

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión que comprende una porción de dominio extracelular (ECD) de TACI y un dominio Fc de IgG híbrida,

en donde el dominio Fc de Ig comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en N434H, Y436L, L234F/L235E, M252Y/S254T/T256E, L234F/L235E/N434H, L234F/L235E/N434H, M252Y/S254T/T256E/N434H, L234F/L235E/M252Y/S254T/T256E, L234F/L235E/M252Y/S254T/T256E/N434H, y T307A/E380A/N434, y combinaciones de estas.

2. La proteína de fusión de la reivindicación 1, en donde la porción de ECD de TACI comprende una porción de TACI DR2.

3. La proteína de fusión de la reivindicación 2, en donde la porción de ECD de TACI comprende además una porción de TACI DR1.

4. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la porción de ECD de TACI comprende la secuencia de aminoácidos establecida en las sec. con núms. de ident.: 1 o 2.

5. La proteína de fusión de la reivindicación 4, en donde la porción ECD de TACI consiste en la secuencia de aminoácidos establecida en las sec. con núms. de ident.: 1 o 2.

6. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la porción de ECD de TACI comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en L82H, F78H/D80H/L82H, Y79H/D80H/L82H, D80H/L82H/L83H, Y79H/D80H/L83H, D80/L83H/I87H, y combinaciones de estas.

7. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dominio Fc de Ig mutante se deriva de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, o un dominio Fc híbrido de estos.

8. La proteína de fusión de la reivindicación 7, en donde el dominio Fc de Ig mutante comprende un dominio Fc de IgG1-IgG4 híbrida.

9. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dominio Fc de Ig mutante comprende una secuencia de aminoácidos al menos, 90 %, 95 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 16-24, y 72.

10. La proteína de fusión de la reivindicación 9, en donde el dominio Fc de Ig mutante comprende una secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 16-24, y 72.

11. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la porción de ECD de TACI se acopla al dominio Fc de Ig mutante mediante un enlazador polipeptídico.

12. La proteína de fusión de la reivindicación 11, en donde el enlazador polipeptídico comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las sec. con núms. de ident.: 3-15.

13. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 25-38, 46-48, 55, 56, y 67.

14. La proteína de fusión de la reivindicación 13, que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 25-38, 46-48, 55, 56, y 67.

15. La proteína de fusión de la reivindicación 14, que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en las sec. con núms. de ident.: 25 o 67.

16. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proteína de fusión exhibe una afinidad de unión (K_D) para FcRn a un pH 6,0 que es menor que 50 nM, menor que 20 nM, menor que 12 nM, menor que 6 nM, o menor que 4 nM.

17. La proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la proteína de fusión exhibe un aumento en la afinidad de unión (K_D) para FcRn mayor que 50 veces, mayor que 100 veces, o mayor que 200 veces a un pH 6,0 en relación con pH 7,4.

18. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

19. Un ácido nucleico que codifica la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

20. El ácido nucleico de la reivindicación 19 que codifica la proteína de fusión establecida en las sec. con núms. de ident.: 25 o 67.

21. El ácido nucleico de la reivindicación 20, que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en las sec. con núms. de ident.: 69 o 70.

22. El ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 19-21 que codifica una proteína de fusión optimizada por codones.

23. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 19-22.

24. El vector de expresión de la reivindicación 23, en donde el vector de expresión es un vector viral.

25. El vector de expresión de la reivindicación 24, en donde el vector viral es un vector AAV.

26. Una composición farmacéutica que comprende el vector de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 23-25 y un portador farmacéuticamente aceptable.

27. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 19-22.

28. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de una cualquiera de las reivindicaciones 23-25.

29. Un método para tratar una enfermedad en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 18.

30. Un método para tratar una enfermedad en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 26.

31. El método de la reivindicación 29 o 30, en donde la enfermedad es un trastorno autoinmunitario.

32. El método de la reivindicación 31, en donde el trastorno autoinmunitario se selecciona del grupo que consiste en rechazo agudo mediado por anticuerpos, rechazo crónico mediado por anticuerpos, síndrome de Sjogren primario, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome antifosfolípido (APS), APS catastrófico, artritis reumatoide refractaria, vasculitis autoinmunitaria, crioglobulinemia, autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), vasculitis IgA, vasculitis reumatoide, síndrome antisintetasa, nefropatía membranosa primaria, artritis idiopática juvenil (AIJ), esclerosis sistémica, síndrome de Guillain-Barré, proteinosis alveolar pulmonar autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria (AIHA), enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (HDFN), reacción transfusional hemolítica aguda, tratamiento preventivo con virus adeno-asociado (AAV), enfermedad ocular tiroidea (TED), enfermedad de Huntington, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), pénfigo vulgar (PV), penfigoide bulloso (BP), púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), miastenia gravis (MG), y trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD).

33. Un método para disminuir una respuesta inmunitaria en un paciente que lo necesita que comprende

administrar al paciente una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 18 o 26.

34. Un método para inhibir la actividad de una o más citocinas proinflamatorias en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 18 o 26.

35. El método de la reivindicación 34, en donde la una o más citocinas proinflamatorias comprenden BAFF y/o APRIL.

36. Un método para mejorar la eliminación de inmunoglobulinas IgG en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 18 o 26.

37. Un método para reducir los niveles de células B maduras, IgG, IgM, IgA, o una combinación de estas en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 18 o 26.

38. El método de la reivindicación 37, en donde la administración de la composición farmacéutica no disminuye significativamente los niveles de IgD o IgE.

39. Un kit para tratar una o más enfermedades en un paciente, el kit comprende: al menos una dosis de la

composición farmacéutica de la reivindicación 18 o 26 e instrucciones de uso.

40. Un enlazador polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 4, 5, y 6.