

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que lo necesite, en el que la composición farmacéutica comprende un antagonista FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en el que el dominio Fc modificado comprende una combinación de residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en:

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

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

c) una tirosina (Y) en la posición aminoácida 252, un ácido aspártico (D) en la posición aminoácida 256, una glutamina (Q) en la posición aminoácida 307, y una fenilalanina (F) en la posición aminoácida 434

d) una tirosina (Y) en la posición aminoácida 252, un ácido aspártico (D) en la posición aminoácida 256, un triptófano (W) en la posición aminoácida 307, y una tirosina (Y) en la posición aminoácida 434

e) una tirosina (Y) en la posición aminoácida 252, un ácido aspártico (D) en la posición aminoácida 256, un triptófano (W) en la posición aminoácida 307, y una fenilalanina (F) en la posición aminoácida 434;

f) una tirosina (Y) en la posición aminoácida 252, un ácido glutámico (E) en la posición aminoácida 256, un triptófano (W) en la posición aminoácida 307, y una fenilalanina (F) en la posición aminoácida 434; y

g) una tirosina (Y) en la posición aminoácida 252, un ácido glutámico (E) en la posición aminoácida 256, una glutamina (Q) en la posición aminoácida 307, y una fenilalanina (F) en la posición aminoácida 434,

según la numeración de la UE.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el dominio Fc modificado comprende una combinación de residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en :

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

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

c) una tirosina (Y) en la posición aminoácida 252, un ácido aspártico (D) en la posición aminoácida 256, una glutamina (Q) en la posición aminoácida 307, y una fenilalanina (F) en la posición aminoácida 434

d) una tirosina (Y) en la posición aminoácida 252, un ácido aspártico (D) en la posición aminoácida 256, un triptófano (W) en la posición aminoácida 307, y una tirosina (Y) en la posición aminoácida 434; y

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

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

M252Y/T256D/T307Q/N434Y,

M252Y/T256E/T307W/N434Y,

M252Y/T256D/T307Q/N434F,

M252Y/T256D/T307W/N434Y, y

M252Y/T256D/T307W/N434F.

4. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que lo necesite, en la que la composición farmacéutica comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en la que el dominio Fc modificado comprende una tirosina (Y) en la posición aminoácida 252, un ácido aspártico (D) en la posición aminoácida 256, una glutamina (Q) en la posición aminoácida 307, y una tirosina (Y) en la posición aminoácida 434, según la numeración Eu.

5. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que lo necesite, en la que la composición farmacéutica comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en la que el dominio Fc modificado comprende una tirosina (Y) en la posición aminoácida 252, un ácido glutámico (E) en la posición aminoácida

256, un triptófano (W) en la posición aminoácida 307, y una tirosina (Y) en la posición aminoácida 434, según la numeración Eu.

6. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que lo necesita, en la que la composición farmacéutica comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en el que todas las modificaciones relativas a un dominio Fc de tipo salvaje que juntas aumentan la afinidad de unión a FcRn del dominio Fc modificado consisten en una tirosina (Y) en la posición de aminoácido 252, un ácido glutámico (E) en la posición de aminoácido 256, una glutamina (Q) en la posición de aminoácido 307, y una tirosina (Y) en la posición de aminoácido 434, según la numeración Eu.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que todas las modificaciones relativas a un dominio Fc de tipo salvaje que juntas aumentan la afinidad de unión a FcRn del dominio Fc modificado consisten en M252Y/T256E/T307Q/N434Y.

8. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que lo necesite, en la que la composición farmacéutica comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en la que las únicas modificaciones del dominio Fc modificado en relación con un dominio Fc de tipo salvaje son una tirosina (Y) en la posición de aminoácido 252, un ácido glutámico (E) en la posición de aminoácido 256, una glutamina (Q) en la posición de aminoácido 307, y una tirosina (Y) en la posición de aminoácido 434, según la numeración Eu.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que las únicas modificaciones del dominio Fc modificado en relación con un dominio Fc de tipo salvaje consisten en M252Y/T256E/T307Q/N434Y.

