

REIVINDICACIONES

1 Un péptido que tiene afinidad por el receptor de transferrina humano (péptido de afinidad por el receptor de transferrina humano), el péptido que comprende una región variable de un anticuerpo de cadena pesada que tiene tres regiones que determinan la complementariedad, CDR1, CDR2 y CDR3, y que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes números (1) a 5 (5):

(1) un péptido en el cual la secuencia de aminoácidos de CDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 o SEQ ID NO:9, la secuencia de aminoácidos de CDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10 o SEQ ID NO:11 y la secuencia de aminoácidos de CDR3 es la 10 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12 o SEQ ID NO:13;

(2) un péptido en el cual la secuencia de aminoácidos de CDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:15, la secuencia de aminoácidos de CDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16 o SEQ ID NO:17 y la secuencia de aminoácidos de CDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18 o SEQ ID NO:19;

15 (3) un péptido en el cual la secuencia de aminoácidos de CDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20 o SEQ ID NO:21, la secuencia de aminoácidos de CDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22 o SEQ ID NO:23 y la secuencia de aminoácidos de CDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:25;

(4) un péptido en el cual la secuencia de aminoácidos de CDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26 o SEQ ID NO:27, la secuencia de aminoácidos de CDR2 es la 20 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28 o SEQ ID NO:29 y la secuencia de aminoácidos de CDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30 o SEQ ID NO:31; y

(5) un péptido en el cual la secuencia de aminoácidos de CDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20 o SEQ ID NO:21, la secuencia de aminoácidos de CDR2 es la 25 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:56 o SEQ ID NO:57 y la secuencia de aminoácidos de CDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:25.

2 Un péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano seleccionado del grupo que consiste en los siguientes números (1) a (6):

(1) un péptido que tiene la identidad de secuencia de aminoácidos del 80 % o superior a la 30 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3 y que tiene tres regiones que determinan la complementariedad, CDR1, CDR2 y CDR3, que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en (1) de la reivindicación 1;

(2) un péptido que tiene la identidad de secuencia de aminoácidos del 80 % o superior a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y que tiene tres regiones que determinan la 35 complementariedad, CDR1, CDR2 y CDR3, que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en (2) de conformidad con la reivindicación 1;

(1) un péptido que tiene la identidad de secuencia de aminoácidos del 80 % o superior a la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5 y que tiene tres regiones que determinan la complementariedad, CDR1, CDR2 y CDR3, que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en (3) de la reivindicación 1;

5 (4) un péptido que tiene la identidad de secuencia de aminoácidos del 80 % o superior a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6 y que tiene tres regiones que determinan la complementariedad, CDR1, CDR2 y CDR3, que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en (4) de conformidad con la reivindicación 1;

10 (5) un péptido que tiene la identidad de secuencia de aminoácidos del 80% o superior a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y que tiene tres regiones que determinan la complementariedad, CDR1, CDR2 y CDR3, que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en (3) de la reivindicación 1;

15 (6) un péptido que tiene la identidad de secuencia de aminoácidos del 80 % o superior a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:55 y que tiene tres regiones que determinan la complementariedad, CDR1, CDR2 y CDR3, que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en (5) de la reivindicación 1;

3 El péptido humano de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con la reivindicación 2, en donde la identidad de secuencia de aminoácidos es de 85 % o superior.

20 4 El péptido humano de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con la reivindicación 2, en donde la identidad de secuencia de aminoácidos es de 90 % o superior.

5 El péptido humano de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con la reivindicación 2, en donde la identidad de secuencia de aminoácidos es de 95 % o superior.

25 6 El péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con la reivindicación 1, en donde el péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano contiene la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los siguientes números (1) a (6):

30 (1) la secuencia de aminoácidos en la cual se sustituyen, eliminan o adicionan de 1 a 10 aminoácidos en relación con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, y la secuencia de aminoácidos de CDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 o SEQ ID NO:9, la secuencia de aminoácidos de CDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10 o SEQ ID NO:11 y la secuencia de aminoácidos de CDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12 o SEQ ID NO:13;

35 (2) la secuencia de aminoácidos en la cual se sustituyen, eliminan o adicionan de 1 a 10 aminoácidos en relación con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4, y la secuencia de aminoácidos de CDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:15, la secuencia de aminoácidos de CDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16 o SEQ ID

NO:17 y la secuencia de aminoácidos de CDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18 o SEQ ID NO:19;

(3) la secuencia de aminoácidos en la cual se sustituyen, eliminan o adicionan de 1 a 10 aminoácidos en relación con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y la secuencia de aminoácidos de CDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20 o SEQ ID NO:21, la secuencia de aminoácidos de CDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22 o SEQ ID NO:23 y la secuencia de aminoácidos de CDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:25;

