID nº 12.

10. Anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que un fragmento Fab de anticuerpo del anticuerpo se une (i) a VEGF121 humano con una K_D inferior a 10 pM según se mide mediante resonancia de plasmón superficial, y (ii) a IL-1beta humana con una K_D inferior a 30 pM según se mide mediante resonancia de plasmón superficial.
11. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que un fragmento Fab de anticuerpo del anticuerpo muestra una temperatura de inicio de agregación superior a 70 °C.
12. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que un fragmento Fab de anticuerpo del anticuerpo muestra una temperatura de fusión superior a 80 °C según se mide mediante dispersión de luz dinámica.
13. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo biespecífico.
14. Un ácido nucleico aislado codificante del anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
15. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico según la reivindicación 14.
16. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico según la reivindicación 15.
17. Un método para producir un anticuerpo que se une a VEGF humano y a IL-1beta humana, que comprende cultivar la célula huésped según la reivindicación 15 de manera que se produzca el anticuerpo.