

SE REIVINDICA:

1. Un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a la proteína PcrV de *Pseudomonas aeruginosa* y exopolisacárido Psl, en donde el anticuerpo comprende una región Fc de IgG modificada, la región Fc de IgG modificada comprende sustituciones de aminoácidos en dos o más de las posiciones 432 a 437, enumeradas de acuerdo con el índice de numeración EU de Kabat, en relación con una región Fc de IgG silvestre; en donde
 - (i) las posiciones 432 y 437 están sustituidas cada una con cisteína;
 - (ii) la posición 433 es histidina o está sustituida por arginina, prolina, treonina, lisina, serina, alanina, metionina, o asparagina;
 - (iii) la posición 434 es asparagina o está sustituida por arginina, triptófano, histidina, fenilalanina, tirosina, serina, metionina o treonina;
 - (iv) la posición 435 es histidina; y
 - (v) la posición 436 es tirosina o fenilalanina o está sustituida por leucina, arginina, isoleucina, lisina, metionina, valina, histidina, serina, o treonina; yen donde el anticuerpo tiene una vida media aumentada en comparación con la vida media de un anticuerpo correspondiente que tiene la región Fc IgG silvestre.
2. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en donde la región Fc IgG modificada es una región Fc de IgG1 modificada.
3. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1 o 2, en donde la región Fc IgG modificada es una región Fc de IgG humana modificada.

4. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el anticuerpo biespecífico exhibe menos agregación en la solución que en el anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 19 y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 20.
5. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el anticuerpo biespecífico promueve la actividad de destrucción opsonofagocítica de *P. aeruginosa*, opcionalmente en donde el anticuerpo biespecífico media una actividad de destrucción opsonofagocítica *in vitro* similar de *P. aeruginosa* como un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 19 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 20.
6. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además una inserción de aminoácidos después de la posición 437, opcionalmente en donde la inserción de aminoácidos es ácido glutámico.
7. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la afinidad de unión del anticuerpo biespecífico para FcRn a pH 6,0 es mayor que la afinidad de unión para FcRn de un anticuerpo correspondiente que tiene la región Fc IgG1 humana silvestre a pH 6.
8. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la afinidad de unión del anticuerpo biespecífico para FcRn a pH 7,4 es mayor que la afinidad de unión para FcRn de un anticuerpo correspondiente que tiene la región Fc IgG1 humana silvestre a pH 7,4.

9. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la región Fc IgG1 humana modificada exhibe una dependencia aumentada del pH de la afinidad de unión para FcRn en comparación con un anticuerpo correspondiente que tiene la región Fc IgG1 humana silvestre.
10. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la región Fc IgG1 humana modificada tiene sustituciones de aminoácidos en tres de las posiciones 432, 433, 434, 435, 436, y 437.
11. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la región Fc IgG1 humana modificada tiene sustituciones de aminoácidos en cuatro de las posiciones 432, 433, 434, 435, 436, y 437.
12. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la región Fc IgG1 humana modificada tiene sustituciones de aminoácidos en cinco de las posiciones 432, 433, 434, 435, 436, y 437.
13. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la región Fc IgG1 humana modificada tiene sustituciones de aminoácidos en seis de las posiciones 432, 433, 434, 435, 436, y 437.
14. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la región Fc IgG1 humana modificada comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 44 o la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 33.
15. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el anticuerpo biespecífico no es un HexaBody.

16. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el anticuerpo biespecífico inhibe competitivamente la unión a PcrV de un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 13 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 14.
17. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el anticuerpo biespecífico se une al mismo epítipo de PcrV que un anticuerpo que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 13 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 14.
18. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el anticuerpo biespecífico comprende un dominio de unión al antígeno que se une a la proteína PcrV de *Pseudomonas aeruginosa* y comprende una VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 1, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 2, una VH-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 3, una VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 4, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 5, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 6.
19. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 18, en donde el dominio de unión al antígeno que se une a la proteína PcrV de *Pseudomonas aeruginosa* comprende

una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 13 y/o una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 14.

20. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 18 o la reivindicación 19, en donde el dominio de unión al antígeno que se une a la proteína PcrV de *Pseudomonas aeruginosa* comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera en polipéptidos separados.
21. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el anticuerpo biespecífico inhibe competitivamente la unión a Psl de un anticuerpo que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 15 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 16.
22. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde el anticuerpo biespecífico se une al mismo epítipo de Psl que un anticuerpo que comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 15 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 16.
23. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el anticuerpo comprende un dominio de unión al antígeno que se une al exopolisacárido Psl de *Pseudomonas aeruginosa* y comprende una región variable de cadena pesada VH-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 7, una VH-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 8, una VH-CDR3 que comprende la

- secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 9, una región variable de cadena ligera VL-CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 10, una VL-CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 11, y una VL-CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 12.
24. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 23, en donde el dominio de unión al antígeno que se une al exopolisacárido Psl de *Pseudomonas aeruginosa* comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 15 y/o una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 16.
25. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 23 o 24, en donde el dominio de unión al antígeno que se une al exopolisacárido Psl de *Pseudomonas aeruginosa* comprende una VH y una VL en el mismo polipéptido.
26. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en donde el dominio de unión al antígeno que se une al exopolisacárido Psl de *Pseudomonas aeruginosa* comprende un enlazador entre la VH y la VL, opcionalmente en donde el enlazador comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 18.
27. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 23-26, en donde el dominio de unión al antígeno que se une al exopolisacárido Psl de *Pseudomonas aeruginosa* comprende un scFv.

28. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 27, en donde el scFv comprende un enlazador, opcionalmente en donde el enlazador comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 18.
29. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 27 o la reivindicación 28, en donde el scFv está en la orientación VH-enlazador-VL.
30. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 27-29, en donde el scFv comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 17.
31. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 27-30, en donde el scFv está en la misma cadena polipeptídica que el VH del dominio de unión al antígeno que se une a la proteína PcrV de *Pseudomonas aeruginosa*.
32. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 27-31, en donde el scFv es C-terminal a la VH del dominio de unión al antígeno que se une a la proteína PcrV de *Pseudomonas aeruginosa*.
33. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde el anticuerpo biespecífico comprende (i) una cadena pesada de la fórmula VH-CH1-H1-L1-S-L2-H2-CH2-CH3, en donde VH es un dominio variable de cadena pesada de anti-PcrV de *Pseudomonas aeruginosa*; CH1 es un dominio 1 de región constante de cadena pesada; H1 es un primer fragmento de región bisagra de cadena pesada; L1 es un primer enlazador; S es una molécula scFv de anti-Psl de *Pseudomonas aeruginosa*; L2 es un segundo enlazador; H2 es un segundo fragmento de región bisagra de cadena pesada; CH2 es un dominio 2 de región constante de cadena pesada; y CH3 es un dominio 3 de región constante

de cadena pesada; y (ii) una cadena ligera de fórmula VL-CL, en donde VL es un dominio variable de cadena ligera de anti-PcrV de *Pseudomonas aeruginosa*, y CL es una región constante kappa de cadena ligera del anticuerpo o una región constante lambda de cadena ligera del anticuerpo.

34. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 33, en donde el CH1 comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 21.
35. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 33 o la reivindicación 34, en donde el H1 comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 22.
36. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-35, en donde el L1 comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 28.
37. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-36, en donde el L2 comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 28.
38. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-37, en donde el H2 comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23.
39. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-38, en donde el CH2-CH3 comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 30.
40. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-39, en donde el CL es una región constante kappa de cadena ligera del anticuerpo.
41. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 33-40, en donde el CL comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 24.

42. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41, que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 31 y/o una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 20.
43. Un polinucleótido aislado que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la cadena pesada del anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42.
44. El polinucleótido aislado de la reivindicación 43, que comprende además una molécula de ácido nucleico que codifica la cadena ligera del anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42.
45. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 43 o 44.
46. Una célula huésped que comprende (i) el polinucleótido de la reivindicación 43 o 44, o (ii) el vector de la reivindicación 45.
47. Un método para producir un anticuerpo biespecífico, el método comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 46, y opcionalmente aislar el anticuerpo biespecífico.
48. Un anticuerpo biespecífico producido por el método de la reivindicación 47.
49. Una composición que comprende el anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 o 48, y un portador farmacéuticamente aceptable.
50. Un método para tratar o prevenir una infección por *Pseudomonas* en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar el anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 o 48, o la composición de la reivindicación 49 al sujeto.

51. El método de la reivindicación 50, en donde la infección es una infección pulmonar, una infección del tracto respiratorio, neumonía, bacteriemia, una infección ósea, una infección articular, una infección de la piel, una infección por quemaduras, una infección de heridas, o cualquier combinación de estas.
52. Un método para tratar la bronquiectasia en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar el anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 o 48, o la composición de la reivindicación 49 al sujeto.
53. Un método para mejorar el volumen 1 espiratorio forzado en (FEV₁) prebroncodilatador en un sujeto con bronquiectasia, el método comprende administrar el anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 o 48, o la composición de la reivindicación 49 al sujeto.
54. Un método para reducir la carga de *Pseudomonas aeruginosa* en un sujeto con bronquiectasia, el método comprende administrar el anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 o 48, o la composición de la reivindicación 49 al sujeto.
55. Un método para reducir las exacerbaciones de bronquiectasias en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar el anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 o 48, o la composición de la reivindicación 49 al sujeto.
56. Un método para reducir la necesidad de antibióticos intravenosos en un sujeto con bronquiectasia, el método comprende administrar el anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 o 48, o la composición de la reivindicación 49 al sujeto.

57. Un método para estabilizar la función pulmonar en un sujeto con bronquiectasia, el método comprende administrar el anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 o 48, o la composición de la reivindicación 49 al sujeto.
58. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 52-57, en donde la bronquiectasia es bronquiectasia por fibrosis no quística.
59. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 50-58, que comprende además administrar un antibiótico.
60. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 50-59, en donde el sujeto está colonizado con *Pseudomonas aeruginosa*, opcionalmente en donde el tracto respiratorio del sujeto está colonizado con *Pseudomonas aeruginosa*.
61. Uso del anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 o 48, o la composición de la reivindicación 49 en la preparación de un medicamento para usar en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 50-60.
62. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 o 48, o la composición de la reivindicación 49 para usar en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 50-60.