

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que lo necesita, que comprende un antagonista de FcRn que
5 comprende un dominio Fc modificado que comprende una combinación de los cuatro restos de aminoácidos siguientes:

una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 252,

un ácido aspártico (D) o un ácido glutámico (E) en la posición del aminoácido
256,

10 un triptófano (W) o una glutamina (Q) en la posición del aminoácido 307, y una fenilalanina (F) o una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 434; de acuerdo con la numeración Eu.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizado
15 porque el dominio Fc modificado comprende una combinación de restos de aminoácidos seleccionados a partir del grupo que consiste en:

a) una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 252, un ácido aspártico (D) en la posición del aminoácido 256, una glutamina (Q) en la posición del aminoácido 307 y una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 434;

20 b) una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 252, un ácido glutámico (E) en la posición del aminoácido 256, un triptófano (W) en la posición del aminoácido 307 y una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 434;

c) una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 252, un ácido glutámico (E) en la posición del aminoácido 256, una glutamina (Q) en la posición del aminoácido
25 307 y una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 434;

d) una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 252, un ácido aspártico (D) en la posición del aminoácido 256, una glutamina (Q) en la posición del aminoácido 307 y una fenilalanina (F) en la posición del aminoácido 434;

30 e) una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 252, un ácido aspártico (D) en la posición del aminoácido 256, un triptófano (W) en la posición del aminoácido 307 y una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 434; y

f) una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 252, un ácido aspártico (D) en la posición del aminoácido 256, un triptófano (W) en la posición del aminoácido 307 y una fenilalanina (F) en la posición del aminoácido 434.

5 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el dominio Fc modificado comprende una sustitución cuádruple de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en

M252Y/T256D/T307Q/N434Y,

M252Y/T256E/T307W/N434Y,

10 M252Y/T256E/T307Q/N434Y,

M252Y/T256D/T307Q/N434F,

M252Y/T256D/T307W/N434Y y

M252Y/T256D/T307W/N434F.

15 4. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que lo necesita, que comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado que comprende una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 252, un ácido aspártico (D) en la posición del aminoácido 256, una glutamina (Q) en la posición del aminoácido 307 y una tirosina (Y) en la posición del
20 aminoácido 434, de acuerdo con la numeración Eu.

5. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que lo necesita, que comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado que comprende una tirosina (Y) en la posición
25 del aminoácido 252, un ácido glutámico (E) en la posición del aminoácido 256, un triptófano (W) en la posición del aminoácido 307 y una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 434, de acuerdo con la numeración Eu.

6. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG
30 en un sujeto que lo necesita, que comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado que comprende una tirosina (Y) en la posición

del aminoácido 252, un ácido glutámico (E) en la posición del aminoácido 256, una glutamina (Q) en la posición del aminoácido 307 y una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 434, de acuerdo con la numeración Eu.

5 7. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que lo necesita, que comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado que comprende una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 252, un ácido aspártico (D) en la posición del aminoácido 256, una glutamina (Q) en la posición del aminoácido 307 y una fenilalanina (F) en la posición
10 del aminoácido 434, de acuerdo con la numeración Eu.

8. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que lo necesita, que comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado que comprende una tirosina (Y) en la posición
15 del aminoácido 252, un ácido aspártico (D) en la posición del aminoácido 256, un triptófano (W) en la posición del aminoácido 307 y una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 434, de acuerdo con la numeración Eu.

9. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que lo necesita, que comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado que comprende una combinación de los
20 siguientes restos de aminoácidos:

a) una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 252 y una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 434,

25 b) una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 252, un triptófano (W) en la posición del aminoácido 307 y una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 434,

c) una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 252, un ácido aspártico (D) en la posición del aminoácido 256 y una tirosina (Y) en la posición del aminoácido 434, o

30 d) un ácido aspártico (D) en la posición del aminoácido 256, un triptófano (W) en la posición del aminoácido 307 y una tirosina (Y) en la posición del aminoácido

434,

de acuerdo con la numeración Eu.

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en donde el
5 dominio Fc modificado comprende una combinación de sustituciones de aminoácidos seleccionadas a partir del grupo que consiste en

M252Y/N434Y,

M252Y/T307W/N434Y,

M252Y/T256D/N434Y y

10 T256D/307W/N434Y.

11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el trastorno mediado por IgG es una enfermedad autoinmune.

12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, en donde la enfermedad autoinmune se selecciona a partir del grupo que consiste en enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD), lupus eritematoso sistémico (SLE), miastenia grave, esclerosis sistémica (SSc)/esclerodermia, artritis
20 reumatoide, artritis psoriática, osteoartritis, diabetes, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergia, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP) e hidradenitis supurativa.

