

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este, que comprende una unidad de unión a Ang-2, una unidad de unión a IL-6R y una unidad de unión a VEGF; en donde la proteína de fusión es capaz de unirse sustancialmente a Ang-2, IL-6R y uno o más miembros de la familia de VEGF.
2. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 1; en donde la unidad de unión a Ang-2, la unidad de unión a IL-6R y la unidad de unión a VEGF están ligadas entre sí.
3. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la unidad de unión a Ang-2 comprende un anticuerpo o un polipéptido biológicamente activo que es capaz de unirse sustancialmente a Ang-2.
4. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la unidad de unión a IL-6R comprende un anticuerpo contra IL-6R.
5. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la unidad de unión a VEGF comprende una pluralidad de dominios similares a Ig de uno o más receptores de VEGF.
6. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el anticuerpo que es capaz de unirse sustancialmente a Ang-2 comprende un sdAb de Ang-2.
7. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el anticuerpo contra IL-6R comprende un sdAb de IL-6R.
8. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la unidad de unión a VEGF comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3 ligados entre sí.
9. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno

de este de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende: (a) un anticuerpo IL-6R que comprende una cadena pesada y una cadena liviana; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados entre sí en serie; y (c) un polipéptido de unión a Ang-2; en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligada a un extremo N de la cadena liviana o la cadena pesada del anticuerpo IL-6R; y el extremo C de la cadena pesada del anticuerpo IL-6R está ligado al extremo N del polipéptido de unión a Ang-2.

10. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende: (a) un anticuerpo IL-6R que comprende una cadena pesada y una cadena liviana; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie; y (c) un sdAb de Ang-2; en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligada a un extremo N de la cadena liviana o la cadena pesada del anticuerpo IL-6R; y el extremo C de la cadena pesada del anticuerpo IL-6R está ligado al extremo N del sdAb de Ang-2.
11. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende dos polipéptidos de fusión, cada uno de los cuales comprende: (a) un sdAb de IL-6R; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie; (c) un polipéptido de unión a Ang-2; y (d) un dominio Fc de IgG1; en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N del dominio Fc, el extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de IL-6R, y el extremo N del polipéptido de unión a Ang-2 está ligado al extremo C del dominio Fc.
12. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende dos polipéptidos de fusión, cada uno de los cuales comprende: (a) sdAb de IL-6R; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie; (c) un polipéptido de unión a Ang-2; y (d) un dominio Fc de IgG1; en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N del dominio Fc, el extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del polipéptido Ang-2, y el extremo N del sdAb de IL-6R está ligado al extremo C del dominio Fc.

13. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende dos polipéptidos de fusión, cada uno de los cuales comprende: (a) un sdAb de IL-6R; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie; (c) un sdAb de Ang-2; y (d) un dominio Fc de IgG1; en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N del dominio Fc, el extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de Ang-2, y el extremo N del sdAb de IL-6R está ligado al extremo C del dominio Fc.
14. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende dos polipéptidos de fusión, cada uno de los cuales comprende: (a) un sdAb de IL-6R; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie; (c) un sdAb de Ang-2; y (d) un dominio Fc de IgG1; en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N del dominio Fc, el extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de IL-6R, y el extremo N del sdAb de Ang-2 está ligado al extremo C del dominio Fc.
15. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende dos polipéptidos de fusión, cada uno de los cuales comprende: (a) un sdAb de IL-6R; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie; (c) un sdAb de Ang-2; y (d) un dominio Fc de IgG1; en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N del dominio Fc, el extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de IL-6R, y el extremo N del sdAb de Ang-2 está ligado al extremo C del dominio Fc.
16. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende polipéptidos que tienen un par de secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12 y 13, 14 y 15, 16 y 17, 18 y 19, 20 y 21, 22 y 23, 24 y 25, 26 y 27, 28 y 29, 38 y 39, y 40 y 41.
17. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 57-62.

