

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión caracterizada porque comprende o consiste en

- a. un resto de folistatina,
- b. un resto de anticuerpo, y opcionalmente
- c. un enlazador entre el resto de folistatina y el resto de anticuerpo.

2. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el resto de folistatina comprende o es una proteína natural, un fragmento funcional de la misma y/o una variante funcional de la misma.

3. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el resto de folistatina comprende o consiste en:

- a. SEQ ID NO: 1.
- b. SEQ ID NO: 2
- c. SEQ ID NO: 3
- d. SEQ ID NO: 4
- e. Cualquier proteína que comprenda residuos de aminoácidos comprendidos entre 289 y 314 residuos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 4; o
- f. una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 4.

4. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el resto de anticuerpo se une a la albúmina.

5. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el resto de anticuerpo es un resto de anticuerpo quimérico, humanizado o humano.

6. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el resto de anticuerpo es:

a) un resto de unión a antígeno seleccionado de Fab, Fab', o $F(ab')_2$ o

b) un resto de unión a antígeno seleccionado de Fab, Fab', o $F(ab')_2$ y que comprende además un dominio VH3 humano capaz de unirse a la proteína A

7. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el resto de anticuerpo comprende o consiste en:

a. una región variable de cadena ligera que comprende al menos una CDR seleccionada de: una CDR-L1 que comprende la SEQ ID NO: 13; una CDR-L2 que comprende la SEQ ID NO: 14 y/o una CDR-L3 que comprende la SEQ ID NO: 15; y una región variable de cadena pesada que comprende al menos una CDR seleccionada de una CDR-H1 que comprende la SEQ ID NO: 16; una CDR-H2 que comprende la SEQ ID NO: 17 y/o una CDR-H3 que comprende la SEQ ID NO: 18; o

b. una región variable de cadena pesada que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 5, o una secuencia que tiene al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad con la misma, y una región variable de cadena ligera que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 6, o una secuencia que tiene al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad con la misma.

8. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la proteína de fusión comprende un enlazador entre el resto de folistatina y el resto de anticuerpo y en donde el enlazador se selecciona del grupo que consiste en: SGGGGS (SEQ ID NO: 7), SGGGSSGGGGS (SEQ ID NO: 19), GGGGS (SEQ ID NO: 20) y GGGSGGGGS (SEQ ID NO: 21).

9. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque:

a) el resto de anticuerpo está conectado a la porción C-terminal del resto de folistatina, o

b) si está presente un enlazador, el resto de anticuerpo está conectado a la porción C-terminal del resto de folistatina por el enlazador.

10. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la proteína de fusión comprende o consiste en:

(a) i. un polipéptido FST315 definido por la SEQ ID NO: 1, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con el mismo;

ii. una cadena pesada Fab definida por la SEQ ID NO: 5, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma, conjugada con el terminal C del polipéptido FST315; y

iii. una cadena ligera Fab definida por la SEQ ID NO: 6, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma;

(b) i. un polipéptido FST288 definido por la SEQ ID NO: 2, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un

96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con el mismo;

ii. una cadena pesada Fab definida por la SEQ ID NO: 5, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma, conjugada con el terminal C del polipéptido FST288; y

iii. una cadena ligera Fab definida por la SEQ ID NO: 6, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma;

(c) i. un polipéptido FST315HBM definido por la SEQ ID NO: 3, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con el mismo;

ii. una cadena pesada Fab definida por la SEQ ID NO: 5, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma, conjugada con el terminal C del polipéptido FST315HBM; y

iii. una cadena ligera Fab definida por la SEQ ID NO: 6, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma;

(d) i. Un polipéptido FST288HBM definido por la SEQ ID NO: 4, o una secuencia que tenga al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con el mismo;

ii. una cadena pesada Fab definida por la SEQ ID NO: 5, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma, conjugada con el terminal C del polipéptido FST288HBM; y

iii. una cadena ligera Fab definida por la SEQ ID NO: 6, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma;

(e) i. un polipéptido FST315 definido por la SEQ ID NO: 1, o una secuencia que tenga al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con el mismo;

ii. un enlazador definido por la SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20 o SEQ ID NO: 21 conjugado con el C-terminal del polipéptido FST315;

iii. una cadena pesada Fab definida por la SEQ ID NO: 5, o una secuencia que tenga al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la misma, conjugada con el extremo libre del enlazador; y

iv. una cadena ligera Fab definida por la SEQ ID NO: 6, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma;

(f) i. un polipéptido FST288 definido por la SEQ ID NO: 2, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con el mismo;

ii. un enlazador definido por la SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20 o SEQ ID NO: 21 conjugado con el C-terminal del polipéptido FST288;

iii. una cadena pesada Fab definida por la SEQ ID NO: 5, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma, conjugada con el extremo libre del enlazador; y

iv. una cadena ligera Fab definida por la SEQ ID NO: 6, o una secuencia que tenga al menos 95 %, al menos 96 %, al

menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la misma;

(g) i. una variante polipeptídica FST315 definida por la SEQ ID NO: 3 (FST315HBM) o SEQ ID NO: 22, o una secuencia que tenga al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la misma;

ii. un enlazador definido por la SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20 o SEQ ID NO: 21 conjugado con el C-terminal de la variante polipeptídica FST315;

iii. una cadena pesada Fab definida por la SEQ ID NO: 5, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma, conjugada con el extremo libre del enlazador; y

iv. una cadena ligera Fab definida por la SEQ ID NO: 6, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma;

(h) i. una variante del polipéptido FST288 definida por la SEQ ID NO: 4 (FST288HBM) o SEQ ID NO: 25, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma;

ii. un enlazador definido por la SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20 o SEQ ID NO: 21 conjugado con el C-terminal de la variante polipeptídica FST288;

iii. una cadena pesada Fab definida por la SEQ ID NO: 5, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma, conjugada con el extremo libre del enlazador; y

iv. una cadena ligera Fab definida por la SEQ ID NO: 6, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96

%, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma;

(i) SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34 o 35 o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma y una cadena ligera Fab definida por la SEQ ID NO: 6, o una secuencia que tenga al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia con la misma;

(j) SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34 o 35 y una cadena ligera Fab definida por la SEQ ID NO: 6; o

(k) una variante funcional o fragmento de cualquiera de (a) a (j).

11. Un polinucleótido aislado caracterizado porque codifica las proteínas de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

12. Un vector de clonación o expresión caracterizado porque comprende uno o más polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 11.

13. Una célula huésped caracterizada porque comprende:

a. uno o más polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 11 o

b. uno o más vectores de expresión de acuerdo con la reivindicación 12.

14. Un proceso para la producción de una proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque comprende cultivar la célula

huésped de acuerdo con la reivindicación 13 en condiciones adecuadas para producir la proteína de fusión y aislar la proteína de fusión.

15. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende la proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

16. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 caracterizada porque es para su uso en terapia.

Buenos Aires, junio de 2023

p.p. UCB BIOPHARMA SRL