13. Una composición farmacéutica para mejorar la formación de imágenes
25 para diagnóstico en un sujeto que lo necesita, que comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado que comprende una combinación de sustituciones de aminoácidos seleccionadas a partir del grupo que consiste en

M252Y/T256D/T307Q/N434Y,

M252Y/T256E/T307W/N434Y,

30 M252Y/T256E/T307Q/N434Y,

M252Y/T256D/T307Q/N434F,

M252Y/T256D/T307W/N434Y,
M252Y/T256D/T307W/N434F,
M252Y/N434Y,
M252Y/T307W/N434Y,
5 M252Y/T256D/N434Y y
T256D/307W/N434Y,
de acuerdo con la numeración Eu.

14. Una composición farmacéutica para reducir la exposición de un tejido no
10 diana a un anticuerpo radiomarcado durante la formación de imágenes para
diagnóstico en un sujeto que lo necesita, que comprende un antagonista de FcRn
que comprende un dominio Fc modificado que comprende una combinación de
sustituciones de aminoácidos seleccionadas a partir del grupo que consiste en

M252Y/T256D/T307Q/N434Y,
15 M252Y/T256E/T307W/N434Y,
M252Y/T256E/T307Q/N434Y,
M252Y/T256D/T307Q/N434F,
M252Y/T256D/T307W/N434Y,
M252Y/T256D/T307W/N434F,
20 M252Y/N434Y,
M252Y/T307W/N434Y,
M252Y/T256D/N434Y y
T256D/307W/N434Y,
de acuerdo con la numeración Eu.

25 15. La composición farmacéutica según una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 14, en donde la composición farmacéutica comprende además
un portador farmacéuticamente aceptable.

30 16. Un kit para la formación de imágenes para diagnóstico en un sujeto que
lo necesita, que comprende

a. un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado que comprende una combinación de sustituciones de aminoácidos seleccionadas a partir del grupo que consiste en

M252Y/T256D/T307Q/N434Y,

5 M252Y/T256E/T307W/N434Y,

M252Y/T256E/T307Q/N434Y,

M252Y/T256D/T307Q/N434F,

M252Y/T256D/T307W/N434Y,

M252Y/T256D/T307W/N434F,

10 M252Y/N434Y,

M252Y/T307W/N434Y,

M252Y/T256D/N434Y, y

T256D/307W/N434Y, de acuerdo con la numeración Eu; y

b. un anticuerpo radiomarcado

15

17. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o el kit según la reivindicación 16, en donde el dominio Fc modificado es un dominio Fc modificado de IgG humana.

20

18. La composición farmacéutica o kit según la reivindicación 17, en donde el dominio Fc modificado es un dominio Fc modificado de IgG1 humana.

25

19. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 17 a 18 o el kit según una cualquiera de las reivindicaciones 16-18, en donde el dominio Fc modificado tiene una afinidad de unión a FcRn mejorada a pH ácido y a pH no ácido, en comparación con un dominio Fc de tipo silvestre, opcionalmente en donde el pH ácido es aproximadamente 6,0 y opcionalmente en donde el pH no ácido es aproximadamente 7,4.

30

20. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 17 a 19 o el kit según una cualquiera de las reivindicaciones

16-19, en donde el dominio Fc modificado es un dominio Fc modificado de IgG humana y tiene una afinidad de unión a FcRn mejorada a pH ácido y/o a pH no ácido, en comparación con un dominio Fc de IgG humana del mismo subtipo que comprende las sustituciones de aminoácidos M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F, 5 opcionalmente en donde el pH ácido es aproximadamente 6,0 y opcionalmente en donde el pH no ácido es aproximadamente 7,4.

21. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 17 a 20 o el kit según una cualquiera de las reivindicaciones 10 16-20, en donde el dominio Fc modificado tiene una afinidad de unión a FcγRIIIa reducida en comparación con un dominio Fc de tipo silvestre.

22. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 17 a 21 o el kit según una cualquiera de las reivindicaciones 15 16-21, en donde el antagonista de FcRn comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1, 2, 3 o 4 o una porción de la misma que se une a FcRn, con las sustituciones de aminoácidos.

23. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 17 a 21 o el kit según una cualquiera de las reivindicaciones 20 16-21, en donde el antagonista de FcRn es un polipéptido de unión que se une a una o varias dianas que no son FcRn.

24. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 17 a 23 o el kit según una cualquiera de las reivindicaciones 25 16-23, en donde el antagonista de FcRn es un anticuerpo o comprende un fragmento del mismo que se une a antígeno.

25. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 17 a 24 o el kit según una cualquiera de las reivindicaciones 30 16-24, en donde el antagonista de FcRn es un anticuerpo monoclonal.

26. La composición farmacéutica o kit según la reivindicación 25, en donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico, humanizado o humano.

5 27. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 17 a 23 o el kit según una cualquiera de las reivindicaciones 16-23, en donde el antagonista de FcRn es una proteína de fusión de Fc.

28. La composición farmacéutica o kit según la reivindicación 27, en donde la proteína de fusión de Fc es una inmunoadhesina.

10

29. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y 17 a 23 o el kit según una cualquiera de las reivindicaciones 16-23, en donde el antagonista de FcRn es un fragmento de Fc.