

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo que comprende al menos:

- (A) una primera región de unión al antígeno que se une específicamente a un receptor de clase Frizzled 4 (Fzd4) y comprende un primer dominio variable de la cadena pesada (VH1) y un primer dominio variable de la cadena liviana (VL1),
- (B) una segunda región de unión al antígeno que se une específicamente a la proteína relacionada con receptor de lipoproteínas de baja densidad 5 y/o 6 (LRP5 y/o LRP6) y comprende al menos un segundo dominio variable de la cadena pesada (VH2),

en donde:

(A) el VH1 comprende:

- (i) una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada 1 (CDRH1) que tiene una secuencia de aminoácidos que:
 - (i-1) tiene al menos 80 % de identidad con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121, o la secuencia de aminoácidos de CDRH1 contenida en SEQ ID NO: 181, definida opcionalmente de acuerdo con Kabat;
 - o
 - (i-2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121, o comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de CDRH1 contenida en SEQ ID NO: 181, definida opcionalmente de acuerdo con Kabat;
- (ii) una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada 2 (CDRH2) que tiene una secuencia de aminoácidos que:
 - (ii-1) tiene al menos 90 % de identidad con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, o la secuencia de aminoácidos de CDRH2 contenida en SEQ ID NO: 181, definida opcionalmente de acuerdo con Kabat;
 - o
 - (ii-2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141; o comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de CDRH2 contenida en SEQ ID NO: 181, definida opcionalmente por Kabat; y

- (iii) una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada 3 (CDRH3) que tiene una secuencia de aminoácidos que:
 - (iii-1) tiene al menos 90 % de identidad con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161, o la secuencia de aminoácidos de CDRH3 contenida en SEQ ID NO: 181, definida opcionalmente por Kabat; o
 - (iii-2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161, o comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de CDRH3 contenida en SEQ ID NO: 181, definida opcionalmente por Kabat; y

el VL1 comprende:

- (iv) una región determinante de la complementariedad de la cadena liviana 1 (CDRL1) que tiene una secuencia de aminoácidos que:
 - (iv-1) tiene al menos 90 % de identidad con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 221, o la secuencia de aminoácidos de CDRL1 contenida en SEQ ID NO: 281, definida opcionalmente por Kabat; o
 - (iv-2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 221, o comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de CDRL1 contenida en SEQ ID NO: 281, definida opcionalmente de acuerdo con Kabat;
- (v) una región determinante de la complementariedad de la cadena liviana 2 (CDRL2) que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en:
 - (v-1) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 241; o
 - (v-2) la secuencia de aminoácidos de CDRL2 contenida en SEQ ID NO: 281, definida opcionalmente de acuerdo con Kabat;

y
- (vi) una región determinante de la complementariedad de la cadena liviana 3 (CDRL3) que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en:
 - (vi-1) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 261; o
 - (vi-2) la secuencia de aminoácidos de CDRL3 contenida en SEQ ID NO: 281, definida opcionalmente de acuerdo con Kabat;

y

(B) el VH2 comprende:

- (i) una CDRH1 que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en:
 - (i-1) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 321; o
 - (i-2) la secuencia de aminoácidos de CDRH1 contenida en SEQ ID NO: 381, definida opcionalmente de acuerdo con IMGT o Kabat;
- (ii) una CDRH2 que tiene una secuencia de aminoácidos que:
 - (ii-1) tiene al menos 90 % de identidad con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 341, o la secuencia de aminoácidos de CDRH3 contenida en SEQ ID NO: 381, definida opcionalmente de acuerdo con IMGT o Kabat;
 - (ii-2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 341; o
 - (ii-3) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de CDRH2 contenida en SEQ ID NO: 381, definida opcionalmente de acuerdo con IMGT o Kabat; y
- (iii) una CDRH3 que tiene una secuencia de aminoácidos que:
 - (iii-1) tiene al menos 90 % de identidad con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 361, o la secuencia de aminoácidos de CDRH3 contenida en SEQ ID NO: 381, definida opcionalmente de acuerdo con IMGT o Kabat; o
 - (iii-2) comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con cualquiera de SEQ ID NO: 361 y 363-366, o comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de CDRH3 contenida en cualquiera de SEQ ID NO: 381 y 393-396, definida opcionalmente de acuerdo con IMGT o Kabat.

2. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el VH2 es, comprende o está incluido en un nanocuerpo.
3. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es un anticuerpo biespecífico o fragmento de anticuerpo.
4. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

(A) el VH1 comprende:

- (i) la CDRH1, la CDRH2 y la CDRH3 del VH1 que comprenden la secuencia de aminoácidos contenida en SEQ ID NO: 181, opcionalmente de acuerdo con Kabat; o
- (ii) una CDRH1, una CDRH2 y una CDRH3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 121, 141 y 161, respectivamente, y

el VL1 comprende:

- (i) la CDRL1, la CDRL2 y la CDRL3 del VL1 que comprenden la secuencia de aminoácidos contenida en SEQ ID NO: 281, opcionalmente de acuerdo con Kabat; o
- (ii) una CDRL1, una CDRL2 y una CDRL3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 221, 241 y 261, respectivamente; y

(B) el VH2 comprende:

- (i) la CDRH1, la CDRH2 y la CDRH3 del VH2 que comprenden la secuencia de aminoácidos contenida en cualquiera de SEQ ID NO: 381 y 393-396, opcionalmente de acuerdo con IMGT o Kabat; o
- (ii) una CDRH1, una CDRH2 y una CDRH3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 321, 341 y 361, respectivamente, SEQ ID NO: 321, 341 y 363, respectivamente, SEQ ID NO: 321, 341 y 364, respectivamente, SEQ ID NO: 321, 341 y 365, o SEQ ID NO: 321, 341 y 366, respectivamente.

5. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

- (A)
 - (i) el VH1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181; y/o
 - (ii) el VL1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 281; y/o
- (B) el VH2 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad con respecto a la secuencia de aminoácidos contenida en

cualquiera de SEQ ID NO: 381 y 393-396.

6. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

- (A) el VH1 comprende una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181; y/o el VL1 comprende una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 281; y/o
- (B) el VH2 comprende una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos contenida en cualquiera de SEQ ID NO: 381 y 393-396.

7. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde:

- (A) el VH1 comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181; y el VL1 comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 281; y
- (B) el VH2 comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en la secuencia de aminoácidos contenida en cualquiera de SEQ ID NO: 381 y 393-396.

8. Un anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

- (A) una primera región de unión al antígeno que se une específicamente a Fzd4 y comprende un VH1 y un VL1,
- (B) una segunda región de unión al antígeno que se une específicamente a LRP5 y/o LRP6 y comprende al menos un VH2,

en donde:

- (i) la CDRH1, la CDRH2 y la CDRH3 del VH1 son idénticas a las del dominio variable de la cadena pesada (VH) que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181;
- (ii) la CDRL1, la CDRL2 y la CDRL3 del VL1 son idénticas a las del dominio variable de la cadena liviana (VL) que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 281; y
- (iii) la CDRH1, la CDRH2 y la CDRH3 del VH2 son idénticas a las de VH que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 381.

9. El anticuerpo multiespecífico de acuerdo con la reivindicación 8, en donde:

- (i) el VH1 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181; y
- (ii) el VL1 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 281; y
- (iii) el VH2 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 381.

10. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende una región de fragmento cristizable (Fc), opcionalmente en donde la región Fc:

- (I) es de una IgG, una IgA, una IgE, una IgD, una IgM, opcionalmente de una IgG1, una IgG4, una IgG2 o una IgG3, además opcionalmente de ser humano, o una variante de esta;
- (II) comprende una o más sustituciones de aminoácido que reducen una función efectora de Fc, opcionalmente en donde la una o más sustituciones de aminoácido están en las posiciones seleccionadas del grupo que consiste en las posiciones 234, 235, 236, 237, 265, 297 y 329, de acuerdo con la numeración de EU;
- (III) comprende al menos las siguientes sustituciones de aminoácido de acuerdo con la numeración de EU:
 - (ii-1) L234A, L235A y P329G;
 - (ii-2) L234A y L235A;
 - (ii-3) I253A, H310A y H435Q; y/o
 - (ii-4) I253A, H310A y H435A,
 opcionalmente con respecto a una región Fc de IgG1 humana y/o a cualquiera de SEQ ID NO: 71-74 (que opcionalmente no incluyen K de extremo C); y/o
- (IV) comprende una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 71-74, 81-84, 86-89, 91-94, 96-99, 471-474, 476-479, 481-484 y 486-489 (que opcionalmente no incluyen K de extremo C) o que es al menos 80 % idéntica a esta.

11. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende:

- (a) un primer polipéptido que comprende dicho VH1; y
- (b) un segundo polipéptido que comprende

lo siguiente en el orden del extremo N al extremo C:

(b-1) dicho VH2;

(b-2) opcionalmente un ligador, que es opcionalmente un ligador peptídico, además opcionalmente un ligador flexible, opcionalmente en donde el ligador:

(i) comprende uno o más aminoácidos, opcionalmente uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce aminoácidos;

(ii) consiste en pequeños aminoácidos que consisten en G, S y/o A;

(iii) que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, G, GG, GGG, GS, SG, GGS, GSG, SGG, GSS, SGS y SSG; y/o

(iv) comprende o consiste en repeticiones múltiples de un aminoácido o péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, G, GG, GGG, GS, SG, GGS, GSG, SGG, GSS, SGS y SSG; y

(b-3) dicho VL1.

12. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 11, en donde:

(a) el primer polipéptido;

(i) comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % de identidad con respecto a cualquiera de SEQ ID NO: 2, 7, 8, 9, 450, 451, 452 y 453 (opcionalmente sin K de extremo C);

y/o

(ii) comprende una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 2, 7, 8, 9, 450, 451, 452 y 453 (opcionalmente sin K de extremo C); y

(b) el segundo polipéptido:

(i) comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80

% de identidad con respecto a SEQ ID NO: 1; y/o

- (ii) comprende una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

13. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde:

- (a) el primer polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, 7, 450 o 451 (opcionalmente sin K de extremo C); y
- (b) el segundo polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

14. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-13, que comprende: dos de dichos primeros polipéptidos que forman un dímero entre sí a través de uno o más enlaces disulfuro; y dos de dichos segundos polipéptidos, en donde uno de los segundos polipéptidos interactúa con uno de los primeros polipéptidos a través de un enlace disulfuro y el otro de los segundos polipéptidos interactúa con el otro de los primeros polipéptidos a través de un enlace disulfuro.

15. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende:

- (A) dos o más regiones de unión a Fzd4, en donde al menos una de dichas regiones de unión a Fzd4 es, comprende o está incluida en dicha primera región de unión al antígeno; y/o
- (B) dos o más regiones de unión a LRP5 y/o LRP6, en donde al menos una de dichas regiones de unión a LRP5 y/o LRP6 es, comprende o está incluida en dicha segunda región de unión al antígeno.

16. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 15, en donde:

- (I) la relación de la cantidad de dichas una o más regiones de unión a Fzd4 y la cantidad de dichas una o más regiones de unión a LRP5 y/o LRP6 comprendidas en el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo se seleccionan del grupo que consiste en 2:1, 1:2, 2:2, 3:1, 1:3, 3:2, 2:3, 3:3, 4:1, 1:4, 4:2, 2:4, 4:3, 3:4 y 4:4;
- (II) la cantidad de dichas una o más regiones de unión a Fzd4 y la cantidad de dichas una o más regiones de unión a LRP5 y/o LRP6 comprendidas en el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo son: 2 y 1,

respectivamente; 1 y 2, respectivamente; 2 y 2, respectivamente; 3 y 1, respectivamente; 1 y 3, respectivamente; 3 y 2, respectivamente; 2 y 3, respectivamente; 3 y 3, respectivamente; 4 y 1, respectivamente; 1 y 4, respectivamente; 4 y 2, respectivamente; 2 y 4, respectivamente; 4 y 3, respectivamente; 3 y 4, respectivamente; o 4 y 4 respectivamente; y/o

(III) el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo comprende:

(a) dos regiones de unión a Fzd4 idénticas, cada una de las cuales es, comprende o está incluida en dicha primera región de unión al antígeno; y una región de unión a LRP5 y/o LRP6 que es, comprende o está incluida en dicha segunda región de unión al antígeno;

(b) dos regiones de unión a Fzd4, que son diferentes entre sí y (i) al menos una de las cuales es, comprende o está incluida o (ii) cada una de las cuales es, comprende o está incluida en dicha primera región de unión al antígeno; y una región de unión a LRP5 y/o LRP6 que es, comprende o está incluida en dicha segunda región de unión al antígeno;

(c) una región de unión a Fzd4 que es, comprende o está incluida en dicha primera región de unión al antígeno; y dos regiones de unión a LRP5 y/o LRP6 idénticas, cada una de las cuales es, comprende o está incluida en dicha segunda región de unión al antígeno;

