

REIVINDICACIONES

1. Un dominio VHH que se une a IgE, que comprende una región determinante de la complementariedad 1 (CDR1), una región determinante de la complementariedad 2 (CDR2) y
5 una región determinante de la complementariedad 3 (CDR3) de un VHH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119.
2. El dominio VHH de la reivindicación 1, en donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3; la CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58; y la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63, bajo la
10 definición de AbM.
3. El dominio VHH de la reivindicación 1 o 2, en donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48, 4, 49, 50 o 102; y la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51, 5, 52, 53 o 103.
- 15 4. El dominio VHH de la reivindicación 3, en donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, la CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48, y la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51.
5. El dominio VHH de la reivindicación 3, en donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, la CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102, y la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103.
20
6. El dominio VHH de la reivindicación 1, en donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54; la CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59; y la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64, bajo la definición de Chothia.
- 25 7. El dominio VHH de la reivindicación 6, en donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54, la CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59, y la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71.
8. El dominio VHH de la reivindicación 1, en donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55; la CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60; y la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65, según la
30 definición de Kabat.

9. El dominio VHH de la reivindicación 8, en donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55, la CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, y la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72.
10. El dominio VHH de la reivindicación 1, en donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; la CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61; y la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66, bajo la definición de Contacto.
11. El dominio VHH de la reivindicación 10, en donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56, la CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69, y la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 73.
12. El dominio VHH de la reivindicación 1, en donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57; la CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; y la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67, bajo la definición de IMGT.
13. El dominio VHH de la reivindicación 12, en donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57, la CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 74.
14. Un dominio VHH que se une a IgE, que comprende un paratopo que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de los aminoácidos 26, 27, 32, 99, 100, 105, 106 y 110 de la SEQ ID NO: 42.
15. El dominio VHH de la reivindicación 14, caracterizado porque el paratopo comprende los aminoácidos 26, 27, 32, 99, 100, 105, 106 y 110 de la SEQ ID NO: 42.
16. El dominio VHH de la reivindicación 15, donde el paratopo comprende además los aminoácidos 29, 35, 52, 97, 98, 103, 107, 111 y 112 de la SEQ ID NO: 42.
17. Un dominio VHH que se une a IgE, que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115 y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 116.
18. El dominio VHH de la reivindicación 17, en donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 114.
19. El dominio VHH de la reivindicación 17 o 18, en donde la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118.
20. El dominio VHH de la reivindicación 17 o 18, en donde la CDR3 comprende la secuencia

de aminoácidos de SEQ ID NO: 117.

21. El dominio VHH de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, que comprende glutamato (E), aspartato (D), lisina (K) o arginina (R) en la posición 11 de acuerdo con la numeración de Kabat.

5 22. El dominio VHH de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que comprende glutamato (E), arginina (R) o aspartato (D) en la posición 112 de acuerdo con la numeración de Kabat.

23. El dominio VHH de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, que comprende leucina (L) en la posición 108 de acuerdo con la numeración de Kabat.

10 24. El dominio VHH de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el dominio VHH está humanizado.

25. El dominio VHH de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47.

15 26. El dominio VHH de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 2, 6-46 y 101.

27. El dominio VHH de la reivindicación 26, que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID NO: 2, 6-46 y 101.

20 28. El dominio VHH de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42.

29. El dominio VHH de la reivindicación 28, que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42.

25 30. El dominio VHH de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, caracterizado porque el dominio VHH se une a IgE humana, opcionalmente caracterizado porque la IgE humana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

31. El dominio VHH de la reivindicación 30, en donde el dominio VHH inhibe la unión de IgE a FcεRIA.

30 32. El dominio VHH de la reivindicación 30 o 31, en donde el dominio VHH no se une a un complejo de IgE humana y FcεRIA.

