

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo multiespecífico aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, caracterizado porque se une específicamente a distintos epítomos del virus del Zika, en donde el anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende un sitio de unión a epítopo que comprende secuencias de aminoácidos de CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y secuencias de aminoácidos de CDRL1, CDRL2 y CDRL3 (i) según SEQ ID NO: 19 - 23 y 25, respectivamente; o (ii) según SEQ ID NO: 19 – 22 y 24 – 25, respectivamente.

2. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, neutraliza la infección por el virus del Zika.

3. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, elimina la generación de mutantes de escape del virus del Zika.

4. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, no contribuye al aumento dependiente de anticuerpos de la infección por el virus del Zika.

5. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1- 4, caracterizado porque cada CDR o cada región variable comprendida en el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, es una CDR humana o región variable humana, respectivamente.

6. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque todas las regiones constantes y variables comprendidas en el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, son regiones constantes humanas y regiones variables humanas.

7. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo monoclonal.

8. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, es biespecífico.

9. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque

el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, es bivalente o tetravalente.

10. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque la molécula de anticuerpo comprende exactamente dos copias de cada uno de los sitios de unión del epítipo distintos que se unen específicamente a dos epítopos distintos del virus del Zika.

11. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, es del tipo IgG.

12. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende una porción Fc.

13. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende una mutación en la porción Fc, dicha mutación reduce la unión del anticuerpo a un receptor de Fc.

14. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 11 - 13, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende una mutación CH2 L4A, una mutación CH2 L5A, o ambas.

15. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, tiene el formato de anticuerpo Fabs en tándem Ig.

16. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, es del formato de anticuerpo DVD Ig.

17. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, no comprende un sitio de unión para un receptor Fc.

18. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se une específicamente a epítopos distintos en la proteína de la envoltura del virus del Zika (proteína ZIKV E).

19. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, se une al dominio III de la proteína de la envoltura del virus del Zika (EDIII).

20. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, (i) se une al dominio III de la proteína de la envoltura del virus del Zika (EDIII) y (ii) se une al dominio II de la proteína de envoltura del virus Zika (EDII).

21. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, (i) se une al dominio III de la proteína de la envoltura del virus del Zika (EDIII) y (ii) se une a un epítipo cuaternario que se muestra en un virión infeccioso ZIKV.

22. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 21, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, puede inhibir una etapa posterior a la unión de ZIKV.

23. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, puede prevenir la fusión de la membrana.

24. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, puede causar la agregación de ZIKV (partículas).

25. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende además las secuencias de aminoácidos CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y las secuencias de aminoácidos CDRL1, CDRL2 y CDRL3 (i) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 1 - 5 y 7; o variantes de secuencia funcional de las mismas; (ii) según las SEQ ID NOs: 1 - 4 y 6 - 7; o variantes de secuencia funcional de las mismas; (iii) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 37-41 y 43; o variantes de secuencia funcional de las mismas; (iv) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 37-40 y 42-43; o variantes de secuencia funcional de las mismas; (v) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 55 - 59 y 61; o variantes de secuencia funcional de las mismas (vi) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 55-58 y 60-61; o variantes de secuencia funcional de las mismas; (vii) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 73 - 77 y 79; o variantes de secuencia

funcional de las mismos; o (viii) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 73 - 76 y 78 - 79; o variantes de secuencia funcional de las mismas.

26. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende

(a) un primer sitio de unión al epítipo que comprende las secuencias de aminoácidos CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y CDRL1, secuencias de aminoácidos de CDRL1, CDRL2 y CDRL3 (i) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 1 - 5 y 7; o variantes de secuencia funcional de las mismas; o (ii) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 1 - 4 y 6 - 7; o variantes de secuencia funcional de las mismas; y

(b) un segundo sitio de unión al epítipo que comprende secuencias de aminoácidos CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y secuencias de aminoácidos CDRL1, CDRL2 y CDRL3 (i) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 19 - 23 y 25; o variantes de secuencia funcional de las mismas; o (ii) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 19 - 22 y 24 - 25; o variantes de secuencia funcional de las mismas.

27. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende una región variable de la cadena pesada (VH) y una región variable de la cadena ligera (VL), en donde la región variable de la cadena pesada (VH) comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 26; o una variante de secuencia funcional de la misma, y la región variable de cadena ligera (VL) comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 27; o una variante de secuencia funcional de la misma.

28. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 27, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende además (i) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (VH) de acuerdo con la SEQ ID NO: 8 o una variante de secuencia funcional de la misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia y una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) de acuerdo con la SEQ ID NO: 9 o una variante de secuencia funcional de la misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia; (ii) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (VH) de acuerdo con la SEQ ID NO: 44 o una variante de secuencia funcional de la

misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia y una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) de acuerdo con la SEQ ID NO: 45 o una variante de secuencia funcional de la misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia; (iii) una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) de acuerdo con la SEQ ID NO: 62 o una variante de secuencia funcional de la misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia y una región variable de la cadena ligera (VL) secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 63 o una variante de secuencia funcional de la misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia; o (iv) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (VH) de acuerdo con la SEQ ID NO: 80 o una variante de secuencia funcional de la misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia y una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) de acuerdo con SEQ ID NO: 81 o una variante de secuencia funcional de la misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia.

29. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende

(a) un primer sitio de unión al epítipo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (VH) según la SEQ ID NO: 8 o una variante de secuencia funcional de la misma que tienen al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera (VL) de acuerdo con la SEQ ID NO: 9 o una secuencia funcional variante de la misma que tiene al menos 70%, al menos

75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia; y

(b) un segundo sitio de unión al epítipo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (VH) de acuerdo con la SEQ ID NO: 26 o una variante de secuencia funcional de la misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia y secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera (VL) de acuerdo con la SEQ ID NO: 27 o una variante de secuencia funcional de la misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia.

30. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, está en el formato Fabs en tándem Ig (FIT-Ig) y el Fab externo del formato FIT-Ig comprende un sitio de unión al epítipo que comprende las secuencias de aminoácidos CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y las secuencias de aminoácidos CDRL1, CDRL2 y CDRL3 (i) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 1 - 5 y 7; o variantes de secuencia funcional de las mismas; o (ii) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 1 - 4 y 6 - 7; o variantes de secuencia funcional de las mismas.

31. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque el Fab externo del formato FIT-Ig comprende un sitio de unión al epítipo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (VH) de acuerdo con la SEQ ID NO: 8 o una variante de secuencia funcional de la misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera (VL) de acuerdo con la SEQ ID NO: 9 o una variante de secuencia funcional de la misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia.

32. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 30 o 31, caracterizado porque el Fab interno del formato FIT-Ig comprende un sitio de unión al epítipo que comprende las

secuencias de aminoácidos CDRH1, CDRH2 y las secuencias de aminoácidos CDRH3 y CDRL1, CDRL2 y CDRL3 (i) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 19 - 23 y 25; o variantes de secuencia funcional de las mismas; o (ii) de acuerdo con las SEQ ID NOs: 19 - 22 y 24 - 25; o variantes de secuencia funcional de las mismas.

33. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el Fab interno del formato FIT-Ig comprende un sitio de unión al epítipo que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (VH) de acuerdo con la SEQ ID NO: 26 o una variante de secuencia funcional de la misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia y una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera (VL) de acuerdo con la SEQ ID NO: 27 o una variante de secuencia funcional de la misma que tiene al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 88%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia.

34. El anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo purificado o un anticuerpo de cadena sencilla, tal como un scFv.

35. Una molécula de ácido nucleico, caracterizada porque comprende un polinucleótido que codifica el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 34.

36. La molécula de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque la molécula de ácido nucleico es mono, bi o multicistrónica.

37. Un vector, caracterizado porque comprende la molécula de ácido nucleico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 - 36.

38. Una pluralidad de moléculas de ácido nucleico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 - 36, cada molécula de ácido nucleico caracterizada porque comprende un polinucleótido que codifica un fragmento del anticuerpo, o del fragmento de unión a antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 34, en donde la pluralidad de moléculas de ácido nucleico codifican el anticuerpo, o el fragmento de unión a antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 34.

39. Una pluralidad de vectores, cada vector comprende una molécula de ácido nucleico que comprende un polinucleótido que codifica un fragmento del anticuerpo, o el fragmento de unión a antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 34, caracterizada porque la pluralidad de

vectores codifican el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 34.

40. Una célula que expresa el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34; o caracterizada porque comprende el vector de conformidad con la reivindicación 37 o la pluralidad de vectores de conformidad con la reivindicación 39.

41. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, la molécula de ácido nucleico según una cualquiera de las reivindicaciones 35 - 36, el vector de conformidad con la reivindicación 37, la pluralidad de moléculas de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 38, la pluralidad de vectores de conformidad con la reivindicación 39 y/o la célula de conformidad con la reivindicación 40.

42. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 41, caracterizada además porque comprende un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

43. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 41 o 42, caracterizada porque se proporciona como un producto de dosis única.

44. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, caracterizada porque la cantidad del anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, no supera:

- a. 500 mg,
- b. 200 mg,
- c. 100 mg, o
- d. 50 mg.

45. Un kit de partes, caracterizado porque comprende el anticuerpo, o el fragmento de unión a antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, el ácido nucleico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 - 36, el vector de conformidad con la reivindicación 37, la pluralidad de moléculas de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 38, la pluralidad de vectores de conformidad con la reivindicación 39, la célula de conformidad con la reivindicación 40, o la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 - 44.