(4) la secuencia de aminoácidos en la cual se sustituyen, eliminan o adicionan de 1 a 10 aminoácidos en relación con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, y la secuencia de aminoácidos de CDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26 o SEQ ID NO:27, la secuencia de aminoácidos de CDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28 o SEQ ID NO:29 y la secuencia de aminoácidos de CDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30 o SEQ ID NO:31;

(5) la secuencia de aminoácidos en la cual se sustituyen, eliminan o adicionan de 1 a 10 aminoácidos en relación con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7, y la secuencia de aminoácidos de CDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20 o SEQ ID NO:21, la secuencia de aminoácidos de CDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22 o SEQ ID NO:23 y la secuencia de aminoácidos de CDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:25; y

(6) la secuencia de aminoácidos en la cual se sustituyen, eliminan o adicionan de 1 a 10 aminoácidos en relación con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:55, y la secuencia de aminoácidos de CDR1 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20 o SEQ ID NO:21, la secuencia de aminoácidos de CDR2 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:55 o SEQ ID NO:56 y la secuencia de aminoácidos de CDR3 es la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24 o SEQ ID NO:25.

7 El péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con la reivindicación 5, en donde el número de aminoácidos sustituidos, eliminados o adicionados es de 1 a 5.

8 El péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con la reivindicación 5, en donde el número de aminoácidos sustituidos, eliminados o adicionados es de 1 a 3.

9 El péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano tiene afinidad tanto con la región extracelular del receptor de transferrina humano como por la región extracelular del receptor de transferrina de mono.

10 El péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con la

reivindicación 9, en donde una constante de disociación con la región extracelular del receptor de transferrina humano es de 5×10^{-9} a 1×10^{-7} .

11 El péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con la reivindicación 9, en donde una constante de disociación con la región extracelular del receptor de transferrina humano es de 8×10^{-9} a 2×10^{-8} .

12 El péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con la reivindicación 9, en donde cuando el valor de la constante de disociación con la región extracelular del receptor de transferrina humano se toma como 1, el valor de una constante de disociación con el receptor de transferrina de mono es de 0.5 a 2.5.

13 El péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con la reivindicación 9, en donde cuando el valor de la constante de disociación con la región extracelular del receptor de transferrina humano se toma como 1, el valor de una constante de disociación con el receptor de transferrina de mono es de 0.7 a 1.2.

14 Un péptido de región variable de anticuerpo de cadena pesada en el cual se enlaza una pluralidad del péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, el péptido de región variable de anticuerpo de cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en los siguientes números (1) a (3):

(1) un péptido de región variable de anticuerpo de cadena pesada en el cual 2 a 10 del péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con las reivindicaciones 1 a 13 están enlazados directamente o por medio de un enlazador;

(2) un péptido de región variable de anticuerpo de cadena pesada en el cual 2 a 3 del péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con las reivindicaciones 1 a 13 están enlazados directamente o por medio de un enlazador; y

(3) un péptido de región variable de anticuerpo de cadena pesada en el cual dos de los péptidos de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con las reivindicaciones 1 a 13 están enlazados directamente o por medio de un enlazador.

15 El péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con la reivindicación 14, en donde el enlazador para enlazar una pluralidad del péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano es un enlazador peptídico que consiste en 1 a 50 aminoácidos.

16 El péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con la reivindicación 14, en donde la secuencia de aminoácidos del enlazador peptídico para enlazar una pluralidad del péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano se selecciona del grupo que consiste en un solo aminoácido, la secuencia de aminoácidos Gly-Ser, la secuencia de aminoácidos Ser-Ser, la secuencia de aminoácidos Gly-Gly-Ser, la secuencia de aminoácidos Gly-Gly-Gly, y las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:59 y SEQ ID NO:69.

17 El péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con la

reivindicación 14, en donde la secuencia de aminoácidos del enlazador peptídico para enlazar los péptidos de región variable del anticuerpo de cadena pesada es la secuencia de aminoácidos en la cual 2 a 10 de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en un solo aminoácido, la secuencia de aminoácidos Gly-Ser, la secuencia de aminoácidos Ser-Ser, la
 5 secuencia de aminoácidos Gly-Gly-Ser, la secuencia de aminoácidos Gly-Gly-Gly, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:59, y SEQ ID NO:69, están enlazadas en tándem.

18 Un complejo péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano-fármaco, en donde el péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con cualquiera
 10 de las reivindicaciones 1 a 17 está enlazado a un fármaco.

19 El complejo de conformidad con la reivindicación 18, en donde el fármaco es cualquiera de una proteína diferente (A), un ácido nucleico o un compuesto de bajo peso molecular.

