

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

5

1. Una proteína que comprende:

(a) un único polipéptido de progranulina o una variante de este;

(b) un primer polipéptido Fc que está unido al polipéptido de progranulina o la variante de (a); y

10 (c) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de Fc con el primer polipéptido Fc, donde proteína comprende exactamente un polipéptido de progranulina o variante de este.

2. La proteína de la reivindicación 1, donde

15 (i) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc no incluyen una secuencia de región variable de cadena ligera y/o pesada de inmunoglobulina, ni una parte de unión al antígeno de esta, y/o

(ii) el polipéptido de progranulina comprende una secuencia de aminoácidos con una
20 identidad mayor que 90 %, o de al menos 95 % con respecto a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:212, opcionalmente

donde el polipéptido de proteína comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID
NO:212.

25

3. La proteína de la reivindicación 1 o 2, donde el primer polipéptido Fc está unido al polipéptido de progranulina o la variante de este a través de un enlace peptídico o enlazador polipeptídico, opcionalmente

30 donde

(i) el enlazador polipeptídico tiene una longitud de 1 a 50 aminoácidos, y/o

(ii) el enlazador polipeptídico es un enlazador polipeptídico flexible, opcionalmente

donde el enlazador polipeptídico flexible es un enlazador con alto contenido de glicina, opcionalmente donde el enlazador con alto contenido de glicina es G₄S (SEQ ID NO:277) o (G₄S)₂ (SEQ ID NO:276).

- 5 4. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el extremo N o el extremo C del primer polipéptido Fc está unido al polipéptido de progranulina.

5. Una proteína que comprende:

- 10 (a) un primer polipéptido Fc que está unido a un primer polipéptido de progranulina o una variante de este; y
 (b) un segundo polipéptido Fc que está unido a un segundo polipéptido de progranulina o una variante de este,
 donde el primer polipéptido Fc y el segundo polipéptido Fc forman un dímero de Fc y donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc se une específicamente a un receptor
 15 de transferrina.

6. La proteína de la reivindicación 5, donde

- 20 (i) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc no incluyen una secuencia de región variable de cadena ligera y/o pesada de inmunoglobulina, ni una parte de unión al antígeno de esta, y/o

- (ii) cada uno del primer y segundo polipéptidos de progranulina comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad mayor que 90 %, o de al menos 95 % con respecto a la
 25 secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:212, opcionalmente

donde cada uno del primer y el segundo polipéptidos de progranulina comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:212.

- 30 7. La proteína de la reivindicación 5 o 6, donde el primer polipéptido Fc está unido al primer polipéptido de progranulina o su variante a través de un enlace peptídico o enlazador polipeptídico, y donde el segundo polipéptido Fc está unido al segundo polipéptido de progranulina o su variante a través de un enlace peptídico o enlazador polipeptídico, opcionalmente

donde

(i) el enlazador polipeptídico tiene una longitud de 1 a 50 aminoácidos, y/o

5 (ii) el enlazador polipeptídico es un enlazador polipeptídico flexible, opcionalmente

donde el enlazador polipeptídico flexible es un enlazador con alto contenido de glicina, opcionalmente

10 donde el enlazador con alto contenido de glicina es G₄S (SEQ ID NO:277) o (G₄S)₂ (SEQ ID NO:276).

8. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde

15 (i) el extremo N del primer polipéptido Fc está unido al extremo C del primer polipéptido de progranulina y donde el extremo N del segundo polipéptido Fc está unido al extremo C del segundo polipéptido de progranulina, o

(ii) el extremo N del primer polipéptido Fc está unido al extremo C del primer polipéptido de progranulina y donde el extremo C del segundo polipéptido Fc está unido al extremo N del
20 segundo polipéptido de progranulina, o

(iii) el extremo C del primer polipéptido Fc está unido al extremo N del primer polipéptido de progranulina y el extremo C del segundo polipéptido Fc está unido al extremo N del segundo
25 polipéptido de progranulina.

9. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el primer polipéptido Fc es un polipéptido Fc modificado y/o el segundo polipéptido Fc es un polipéptido Fc modificado.