18. La proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este es capaz de unirse a IL-6R, Ang-2 y al menos un miembro de la familia de VEGF con una constante de disociación de equilibrio (K_D) en el rango de alrededor de 1×10^{-6} M a alrededor de 1×10^{-12} M o de alrededor de 1×10^{-8} M a alrededor de 1×10^{-12} M.
19. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.
20. La molécula de ácido nucleico aislada de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicha molécula de ácido nucleico comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 78-134.
21. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19-20.
22. El vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende dicha molécula de ácido nucleico ligada operativamente a una secuencia de control de expresión.
23. Un sistema de huésped-vector que comprende el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 22 en una célula huésped.
24. Un método para producir una proteína de fusión de anticuerpos sustancialmente purificada, en donde el método comprende: (a) cultivar células del sistema huésped-vector de acuerdo con la reivindicación 23 en condiciones que permitan la producción de la proteína de fusión de anticuerpos; y (b) recuperar la proteína de fusión de anticuerpos para producir una proteína de fusión de anticuerpos recuperada; y (c) purificar dicha proteína de fusión de anticuerpos recuperada para producir la proteína de fusión de anticuerpos sustancialmente purificada.
25. Un método para tratar o controlar al menos una enfermedad, afección o trastorno, en un sujeto que lo necesita, que tiene una etiología en la angiogénesis aberrante o inflamación; en donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de una composición de una proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 25; en donde dicha enfermedad, afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en: edema macular resultante de diabetes, uveítis, oclusión de la vena central y de las ramas de la retina, neovascularización coroidea, degeneración macular neovascular relacionada con la edad, vasculopatía coroidea polipoidea, neovascularización coroidea miópica, fuga vascular, retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa, neovascularización corneal, inflamación corneal, neovascularización miópica y glaucoma neovascular.
27. El método de acuerdo con la reivindicación 26; en donde al sujeto se le administra una dosis de alrededor de 25-4000 microgramos de la proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este.
28. El método de acuerdo con la reivindicación 27; en donde la composición se administra al sujeto como gotas para los ojos, un tapón lagrimal, inyección intracameral, retrobulbar, subconjuntival, peribulbar, subtenoniana, juxtaescleral, transescleral, intravítrea, subretinal o supracoroidal.
29. El método de acuerdo con la reivindicación 27; en donde la composición se administra al sujeto durante un periodo de al menos un mes si se administra por vía intraocular.
30. El método de acuerdo con la reivindicación 27; en donde la composición se administra al sujeto a una frecuencia de un periodo de al menos una vez por mes si se administra por vía intraocular.
31. Un método para tratar o controlar al menos una enfermedad, afección o trastorno sistémico, en un sujeto que lo necesita, que tiene una etiología en la angiogénesis aberrante o inflamación; en donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de una composición de una proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.
32. El método de acuerdo con la reivindicación 32; en donde dicha enfermedad, afección o trastorno sistémico implica un crecimiento de tumor, metástasis de tumor, una combinación de crecimiento de tumor y metástasis, aterosclerosis y psoriasis.
33. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o control de al

menos una enfermedad, afección o trastorno, que tiene una etiología en la angiogénesis aberrante o inflamación; en donde dicha composición comprende una proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

34. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la enfermedad, afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en edema macular resultante de diabetes, uveítis, oclusión de la vena central y de las ramas de la retina, neovascularización coroidea, degeneración macular neovascular relacionada con la edad, vasculopatía coroidea polipoidea, neovascularización coroidea miópica, fuga vascular, retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa, neovascularización corneal, inflamación corneal, neovascularización miópica, glaucoma neovascular, crecimiento de tumor, metástasis de tumor, una combinación de crecimiento de tumor y metástasis, aterosclerosis y psoriasis.
35. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de fusión de anticuerpos o fragmento o dominio de unión a antígeno de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, y un portador farmacéuticamente aceptable.