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

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

12. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que lo necesite, en la que la composición farmacéutica comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en la que el dominio Fc modificado comprende una combinación de residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en:

a) una tirosina (Y) en la posición aminoácida 252, un triptófano (W) en la posición aminoácida 307, y una tirosina (Y) en la posición aminoácida 434,

b) una tirosina (Y) en la posición aminoácida 252, un ácido aspártico (D) en la posición aminoácida 256, y una tirosina (Y) en la posición aminoácida 434, y

c) un ácido aspártico (D) en la posición aminoácida 256, un triptófano (W) en la posición aminoácida 307, y una tirosina (Y) en la posición aminoácida 434,

según la numeración de la UE.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que el dominio Fc modificado comprende una combinación de sustituciones de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

M252Y/T307W/N434Y,

M252Y/T256D/N434Y, y

T256D/307W/N434Y.

14. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que la necesita, en la que la composición farmacéutica comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en la que todas las modificaciones relativas a un dominio Fc de tipo salvaje que juntas aumentan la afinidad de unión a FcRn del dominio Fc modificado consisten en una tirosina (Y) en la posición de aminoácido 252 y una tirosina (Y) en la posición de aminoácido 434, según la numeración Eu.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que todas las modificaciones relativas a un dominio Fc de tipo salvaje que juntas aumentan la afinidad de unión a FcRn del dominio Fc modificado consisten en M252Y/N434Y.
16. Una composición farmacéutica para tratar un trastorno mediado por IgG en un sujeto que lo necesite, en la que la composición farmacéutica comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en la que las únicas modificaciones del dominio Fc modificado en relación con un dominio Fc de tipo salvaje son una tirosina (Y) en la posición de aminoácido 252 y una tirosina (Y) en la posición de aminoácido 434, según la numeración Eu.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en la que las únicas modificaciones del dominio Fc modificado en relación con un dominio Fc de tipo salvaje son M252Y/N434Y.
18. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que el trastorno mediado por IgG es una enfermedad autoinmune.
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en la que la enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de injerto contra huésped (EICH), lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, esclerosis sistémica (SSc)/esclerodermia, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artrosis, diabetes, esclerosis múltiple, pénfigo vulgar, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergia, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) e hidradenitis supurativa.

20. Una composición farmacéutica para mejorar el diagnóstico por imagen en un sujeto que lo necesite, en la que la composición farmacéutica comprende un antagonista FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en la que el dominio Fc modificado comprende una combinación de sustituciones de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en

M252Y/T256D/T307Q/N434Y,

M252Y/T256E/T307W/N434Y,

M252Y/T256D/T307Q/N434F,

M252Y/T256D/T307W/N434Y,

M252Y/T256D/T307W/N434F

M252Y/T307W/N434Y,

M252Y/T256D/N434Y, y

T256D/307W/N434Y,

según la numeración de la UE.

21. Una composición farmacéutica para mejorar el diagnóstico por imagen en un sujeto que lo necesite, en la que la composición farmacéutica comprende un antagonista de FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en la que todas las modificaciones relativas a un dominio Fc de tipo salvaje que juntas aumentan la afinidad de unión a FcRn del dominio Fc modificado consisten

M252Y/T256E/T307Q/N434Y

M252Y/N434Y,

según la numeración de la UE.

22. Una composición farmacéutica para mejorar el diagnóstico por imagen en un sujeto que lo necesite, en la que la composición farmacéutica comprende un antagonista FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en la que las únicas modificaciones del dominio Fc modificado con respecto a un dominio Fc de tipo salvaje son

M252Y/T256E/T307Q/N434Y

M252Y/N434Y,

según la numeración de la UE.

23. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en la que al sujeto se le va a administrar un anticuerpo IgG radiomarcado.