30 10. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde cada uno del primer polipéptido Fc y el segundo polipéptido Fc contiene modificaciones que promueven la heterodimerización, opcionalmente

donde el dímero de Fc es un heterodímero de Fc.

11. La proteína de la reivindicación 10, donde uno de los polipéptidos Fc tiene una sustitución T366W y el otro polipéptido Fc tiene sustituciones T366S, L368A e Y407V, de acuerdo con la numeración EU, opcionalmente

5

donde

(i) el primer polipéptido Fc contiene las sustituciones T366S, L368A e Y407V y el segundo polipéptido Fc contiene la sustitución T366W, o

10

(ii) el primer polipéptido Fc contiene la sustitución T366W y el segundo polipéptido Fc contiene las sustituciones T366S, L368A e Y407V.

12. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 9 a 11, donde el primer polipéptido Fc está unido al polipéptido de progranulina y comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226, y el segundo polipéptido Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:261.

15

13. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, donde el primer polipéptido Fc está unido al primer polipéptido de progranulina y comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226, y el segundo polipéptido Fc está unido al segundo polipéptido de progranulina y comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:237, 238, 249 y 250.

20

14. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 9 a 11, donde el primer polipéptido Fc está unido al polipéptido de progranulina y comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:237, 238, 249 y 250, y el segundo polipéptido Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:267.

25

15. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, donde el primer polipéptido Fc está unido al primer polipéptido de progranulina y comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:237, 238, 249 y 250, y el segundo polipéptido Fc está unido al segundo polipéptido de progranulina y comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226.

30

16. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden un sitio de unión a FcRn natural.

5 17. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde

(i) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc no tienen una función efectora, o

10 (ii) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc incluyen una modificación que reduce la función efectora, opcionalmente

donde la modificación que reduce la función efectora es la sustitución de Ala en la posición 234 y Ala en la posición 235, de acuerdo con la numeración EU.

15 18. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden cambios de aminoácidos con respecto a la secuencia Fc natural que extiende la semivida en suero, opcionalmente

donde

20

(i) los cambios de aminoácidos comprenden sustituciones de Leu en la posición 428 y Ser en la posición 434, de acuerdo con la numeración EU, o

25 (ii) los cambios de aminoácidos comprenden una sustitución de Ser o Ala en la posición 434, de acuerdo con la numeración EU.

19. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc se unen específicamente a un receptor de transferrina, opcionalmente

30

donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc se unen al dominio apical del receptor de transferrina.

20. La proteína de la reivindicación 19, donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo

polipéptido Fc comprenden al menos dos sustituciones en las posiciones seleccionadas del grupo que consiste en 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416 y 421, de acuerdo con la numeración EU, opcionalmente donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc incluyen sustituciones al menos tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve de las

5 posiciones, opcionalmente

donde

(i) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden además una, dos,

10 tres o cuatro sustituciones en las posiciones que comprenden 380, 391, 392 y 415, de acuerdo con la numeración EU, y/o

(ii) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden además una, dos o tres sustituciones en las posiciones que comprenden 414, 424 y 426, de acuerdo con la

15 numeración EU.

21. La proteína de la reivindicación 20, donde

(i) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden Trp en la posición

20 388, y/o

(ii) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden un aminoácido aromático en la posición 421, opcionalmente

25 donde el aminoácido aromático de la posición 421 es Trp o Phe.

22. La proteína de la reivindicación 20 o 21, donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden al menos una posición que se selecciona de las siguientes: la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la

30 posición 387 es Glu; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe, opcionalmente

donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10 u 11 posiciones que se seleccionan de las siguientes: la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe, opcionalmente

donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden 11 posiciones de la siguiente manera: la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe.

23. La proteína de la reivindicación 22, donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc tienen un dominio CH3 con una identidad de al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % con respecto a los aminoácidos 111-217 de cualquiera de las SEQ ID NO:34-38, 58, 60-90, 136 y 137-210, opcionalmente

donde los residuos de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 de las posiciones correspondientes a las posiciones del índice EU 380, 384, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 413, 414, 415, 416, 421, 424 y 426 de cualquiera de las SEQ ID NO:34-38, 58, 60-90, 136 y 137-210 no se eliminan ni sustituyen.