20 Una proteína de fusión que comprende:
 el péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con cualquiera
 15 de las reivindicaciones 1 a 17 y
 una proteína diferente (A).

21 La proteína de fusión de conformidad con la reivindicación 20, en donde el péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano está unido al C-terminal de la proteína diferente (A) directamente o por medio de un enlazador.

22 La proteína de fusión de conformidad con la reivindicación 20, en donde el péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano está unido al N-terminal de la proteína diferente (A) directamente o por medio de un enlazador.

23 La proteína de fusión de conformidad con la reivindicación 21 o 22, en donde el enlazador es un enlazador peptídico que consiste en 1 a 50 aminoácidos.

24 La proteína de fusión de conformidad con la reivindicación 23, en donde la secuencia de aminoácidos del enlazador peptídico se selecciona del grupo que consiste en un solo aminoácido, la secuencia de aminoácidos Gly-Ser, la secuencia de aminoácidos Ser-Ser, la secuencia de aminoácidos Gly-Gly-Ser, la secuencia de aminoácidos Gly-Gly-Gly, y las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ
 30 ID NO:59, y SEQ ID NO:69.

25 La proteína de fusión de conformidad con la reivindicación 23, en donde la secuencia de aminoácidos del enlazador peptídico es la secuencia de aminoácidos en la cual 2 a 10 de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en un solo aminoácido, la secuencia de aminoácidos Gly-Ser, la secuencia de aminoácidos Ser-Ser, la secuencia de
 35 aminoácidos Gly-Gly-Ser, la secuencia de aminoácidos Gly-Gly-Gly, cada una de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO:33, y SEQ ID NO:34, y las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:59 y SEQ ID NO:69, están enlazadas en tándem.

26 La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25, en donde la proteína diferente (A) es una proteína de origen humano.

27 La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, en donde la proteína diferente (A) es una citocina, un factor de crecimiento o un medicamento de anticuerpo.

28 La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, en donde la proteína diferente (A) se selecciona del grupo que consiste en un factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), un factor de crecimiento nervioso (NGF), una enzima lisosomal, un factor neurotrófico ciliar (CNTF), un factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF), una neurotrofina 3, una neurotrofina 4/5, una neurotrofina 6, una neuregulina 1, una eritropoyetina, una darbepoyetina, una activina, un factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), un factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2), un factor de crecimiento epidérmico (EGF), un factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un interferón α , un interferón β , un interferón γ , una interleucina 6, un factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), un factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), un receptor del factor de necrosis tumoral α (receptor TNF- α), un ligando PD-1, un PD-L1, un PD-L2, una enzima que tiene una actividad de degradación de beta-amiloide, un anticuerpo anti-beta-amiloide, un anticuerpo anti-BACE, un anticuerpo anti-EGFR, un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-L1, un anticuerpo anti-PD-L2, un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-TNF- α , y un anticuerpo anti-CTLA-4.

29 La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, en donde la proteína diferente (A) es una enzima lisosomal, y la enzima lisosomal se selecciona del grupo que consiste en α -L-iduronidasa, iduronato-2-sulfatasa, α -glucosidasa ácida, glucocerebrosidasa, β -galactosidasa, proteína activadora GM2, β -hexosaminidasa A, β -hexosaminidasa B, N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa, α -manosidasa, β -manosidasa, galactosilceramidasa, saposina C, alilsulfatasa A, α -L-fucosidasa, aspartilglucosaminidasa, α -N-acetilgalactosaminidasa, esfingomielinasa ácida, α -galactosidasa A, β -glucuronidasa, heparán-N-sulfatasa, α -N-acetilglucosaminidasa, acetil CoA α -glucosaminidasa N-acetiltransferasa, N-acetilglucosamina-6-sulfato sulfatasa, ceramidasa ácida, amilo-1,6-glucosidasa, sialidasa, palmitoil proteína tioesterasa-1, tripeptidil peptidasa-1, hialuronidasa-1, CLN1 y CLN2.

30 La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 29, en donde la albúmina sérica está unida a la proteína de fusión.

31 La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 29, en donde una región Fc de IgG humana o una parte de la misma está unida a la proteína de fusión.

32 Un ácido nucleico que codifica el péptido de afinidad con el receptor de transferrina humano de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

33 Un ácido nucleico que codifica la proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 31.

34 Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 32 o 33 incorporado al mismo.

5 35 Una célula transformada con el vector de expresión de conformidad con la reivindicación 34.

36 La célula de conformidad con la reivindicación 35, en donde la célula se deriva de un mamífero.

10

15

20

25

30

35