(d) una región de unión a Fzd4 que es, comprende o está incluida en dicha primera región de unión al antígeno; y dos regiones de unión a LRP5 y/o LRP6, que son diferentes entre sí y (i) al menos una de las cuales es, comprende o está incluida o (ii) cada una de las cuales es, comprende o está incluida en dicha segunda región de unión al antígeno;

(e) dos regiones de unión a Fzd4 idénticas, cada una de las cuales es, comprende o está incluida en dicha primera región de unión al antígeno; y dos regiones de unión a LRP5 y/o LRP6 idénticas, cada una de las cuales es, comprende o está incluida en dicha segunda región de unión al antígeno;

(f) dos regiones de unión a Fzd4, que son diferentes entre sí y (i) al menos una de las cuales es, comprende o está incluida o (ii) cada una de las cuales es, comprende o está incluida en dicha primera región de unión al antígeno; y dos regiones de unión a LRP5 y/o LRP6 idénticas, cada una de las cuales es comprende o está incluida en dicha segunda región de unión al antígeno;

(g) dos regiones de unión a Fzd4 idénticas, cada una de las cuales es, comprende o está incluida en dicha primera región de unión al antígeno; y dos regiones de unión a LRP5 y/o LRP6, que son diferentes entre sí y (i) al menos una de las cuales es, comprende o está incluida o (ii) cada una de las cuales es, comprende o está incluida en dicha segunda región de unión al antígeno; y/o

(h) dos regiones de unión a Fzd4, que son distintas entre sí y (i) al menos una de las cuales es, comprende o está incluida o (ii) cada una de las cuales es, comprende o está incluida en dicha primera región de unión al antígeno; y dos regiones de unión a LRP5 y/o LRP6, que son distintas entre sí y (i) al menos una de las cuales es, comprende o está incluida o (ii) cada una de las cuales es, comprende o está incluida en dicha segunda región de unión al antígeno.

17. Un ácido nucleico o una combinación de ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, opcionalmente en donde los ácidos nucleicos son ADN, cADN, ARN, mARN, mARN modificado o un híbrido de ADN/ARN.

18. El ácido nucleico o una combinación de ácidos nucleicos de acuerdo con la reivindicación 17, que codifica el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-14 y comprende:

- (a) un primer ácido nucleico que codifica el primer polipéptido; y
- (b) un segundo ácido nucleico que codifica el segundo polipéptido.

19. Un vector o una combinación de vectores que comprende el ácido nucleico o la combinación de ácidos nucleicos de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, opcionalmente en donde:

- (i) los vectores comprenden uno o más promotores ligados operativamente a los ácidos nucleicos;
- (ii) los vectores son un vector de expresión; y/o
- (iii) los vectores comprenden un plásmido, un vector viral (opcionalmente viral adenoasociado, adenoviral, lentiviral o retroviral), un vector a base de lípido, un vector de ARN de autorreplicación, una partícula tipo virus, un vector a base de polímero y/o una nanopartícula, opcionalmente una nanopartícula a base de lípidos.

20. El vector o una combinación de vectores de acuerdo con la reivindicación 19, que codifica el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 11-14 y comprende:

- (a) un primer vector que comprende un primer ácido nucleico que codifica el primer polipéptido; y
- (b) un segundo vector que comprende un segundo ácido nucleico que codifica el segundo polipéptido.

21. Una célula huésped, que comprende:

- (A) el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16;
- (B) el ácido nucleico o la combinación de ácidos nucleicos de acuerdo con la reivindicación 17 o 18; y/o
- (C) el vector o la combinación de vectores de acuerdo con la reivindicación 19 o 20,

opcionalmente en donde la célula huésped es:

- (i) mamífero, opcionalmente ser humano, primate no humano, mono, conejo, roedor, hámster, rata o ratón; o
- (ii) no mamífero, opcionalmente de planta, bacteriana, fúngica, de levadura, protozoos o insectos,

y opcionalmente en donde la célula huésped es:

- (i) una célula de riñón embrionario humano (HEK), opcionalmente una célula HEK293, o una variante de esta, además opcionalmente una célula Expi293F™;
- (ii) una célula CHO (ovario de hámster chino);
- (iii) una célula inmunitaria o
- (iv) un hibridoma.