24. La proteína de la reivindicación 23, donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:136-210, opcionalmente

donde el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:136, 138, 150, 162, 174, 186 y 198.

25. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, donde

(i) la unión la proteína al receptor de transferrina no inhibe sustancialmente la unión de la transferrina al receptor de transferrina, y/o

(ii) el primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc tiene una identidad de la secuencia de aminoácidos de al menos 75 %, o al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 % o 95 %, en comparación con el polipéptido Fc de tipo salvaje correspondiente, opcionalmente

5 donde el polipéptido Fc de tipo salvaje correspondiente es un polipéptido Fc de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4, y/o

(iii) la absorción del polipéptido de progranulina en el cerebro es al menos diez veces mayor en comparación con la absorción del polipéptido de progranulina en ausencia del primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc, o en comparación con la absorción del polipéptido de progranulina sin las modificaciones del primer polipéptido Fc y/o el segundo polipéptido Fc que dan como resultado la unión al receptor de transferrina.

26. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde

15 (i) el primer polipéptido Fc no se modifica para unirse a un receptor de la barrera hematoencefálica y el segundo polipéptido Fc se modifica para unirse específicamente a un receptor de transferrina, o

20 (ii) el primer polipéptido Fc se modifica para unirse específicamente a un receptor de transferrina y el segundo polipéptido Fc no se modifica para unirse a un receptor de la barrera hematoencefálica.

27. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde el polipéptido de progranulina o la variante de este se une a la sortilina o prosaposina, opcionalmente

donde el polipéptido de progranulina o la variante de este se une a la sortilina.

28. Una proteína que comprende:

30 (a) un primer polipéptido Fc que está unido a un polipéptido de progranulina a través de un enlazador polipeptídico; y

(b) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de Fc con el primer polipéptido Fc, donde el primer polipéptido Fc comprende las mutaciones de ojal T366S, L368A e Y407V y el segundo polipéptido Fc comprende una mutación de botón T366W, de acuerdo con el

esquema de numeración EU.

29. La proteína de la reivindicación 28, donde

- (i) (a) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226, y (b)
5 comprende la secuencia de la SEQ ID NO:261, o

(ii) el segundo polipéptido Fc comprende además mutaciones de unión a TfR, opcionalmente

- 10 donde (a) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226, y
(b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:273.

30. Una proteína que comprende:

- (a) un primer polipéptido Fc que está unido a un polipéptido de progranulina a través de un
15 enlazador polipeptídico; y
(b) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de Fc con el primer polipéptido Fc, donde el primer polipéptido Fc comprende una mutación de botón T366W y el segundo polipéptido Fc comprende mutaciones de ojal T366S, L368A e Y407V, de acuerdo con el esquema de numeración de EU.

20

31. La proteína de la reivindicación 30, donde

- (i) (a) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:237, 238, 249 y 250, y (b)
25 comprende la secuencia de la SEQ ID NO:267, o

(ii) el primer polipéptido Fc comprende además mutaciones de unión a TfR, opcionalmente donde (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:274 o 275 y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:267.

30 32. Una proteína que comprende:

- (a) un primer polipéptido Fc que está unido a un primer polipéptido de progranulina a través de un enlazador polipeptídico; y
(b) un segundo polipéptido Fc que está unido a un segundo polipéptido de progranulina a través de un enlazador polipeptídico,

donde el primer y segundo polipéptidos Fc forman un dímero de Fc, el primer polipéptido Fc comprende las mutaciones de ojal T366S, L368A e Y407V, el segundo polipéptido Fc comprende una mutación de botón T366W, y

5 donde el extremo N del primer polipéptido de progranulina está unido al extremo C del primer polipéptido Fc a través del enlazador polipeptídico, y el extremo N del segundo polipéptido de progranulina está unido al extremo C del segundo polipéptido Fc a través del enlazador polipeptídico.

