

REIVINDICACIONES MODIFICADAS II

1. Anticuerpo biespecífico anti- α -Syn/anti-IGF1R, que comprende un anticuerpo anti- α -Syn o un fragmento de unión a antígeno del mismo; y anticuerpo anti-IGF1R o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en el que el anticuerpo anti-IGF1R comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera,

la región variable de cadena pesada comprende una CDR1 de cadena pesada (H-CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 10, una CDR2 de cadena pesada (H-CDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 a 7 y SEQ ID NO: 11 a 18 y una CDR3 de cadena pesada (H-CDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 a 9 y SEQ ID NO: 19, y

la región variable de cadena ligera comprende una CDR1 de cadena ligera (L-CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, una CDR2 de cadena ligera (L-CDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 a 23 y una CDR3 de cadena ligera (L-CDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 a 28 y SEQ ID NO: 29 a 31.

2. Anticuerpo biespecífico según la Reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti- α -Syn o fragmento de unión a antígeno del mismo se une específicamente a la región C-terminal de alfa-sinucleína humana, de mono, de rata y de ratón.

3. Anticuerpo biespecífico según la Reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti- α -Syn o fragmento de unión a antígeno del mismo se une específicamente a un péptido que comprende al menos once aminoácidos consecutivos de los residuos 110 a 120 o un péptido que comprende al menos doce aminoácidos consecutivos de los residuos 111 a 122 desde el extremo N-terminal en una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173.
4. Anticuerpo biespecífico según la Reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti-IGF1R o fragmento de unión a antígeno del mismo reconoce y se une específicamente a al menos un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Y775, P776, F778, R650, S791, L798, Glu779, L641, H808, E809, L813, V397, D435, W434, Y460 y C488 en una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174.
5. Anticuerpo biespecífico según la Reivindicación 4, en el que el anticuerpo anti-IGF1R o fragmento de unión a antígeno del mismo reconoce y se une a al menos un sitio de unión seleccionado del grupo que consiste en sitio de unión 1 a sitio de unión 3 en una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174, y en el que el sitio de unión 1 comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en Y775, P776, F778, R650, S791, L798 y Glu779, el sitio de unión 2 comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en L641, H808, E809 y L813, y el sitio de unión 3 comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en V397, D435, W434, Y460 y C488.
6. Anticuerpo biespecífico según la Reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti-IGF1R o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, la región variable de cadena pesada comprende una CDR1 de cadena pesada (H-CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos

seleccionada de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, una CDR2 de cadena pesada (H-CDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO: 5 a 7 y una CDR3 de cadena pesada (H-CDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 a 9, y

la región variable de cadena ligera comprende una CDR1 de cadena ligera (L-CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, una CDR2 de cadena ligera (L-CDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 y 23 y una CDR3 de cadena ligera (L-CDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 a 28.

7. Anticuerpo biespecífico según la Reivindicación 1, en el que la región variable de cadena pesada del anticuerpo anti-IGF1R o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende,

una región de marco 1 de región variable de cadena pesada (H-FR1) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32,

una región de marco 2 de región variable de cadena pesada (H-FR2) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34,

una región de marco 3 de región variable de cadena pesada (H-FR3) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35, y

una región de marco 4 de región variable de cadena pesada (H-FR4) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, y

la región variable de cadena ligera comprende una región de marco 1 de región variable de cadena ligera (L-FR1) que comprende

una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 37,

una región de marco 2 de región variable de cadena ligera (L-FR2)

que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38,
una región de marco 3 de región variable de cadena ligera (L-FR3)
que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 o SEQ
ID NO: 40, y
una región de marco 4 de región variable de cadena ligera (L-FR4)
que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41 o SEQ
ID NO: 42.

8. Anticuerpo biespecífico según la Reivindicación 1, en el que la región variable de cadena pesada del anticuerpo anti-IGF1R comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 43 a 87 y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 88 a 132.
9. Anticuerpo biespecífico según la Reivindicación 1, en el que el fragmento de unión a antígeno del anticuerpo anti-IGF1R se selecciona del grupo que consiste en scFv, (scFv)₂, scFv-Fc, Fab, Fab' y F(ab')₂.
10. Anticuerpo biespecífico según la Reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti- α -Syn es un anticuerpo completo y el anticuerpo anti-IGF1R es un fragmento Fv.
11. Anticuerpo biespecífico según la Reivindicación 10, en el que el anticuerpo completo de anticuerpo anti- α -Syn está en forma de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
12. Anticuerpo biespecífico según la Reivindicación 10, en el que el anticuerpo biespecífico es una forma monovalente de anticuerpo biespecífico que incluye una molécula de anticuerpo anti-IGF1R unida a una CH3 de cadena pesada.
13. Anticuerpo biespecífico según la Reivindicación 1, en el que el anticuerpo

anti- α -Syn o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende,

una región variable de cadena pesada que incluye una CDR1 de cadena pesada (H-CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR2 de cadena pesada (H-CDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 136 ó 137 y una CDR3 de cadena pesada (H-CDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138; y

una región variable de cadena ligera que incluye una CDR1 de cadena ligera (H-CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139, una CDR2 de cadena ligera (H-CDR2) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140 y una CDR3 de cadena ligera (H-CDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141.

14. Composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de α -sinucleinopatía, que comprende un anticuerpo biespecífico según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13.
15. Composición farmacéutica según la Reivindicación 14, en el que la α -sinucleinopatía es enfermedad de Parkinson (PD), demencia por enfermedad de Parkinson (PDD), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), variante de cuerpos de Lewy de enfermedad de Alzheimer (LBV), enfermedad de Alzheimer y Parkinson combinada o atrofia multisistémica (MSA).