22. Una población de células, que comprende dos o más células huésped de acuerdo con la reivindicación 21.

23. Una composición farmacéutica, que comprende:

- (I)
 - (A) el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16;
 - (B) el ácido nucleico o la combinación de ácidos nucleicos de acuerdo con la reivindicación 17 o 18;
 - (C) el vector o la combinación de vectores de acuerdo con la reivindicación 19 o 20, y/o
 - (D) la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 21 o la población de células de acuerdo con la reivindicación 22; y
- (II) un portador y/o excipiente aceptable desde el punto de vista

farmacéutico.

24. Un método para tratar un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de:

- (A) el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16;
- (B) el ácido nucleico o la combinación de ácidos nucleicos de acuerdo con la reivindicación 17 o 18;
- (C) el vector o la combinación de vectores de acuerdo con la reivindicación 19 o 20;
- (D) la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 21 o la población de células de acuerdo con la reivindicación 22; y/o
- (E) la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23,

opcionalmente en donde:

- (a) el sujeto es
 - (i) un mamífero, opcionalmente un ser humano, un primate no humano, un mono, un caballo, una vaca, oveja, una cabra, un cerdo, un perro, un gato, un conejo, un roedor, un hámster, una rata o un ratón; o
 - (ii) un vertebrado no mamífero, opcionalmente un ave, pez, un anfibio o un reptil;
- (b) el sujeto comprende o presenta riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o una afección; y/o
- (c) el método comprende además administrar al sujeto un agente adicional, opcionalmente un adyuvante o un agente terapéutico.

25. Un método para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o una afección en un sujeto que necesita dicho tratamiento, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de:

- (A) el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16;
- (B) el ácido nucleico o la combinación de ácidos nucleicos de acuerdo con la reivindicación 17 o 18;
- (C) el vector o la combinación de vectores de acuerdo con la reivindicación 19 o 20;
- (D) la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 19 o la población de células de acuerdo con la reivindicación 21; y/o
- (E) la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22,

opcionalmente en donde:

(a) el sujeto es

- (i) un mamífero, opcionalmente un ser humano, un primate no humano, un mono, un caballo, una vaca, oveja, una cabra, un cerdo, un perro, un gato, un conejo, un roedor, un hámster, una rata o un ratón; o
- (ii) un vertebrado no mamífero, opcionalmente un ave, pez, un anfibio o un reptil; y/o

(b) el método comprende además administrar al sujeto un agente adicional, opcionalmente un adyuvante o un agente terapéutico.

26. Un método para inducir, promover, estimular, potenciar y/o respaldar una señalización Wnt en una célula diana de un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de:

- (A) el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16;
- (B) el ácido nucleico o la combinación de ácidos nucleicos de acuerdo con la reivindicación 17 o 18;
- (C) el vector o la combinación de vectores de acuerdo con la reivindicación 19 o 20;
- (D) la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 21 o la población de células de acuerdo con la reivindicación 22; y/o
- (E) la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23,

opcionalmente en donde:

(a) el sujeto es

- (i) un mamífero, opcionalmente un ser humano, un primate no humano, un mono, un caballo, una vaca, oveja, una cabra, un cerdo, un perro, un gato, un conejo, un roedor, un hámster, una rata o un ratón; o
- (ii) un vertebrado no mamífero, opcionalmente un ave, pez, un anfibio o un reptil;

(b) el sujeto comprende o presenta riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o una afección; y/o

(c) el método comprende además administrar al sujeto un agente adicional, opcionalmente un adyuvante o un agente terapéutico,

y opcionalmente en donde:

- (i) la señalización Wnt es o comprende señalización Wnt/ β -catenina; y/o
- (ii) el método promueve, estimula, mejora y/o respalda el reclutamiento de

múltiples complejos receptores, en donde cada uno comprende (ii-1) Fzd4 y (ii-2) LRP5 o LRP6.

27. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde la enfermedad, el trastorno o la afección comprende uno o más de los siguientes:

- (a) una retinopatía, opcionalmente una enfermedad vascular retiniana (opcionalmente generada por la inhibición de desarrollo vascular o angiogénesis excesiva) y/u opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en vitreorretinopatía exudativa, vitreorretinopatía exudativa familiar (FEVR), retinopatía de premadurez, enfermedad de Norrie, retinopatía diabética (DR), edema macular diabético, isquemia macular diabética, degeneración macular relacionada con la edad (AMD) (que incluye AMD húmeda y AMD seca), retinopatía de premadurez (ROP), síndrome de osteoporosis con pseudoglioma (OPPG), oclusión de la vena retiniana y enfermedad de Coats;
- (b) un trastorno vascular, opcionalmente malformación vascular o deficiencia vascular, además opcionalmente asociada con neovascularización asociada con isquemia;
- (c) una enfermedad ósea o fractura, opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en osteoporosis (que incluye síndrome de osteoporosis con pseudoglioma (OPPG) y osteoporosis primaria juvenil), variabilidad de densidad mineral ósea y osteólisis asociada con cáncer;
- (d) una enfermedad de desgaste muscular, opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en sarcopenia, caquexia y distrofias musculares; y/o
- (e) una enfermedad neuronal o neurodegenerativa, opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en apoplejía, lesión cerebral traumática, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, enfermedad de cuerpo de Lewy, atrofia muscular espinal, enfermedad de las neuronas motoras, esclerosis múltiple, enfermedad de Batten y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

28. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24-27, en donde:

- (I) la administración se realiza:
 - (i) en uno o más de los ojos del sujeto, opcionalmente por vía intravítrea o por gotas oculares;

- (ii) con administración local, opcionalmente al ojo, oído, nariz (opcionalmente por vía intranasal), piel (opcionalmente por vía transdérmica o epicutánea), mucosa, piel o vagina, o mediante inhalación; o
 - (iii) administración parenteral, opcionalmente mediante inyección (opcionalmente por administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intratecal, intraarterial, intraarticular, intraósea o intraperitoneal) o mediante inhalación; o
 - (iv) administración entérica, opcionalmente por vía oral, sublingual, bucal o rectal; y/o
- (II) la administración que comprende administrar el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 a uno o más de los ojos del sujeto a alrededor de 0,1-100000 ng por ojo, alrededor de 1-100000 ng por ojo, alrededor de 1-10000 ng por ojo, alrededor de 10-10000 ng por ojo, alrededor de 1-100 ng por ojo, alrededor de 200-300 ng por ojo, alrededor de 300-400 ng por ojo, alrededor de 400-500 ng por ojo, alrededor de 500-600 ng por ojo, alrededor de 600-700 ng por ojo, alrededor de 700-800 ng por ojo, alrededor de 800-900 ng por ojo, alrededor de 900-1000 ng por ojo, alrededor de 1000-2000 ng por ojo, alrededor de 2000-3000 ng por ojo, alrededor de 3000-4000 ng por ojo, alrededor de 4000-5000 ng por ojo, alrededor de 5000-6000 ng por ojo, alrededor de 6000-7000 ng por ojo, alrededor de 7000-8000 ng por ojo, alrededor de 8000-9000 ng por ojo, alrededor de 9000-10000 ng por ojo, alrededor de 10000-20000 ng por ojo, alrededor de 20000-30000 ng por ojo, alrededor de 30000-40000 ng por ojo, alrededor de 40000-50000 ng por ojo, alrededor de 50000-60000 ng por ojo, alrededor de 60000-70000 ng por ojo, alrededor de 70000-80000 ng por ojo, alrededor de 80000-90000 ng por ojo o alrededor de 90000-100000 ng por ojo.
29. Un método para inducir, promover, estimular, potenciar y/o respaldar una señalización Wnt en un célula diana que comprende poner en contacto una célula diana con una cantidad eficaz de:
- (A) el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16;
 - (B) el ácido nucleico o la combinación de ácidos nucleicos de acuerdo con la reivindicación 17 o 18;
 - (C) el vector o la combinación de vectores de acuerdo con la reivindicación 19 o 20;

(D) la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 19 o la población de células de acuerdo con la reivindicación 21; y/o

(E) la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22,

opcionalmente en donde:

(I) poner en contacto sucede *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*,

(II) el método es para (i) preparar una célula y/o tejido para implantación, (ii) diferenciación de una célula madre y/o (iii) preparación de un organoide,

(III) el método es para la formación ósea, la formación vascular y/o la formación neuronal y/o diferenciación.

30. Un método para elaborar el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que comprende:

(a) cultivar células que comprenden el ácido nucleico o la combinación de ácidos nucleicos de acuerdo con la reivindicación 17 o 18 en una afección que permite la expresión de dicho anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo y

(b) recolectar y purificar el anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo del cultivo celular de (a).