33. La proteína de la reivindicación 32, donde

10

(i) (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:213 o 214 y (b) comprende la secuencia de las SEQ ID NO:237 o 238, o

15

(ii) el segundo polipéptido Fc comprende además mutaciones de unión a TfR, opcionalmente

donde (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:213 o 214 y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:274.

20

34. Una proteína que comprende:

(a) un primer polipéptido Fc que está unido a un primer polipéptido de progranulina a través de un enlazador polipeptídico; y

(b) un segundo polipéptido Fc que está unido a un segundo polipéptido de progranulina a través de un enlazador polipeptídico,

25

donde el primer y segundo polipéptidos Fc forman un dímero de Fc, el primer polipéptido Fc comprende las mutaciones de ojal T366S, L368A e Y407V, el segundo polipéptido Fc comprende una mutación de botón T366W, y

30

donde el extremo C del primer polipéptido de progranulina está unido al extremo N del primer polipéptido Fc a través del enlazador polipeptídico, y el extremo C del segundo polipéptido de progranulina está unido al extremo N del segundo polipéptido Fc a través del enlazador polipeptídico.

35. La proteína de la reivindicación 34, donde

(i) (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:225 o 226 y (b) comprende la secuencia de las SEQ ID NO:249 o 250, o

5 (ii) el segundo polipéptido Fc comprende además mutaciones de unión a TfR, opcionalmente

donde (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:225 o 226 y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:275.

10 36. Una proteína que comprende:

(a) un primer polipéptido Fc que está unido a un primer polipéptido de progranulina a través de un enlazador polipeptídico; y

(b) un segundo polipéptido Fc que está unido a un segundo polipéptido de progranulina a través de un enlazador polipeptídico,

15 donde el primer y segundo polipéptidos Fc forman un dímero de Fc, el primer polipéptido Fc comprende las mutaciones de ojal T366S, L368A e Y407V, el segundo polipéptido Fc comprende una mutación de botón T366W, y

donde el extremo N del primer polipéptido de progranulina está unido al extremo C del primer polipéptido Fc a través del enlazador polipeptídico, y el extremo C del segundo

20 polipéptido de progranulina está unido al extremo N del segundo polipéptido Fc a través del enlazador polipeptídico.

37. La proteína de la reivindicación 36, donde

25 (i) (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:213 o 214 y (b) comprende la secuencia de las SEQ ID NO:249 o 250, o

(ii) el segundo polipéptido Fc comprende además mutaciones de unión a TfR, opcionalmente

30

donde (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:213 o 214 y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:275.

38. Una proteína que comprende:

(a) un primer polipéptido Fc que está unido a un polipéptido de progranulina a través de un enlazador polipeptídico; y

(b) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de Fc con el primer polipéptido Fc, donde el primer polipéptido Fc comprende las mutaciones de ojal T366S, L368A e Y407V y el segundo polipéptido Fc comprende una mutación de botón T366W, de acuerdo con el esquema de numeración EU, y mutaciones de unión a TfR.

39. La proteína de la reivindicación 38, donde

10 (i) (a) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226, y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:281 o 286, o

(ii) el segundo polipéptido Fc comprende además las mutaciones L234A y L235A con o sin la mutación P329G, y/o las mutaciones M428L y N434S, de acuerdo con el esquema de numeración EU, opcionalmente

donde (a) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226, y (b) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:209, 210, 282-285 y 287-291, o

20 (iii) el primer polipéptido Fc comprende además las mutaciones L234A y L235A con o sin la mutación P329G, y/o las mutaciones M428L y N434S, de acuerdo con el esquema de numeración EU, opcionalmente

25 donde (a) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:215-224 y 227-236, y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:281 o 286, o

(iv) cada uno del primer y segundo polipéptidos Fc comprende además las mutaciones L234A y L235A con o sin la mutación P329G, y/o las mutaciones M428L y N434S, de acuerdo con el esquema de numeración EU, opcionalmente

30 donde (a) comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:215-224 y 227-236, y (b) comprende la secuencia de las SEQ ID NO:209, 210, 282-285 y 287-291.