33. El dominio VHH de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde el dominio VHH no se une a IgE de mono cynomolgus.
34. El dominio VHH de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde el dominio VHH no se une a IgA, IgM o IgG2.
- 5 35. Un polipéptido que comprende un primer dominio VHH de cualquiera de las reivindicaciones 1-34.
36. El polipéptido de la reivindicación 35, que comprende un único dominio VHH.
37. El polipéptido de la reivindicación 35, que comprende, además, un segundo dominio VHH de cualquiera de las reivindicaciones 1-34.
- 10 38. El polipéptido de la reivindicación 37, que comprende, además, un tercer dominio VHH de cualquiera de las reivindicaciones 1-34.
39. El polipéptido de la reivindicación 37 o 38, donde cada dominio VHH comprende las mismas secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3.
40. El polipéptido de la reivindicación 39, en donde cada dominio VHH comprende la misma
15 secuencia VHH.
41. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 35-40, que comprende, además, una región Fc.
42. El polipéptido de la reivindicación 41, en donde la región Fc es una región Fc de IgG1 humana.
- 20 43. El polipéptido de la reivindicación 42, en donde la región Fc comprende una o más sustituciones seleccionadas de G236D, S267E y L328F, numeradas de acuerdo con el índice EU como en Kabat.
44. El polipéptido de la reivindicación 43, en donde la región Fc comprende las sustituciones S267E y L328F, numeradas de acuerdo con el índice EU como en Kabat.
- 25 45. El polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 41-44, caracterizado porque la región Fc comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, 75, 76, 80, 81 u 82.
46. El polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 35-45, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86, 85, 92, 93, 112 o 113.
47. El polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 35-36 y 41-45, que consiste en
30 la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86, 85, 92, 93, 112 o 113.
48. Una proteína que comprende dos o más polipéptidos de cualquiera de las

reivindicaciones 35-47 que forman un dímero en condiciones fisiológicas.

49. La proteína de la reivindicación 48, en donde el dímero es un homodímero.

50. La proteína de la reivindicación 49, que consiste en los dos polipéptidos.

51. El polipéptido o proteína de cualquiera de las reivindicaciones 35-50, en donde el
5 polipéptido o proteína reduce la producción de IgE en la sangre de un sujeto en mayor medida que un anticuerpo de isotipo.

52. El polipéptido o proteína de cualquiera de las reivindicaciones 35-51, en donde el polipéptido o proteína inhibe la desgranulación de mastocitos o basófilos en mayor medida que un anticuerpo de isotipo.

10 53. El polipéptido o proteína de cualquiera de las reivindicaciones 35-52, en donde el polipéptido o proteína inhibe la activación de mastocitos o basófilos en mayor medida que un anticuerpo de isotipo.

54. El polipéptido o proteína de cualquiera de las reivindicaciones 35-53, en donde el polipéptido o proteína no induce la activación de mastocitos o basófilos independiente de
15 antígeno.

55. El polipéptido o proteína de cualquiera de las reivindicaciones 35-54, en donde el polipéptido o proteína se une a IgE con una K_D inferior o igual a aproximadamente 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM o 1 nM, según se mide mediante ensayo de resonancia de plasmón superficial (SPR).

20 56. Un inmunoconjugado que comprende el polipéptido o proteína de cualquiera de las reivindicaciones 35-55 y un agente terapéutico.

57. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido o proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 35-55 o el inmunoconjugado de la reivindicación 56, y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 58. Un ácido nucleico aislado que codifica el VHH de cualquiera de las reivindicaciones 1-34 o el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 35-47 y 51-55.

59. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 58.

60. Una célula hospedadora que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 58 o el vector de la reivindicación 59.

30 61. Una célula hospedadora que expresa el polipéptido o proteína de cualquiera de las reivindicaciones 35-55.

62. Un método para producir el polipéptido o proteína de cualquiera de las reivindicaciones 35-55, que comprende incubar la célula hospedadora de la reivindicación 60 o 61 en condiciones para la expresión del polipéptido o proteína.

63. El método de la reivindicación 62, que comprende además aislar el polipéptido o proteína.

64. Un método para reducir los niveles de IgE en un sujeto, en donde el método comprende administrarle a un sujeto que lo necesite el polipéptido o proteína de cualquiera de las reivindicaciones 35-55, el inmunoconjugado de la reivindicación 56 o la composición farmacéutica de la reivindicación 57.

65. Un método para tratar una alergia, donde el método comprende administrarle a un sujeto que lo necesite el polipéptido o proteína de cualquiera de las reivindicaciones 35-55, el inmunoconjugado de la reivindicación 56 o la composición farmacéutica de la reivindicación 57.

66. El método de la reivindicación 65, en donde el sujeto tiene una alergia alimentaria, una alergia ambiental, una alergia a animales de compañía y/o una alergia al veneno.