31. Un método para elaborar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 21 o la población de dichas células de acuerdo con la reivindicación 22, que comprende introducir el ácido nucleico o la combinación de ácidos nucleicos de acuerdo con la reivindicación 17 o 18 y/o el vector o la combinación de vectores de acuerdo con la reivindicación 19 o 20 en una o más células, opcionalmente en donde la introducción ocurre *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

32. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, el ácido nucleico o la combinación de ácidos nucleicos de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, el vector o la combinación de vectores de acuerdo con la reivindicación 19 o 20, la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 20, o la población de células de acuerdo con la reivindicación 22 y/o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, para su uso en medicina.

33. El anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, el ácido nucleico o la combinación de ácidos nucleicos de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, el vector o la combinación de vectores de acuerdo con la reivindicación 19 o 20, la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 21, o la población de células de acuerdo con la reivindicación 22 y/o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, opcionalmente en donde la

enfermedad, trastorno o afección comprende uno o más de los siguientes:

- (a) una retinopatía, opcionalmente una enfermedad vascular retiniana (opcionalmente generada por la inhibición de desarrollo vascular o angiogénesis excesiva) y/u opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en vitreorretinopatía exudativa, vitreorretinopatía exudativa familiar (FEVR), retinopatía de premadurez, enfermedad de Norrie, retinopatía diabética (DR), edema macular diabético, isquemia macular diabética, degeneración macular relacionada con la edad (AMD) (que incluye AMD húmeda y AMD seca), retinopatía de premadurez (ROP), síndrome de osteoporosis con pseudoglioma (OPPG), oclusión de la vena retiniana y enfermedad de Coats;
- (b) un trastorno vascular, opcionalmente malformación vascular o deficiencia vascular, además opcionalmente asociada con neovascularización asociada con isquemia;
- (c) una enfermedad ósea o fractura, opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en osteoporosis (que incluye síndrome de osteoporosis con pseudoglioma (OPPG) y osteoporosis primaria juvenil), variabilidad de densidad mineral ósea y osteólisis asociada con cáncer;
- (d) una enfermedad de desgaste muscular, opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en sarcopenia, caquexia y distrofias musculares; y/o
- (e) una enfermedad neuronal o neurodegenerativa, opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en apoplejía, lesión cerebral traumática, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, enfermedad de cuerpo de Lewy, atrofia muscular espinal, enfermedad de las neuronas motoras, esclerosis múltiple, enfermedad de Batten y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

34. Uso del anticuerpo multiespecífico o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, el ácido nucleico o la combinación de ácidos nucleicos de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, el vector o la combinación de vectores de acuerdo con la reivindicación 19 o 20, la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 21, o la población de células de acuerdo con la reivindicación 22 y/o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, opcionalmente en donde la enfermedad, trastorno o afección comprende uno o más de

los siguientes:

- (a) una retinopatía, opcionalmente una enfermedad vascular retiniana (opcionalmente generada por la inhibición de desarrollo vascular o angiogénesis excesiva) y/u opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en vitreorretinopatía exudativa, vitreorretinopatía exudativa familiar (FEVR), retinopatía de premadurez, enfermedad de Norrie, retinopatía diabética (DR), edema macular diabético, isquemia macular diabética, degeneración macular relacionada con la edad (AMD) (que incluye AMD húmeda y AMD seca), retinopatía de premadurez (ROP), síndrome de osteoporosis con pseudoglioma (OPPG), oclusión de la vena retiniana y enfermedad de Coats;
- (b) un trastorno vascular, opcionalmente malformación vascular o deficiencia vascular, además opcionalmente asociada con neovascularización asociada con isquemia;
- (c) una enfermedad ósea o fractura, opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en osteoporosis (que incluye síndrome de osteoporosis con pseudoglioma (OPPG) y osteoporosis primaria juvenil), variabilidad de densidad mineral ósea y osteólisis asociada con cáncer;
- (d) una enfermedad de desgaste muscular, opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en sarcopenia, caquexia y distrofias musculares; y/o
- (e) una enfermedad neuronal o neurodegenerativa, opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en apoplejía, lesión cerebral traumática, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, enfermedad de cuerpo de Lewy, atrofia muscular espinal, enfermedad de las neuronas motoras, esclerosis múltiple, enfermedad de Batten y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.