40. Un polipéptido que comprende un polipéptido Fc que se une a un polipéptido de progranulina o una variante de este, donde el polipéptido Fc contiene una o más modificaciones que promueven su heterodimerización a otro polipéptido Fc.

- 5 41. El polipéptido de la reivindicación 40, donde el polipéptido de progranulina comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad mayor que 90 %, o de al menos 95 % con respecto a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:212, opcionalmente

10 donde el polipéptido de proteína comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:212.

42. El polipéptido de la reivindicación 40 o 41, donde el polipéptido Fc está unido al polipéptido de progranulina o la variante de este a través de un enlace peptídico o enlazador polipeptídico, opcionalmente

15

donde

(i) el enlazador polipeptídico tiene una longitud de 1 a 50 aminoácidos, y/o

- 20 (ii) el enlazador polipeptídico es un enlazador polipeptídico flexible, opcionalmente

donde el enlazador polipeptídico flexible es un enlazador con alto contenido de glicina, opcionalmente

- 25 donde el enlazador con alto contenido de glicina es G₄S (SEQ ID NO:277) o (G₄S)₂ (SEQ ID NO:276).

43. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 42, donde el extremo N o el extremo C del polipéptido Fc está unido al polipéptido de progranulina.

30

44. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 43, donde

(i) el polipéptido Fc contiene las sustituciones T366S, L368A e Y407V de acuerdo con la numeración EU, opcionalmente

donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:213, 214, 225 y 226, o

5 (ii) el polipéptido Fc contiene una sustitución T366W, opcionalmente donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:237, 238, 249 y 250.

10 45. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 44, donde el polipéptido Fc comprende una modificación que reduce la función efectora, opcionalmente

donde la modificación que reduce la función efectora es la sustitución de Ala en la posición 234 y Ala en la posición 235, de acuerdo con la numeración EU, opcionalmente

15 donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:215, 216, 227, 228, 239, 240, 251 y 252.

20 46. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 45, donde el polipéptido Fc comprende cambios de aminoácidos con respecto a la secuencia de Fc natural que extienden la semivida en suero, opcionalmente

donde los cambios de aminoácidos comprenden sustituciones de Leu en la posición 428 y Ser en la posición 434, de acuerdo con la numeración EU, opcionalmente

25 donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:219-222, 231-234, 243-246 y 255-258.

47. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 46, donde

30 (i) el polipéptido Fc comprende además mutaciones de unión a TfR, y/o

(ii) el polipéptido de progranulina o la variante de este se une a la sortilina o prosaposina, opcionalmente

donde el polipéptido de progranulina o la variante de este se une a la sortilina.

48. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 o el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 47 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5

49. Una proteína que comprende: (a) un dímero de polipéptidos Fc modificado que se une específicamente a TfR; y (b) un polipéptido de progranulina, opcionalmente

10

que comprende además: (c) un enlazador polipeptídico, donde el enlazador polipeptídico tiene el dímero de polipéptidos Fc modificado al polipéptido de progranulina.

50. La proteína de la reivindicación 49, donde

15

(i) el dímero de polipéptidos Fc modificado se une específicamente al dominio apical del TfR, y/o

20

(ii) el dímero de polipéptidos Fc modificado comprende al menos dos sustituciones en las posiciones seleccionadas del grupo que consiste en 384, 386, 387, 388, 389, 390, 413, 416 y 421, de acuerdo con la numeración EU, de un polipéptido Fc, y/o

25

(iii) el dímero de polipéptidos Fc modificado comprende sustituciones de al menos tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve de las posiciones de un polipéptido Fc, y/o

(iv) el dímero de polipéptidos Fc modificado comprende además una, dos, tres o cuatro sustituciones en las posiciones que comprenden 380, 391, 392 y 415, de acuerdo con la numeración EU, de un polipéptido Fc, y/o