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, en la que la composición farmacéutica se administra al sujeto después del anticuerpo radiomarcado.

25. Una composición farmacéutica para reducir la exposición de un tejido no diana a un anticuerpo radiomarcado durante la obtención de imágenes diagnósticas en un sujeto que lo necesite, en la que la composición farmacéutica comprende un antagonista FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en la que el dominio Fc modificado comprende una combinación de sustituciones de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

M252Y/T256D/T307Q/N434Y,

M252Y/T256E/T307W/N434Y,

M252Y/T256D/T307Q/N434F,

M252Y/T256D/T307W/N434Y,

M252Y/T256D/T307W/N434F,

M252Y/T307W/N434Y,

M252Y/T256D/N434Y, y

T256D/307W/N434Y,

según la numeración de la UE.

26. Una composición farmacéutica para reducir la exposición de un tejido no diana a un anticuerpo radiomarcado durante la obtención de imágenes diagnósticas en un sujeto que lo necesite, en la que la composición farmacéutica comprende un antagonista del FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en la que todas las modificaciones relativas a un dominio Fc de tipo silvestre que juntas aumentan la afinidad de unión al FcRn del dominio Fc modificado

M252Y/T256E/T307Q/N434Y

M252Y/N434Y,

según la numeración de la UE.

27. Una composición farmacéutica para reducir la exposición de un tejido no diana a un anticuerpo radiomarcado durante la obtención de imágenes diagnósticas en un sujeto que lo necesite, en la que la composición farmacéutica comprende un antagonista FcRn que comprende un dominio Fc modificado, y en la que las únicas modificaciones del dominio Fc modificado con respecto a un dominio Fc de tipo silvestre

M252Y/T256E/T307Q/N434Y

M252Y/N434Y,

según la numeración de la UE.

28. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en la que el dominio Fc modificado es un dominio Fc de IgG humana modificado.

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, en la que el dominio Fc modificado es un dominio Fc IgG1 humano modificado.

30. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en la que el dominio Fc modificado tiene una afinidad de unión a FcRn mejorada a un pH ácido y a un pH no ácido en comparación con un dominio Fc de tipo salvaje, opcionalmente en la que el pH ácido es de aproximadamente 6,0 y opcionalmente en la que el pH no ácido es de aproximadamente 7,4.

31. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en la que el dominio Fc modificado es un dominio Fc IgG humano modificado y tiene afinidad de unión a FcRn mejorada a un pH ácido y/o a un pH no ácido en comparación con un dominio Fc IgG humano del mismo subtipo que comprende sustituciones de aminoácidos M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F, opcionalmente en la que el pH ácido es aproximadamente 6,0 y opcionalmente en la que el pH no ácido es aproximadamente 7,4.

32. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en la que el dominio Fc modificado tiene una afinidad de unión Fc γ RIIIa reducida en comparación con un dominio Fc de tipo salvaje.

33. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en la que el antagonista de FcRn comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:1, 2, 3, o 4, o una porción de unión a FcRn de la misma, con las sustituciones de aminoácidos.
34. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en la que el antagonista de FcRn es un polipéptido de unión que se une a una o más dianas que no son FcRn.
35. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en la que el antagonista del FcRn es un anticuerpo o comprende un fragmento de unión a antígeno del mismo.
36. La composición farmacéutica de la reivindicación 35, en la que el antagonista del FcRn es un anticuerpo monoclonal.
37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, en la que el anticuerpo es un anticuerpo quimérico, humanizado o humano.
38. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en la que el antagonista FcRn es una proteína de fusión Fc.
39. La composición farmacéutica de la reivindicación 38, en la que la proteína de fusión Fc es una inmunoadhesina.

40. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en la que el antagonista FcRn es un fragmento Fc.

41. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en la que la composición farmacéutica comprende el antagonista del FcRn y un portador farmacéuticamente aceptable.