30

(v) el dímero de polipéptidos Fc modificado comprende además una, dos, tres o cuatro sustituciones en las posiciones que comprenden 414, 424 y 426, de acuerdo con la numeración EU, de un polipéptido Fc, y/o

(vi) el dímero de polipéptidos Fc modificado comprende Trp en la posición 388 de un polipéptido Fc, y/o

- (vii) el dímero de polipéptidos Fc modificado comprende al menos una posición que se selecciona de las siguientes: la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe de un polipéptido Fc, y/o
- (viii) el dímero de polipéptidos Fc modificado comprende 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 posiciones seleccionadas de las siguientes: la posición 380 es Trp, Leu o Glu; la posición 384 es Tyr o Phe; la posición 386 es Thr; la posición 387 es Glu; la posición 388 es Trp; la posición 389 es Ser, Ala, Val o Asn; la posición 390 es Ser o Asn; la posición 413 es Thr o Ser; la posición 415 es Glu o Ser; la posición 416 es Glu; y la posición 421 es Phe de un polipéptido Fc, y/o
- (ix) el dímero de polipéptidos Fc modificado comprende un primer dominio CH3 de polipéptido Fc con una identidad de al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % con respecto a los aminoácidos 111-217 de cualquiera de las SEQ ID NO:34-38, 58, 60-90, 136 y 137-210, y/o
- (x) el dímero de polipéptidos Fc modificado comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:136-210, y/o
- (xi) el dímero de polipéptidos Fc modificado comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:136, 138, 150, 162, 174, 186 y 198, y/o
- (xii) el dímero de polipéptidos Fc modificado comprende un polipéptido Fc que tiene una identidad de la secuencia de aminoácidos de al menos 75 %, o al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 % o 95 %, en comparación con el polipéptido Fc de tipo salvaje correspondiente, y/o
- (xiii) el dímero de polipéptidos Fc modificado no incluye una secuencia de región variable de cadena ligera y/o pesada de inmunoglobulina, ni una parte de unión al antígeno de esta.
51. La proteína de las reivindicación 49 o 50, donde el extremo C de un polipéptido Fc del dímero de polipéptidos Fc modificado está unido al extremo N del polipéptido de progranulina, opcionalmente

donde el enlazador polipeptídico une el extremo C del polipéptido Fc en el dímero de polipéptidos Fc modificado al extremo N del polipéptido de progranulina.

52. La proteína de la reivindicación 49 o 50, donde el extremo C del polipéptido de progranulina está unido al extremo N de un polipéptido Fc en el dímero de polipéptidos Fc modificado, opcionalmente

donde el enlazador polipeptídico une el extremo C del polipéptido de progranulina al extremo N del polipéptido Fc en el dímero de polipéptidos Fc modificado.

10

53. Una proteína para utilizar en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, que comprende

- (a) un primer polipéptido Fc que está unido a un polipéptido de progranulina a través de un enlazador polipeptídico; y
- 15 (b) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de Fc con el primer polipéptido Fc, donde (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:215 y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:210, o

- (a) un primer polipéptido Fc que está unido a un polipéptido de progranulina a través de un enlazador polipeptídico; y
- 20 (b) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de Fc con el primer polipéptido Fc, donde (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:227 y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:210, o

- (a) un primer polipéptido Fc que está unido a un polipéptido de progranulina a través de un enlazador polipeptídico; y
- 25 (b) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de Fc con el primer polipéptido Fc, donde (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:215 y (b) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:291; o

30

- (a) un primer polipéptido Fc que está unido a un polipéptido de progranulina a través de un enlazador polipeptídico; y
- (b) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero de Fc con el primer polipéptido Fc, donde (a) comprende la secuencia de la SEQ ID NO:227 y (b) comprende la secuencia de

la SEQ ID NO:291.

54. Una proteína que comprende:

- 5 (a) un primer polipéptido Fc que está unido a un polipéptido progranulina o una variante del mismo; y
- (b) un segundo polipéptido Fc que forma un dímero Fc con el primer polipéptido Fc, en el que el segundo polipéptido Fc se une específicamente a un receptor de transferrina.