

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 49835 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 38/40; C07K 14/79; C07K 14/705; A61K 39/00**
- (43) Date de publication : **31.10.2023**

-
- (21) N° Dépôt : **49835**
- (22) Date de Dépôt : **10.08.2018**
- (30) Données de Priorité : **10.08.2017 US 201762543658 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2018/046199 10.08.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Denali Therapeutics Inc., 161 Oyster Point Boulevard South San Francisco, California 94080 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **ZUCHERO, Joy Yu ; CHEN, Xiaocheng ; DENNIS, Mark S. ; KARIOLIS, Mihalis ; SILVERMAN, Adam P. ; SRIVASTAVA, Ankita ; WATTS, Ryan J. ; WELLS, Robert C.**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 18756531.2

-
- (54) Titre : **POLYPEPTIDES DE LIAISON AU RÉCEPTEUR DE TRANSFERRINE MODIFIÉS**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des polypeptides qui se lient à un récepteur de transferrine, des dimères Fc et des protéines de fusion comprenant de tels polypeptides, et des procédés d'utilisation des polypeptides pour cibler une composition sur une cellule exprimant un récepteur de transferrine.

Revendications

1. Polypeptide qui se lie spécifiquement à un récepteur de la transferrine, comprenant une séquence ayant au moins 85 %, 90 % ou 95 % d'identité de séquence avec la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 83, 84, 191, 43 et 82, dans lequel le polypeptide comprend Glu en position 153, Tyr ou Phe en position 157, Thr en position 159, Glu en position 160, Trp en position 161, Val, Ser ou Ala en position 162, Asn en position 163, Thr ou Ser en position 186, Glu en position 188, Glu en position 189 et Phe en position 194, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO:1.

2. Polypeptide selon la revendication 1, comprenant en outre :

(a) Trp en position 139, tel que numéroté en référence à SEQ ID NO : 1 ;

(b) Ala en position 7, Ala en position 8 et Trp en position 139, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1 ;

(c) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102 et Trp en position 139, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1 ;

(d) Ala en position 7, Ala en position 8, Trp en position 139, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1 ;

(e) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Trp en position 139, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1 ;

(f) Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1 ;

(g) Ala en position 7, Ala en position 8, Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1 ;

(h) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1;

(i) Ala en position 7, Ala en position 8, Ser en position 139, Ala en position 141, Val en position 180, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1 ; ou

(j) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Ser en position 139, Ala en position 141, Val en position 180, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1.

3. Polypeptide selon la revendication 1, comprenant :

A. une séquence ayant au moins 85 %, 90 % ou 95 % d'identité de séquence avec la séquence de SEQ ID NO : 83, dans laquelle le polypeptide comprend Glu en position 153, Tyr en position 157, Thr en position 159, Glu en position 160, Trp en position 161, Val en position 162, Asn en position 163, Thr en position 186, Glu en position 188, Glu en position 189 et Phe en position 194, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement comprenant en outre :

(a) Trp en position 139, tel que numéroté en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 133 ;

(b) Ala en position 7, Ala en position 8 et Trp en position 139, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 134 ;

(c) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102 et Trp en position 139, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 135 ;

(d) Ala en position 7, Ala en position 8, Trp en position 139, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés

en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 260 ;

(e) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Trp en position 139, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 261 ;

(f) Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 139 ;

(g) Ala en position 7, Ala en position 8, Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 140 ;

(h) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 141 ;

(i) Ala en position 7, Ala en position 8, Ser en position 139, Ala en position 141, Val en position 180, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans laquelle le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 263 ; ou

(j) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Ser en position 139, Ala en position 141, Val en position 180, Leu en position 201 et Ser en position 207, numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 264 ; ou

B. une séquence ayant au moins 85 %, 90 % ou 95 % d'identité de séquence avec la séquence de SEQ ID NO : 84, dans lequel le polypeptide comprend Glu en position 153, Tyr en position 157, Thr en position 159, Glu en position 160, Trp en position 161,

Ser en position 162, Asn en position 163, Ser en position 186, Glu en position 188, Glu en position 189 et Phe en position 194, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement comprenant en outre :

(a) Trp en position 139, tel que numéroté en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 145 ;

(b) Ala en position 7, Ala en position 8 et Trp en position 139, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 146 ;

(c) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102 et Trp en position 139, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 147 ;

(d) Ala en position 7, Ala en position 8, Trp en position 139, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 267 ;

(e) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Trp en position 139, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 268 ;

(f) Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 151 ;

(g) Ala en position 7, Ala en position 8, Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 152 ;

(h) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180,

tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 153 ;

(i) Ala en position 7, Ala en position 8, Ser en position 139, Ala en position 141, Val en position 180, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 270 ; ou

(j) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Ser en position 139, Ala en position 141, Val en position 180, Leu en position 201 et Ser en position 207, tel que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 271 ; ou

C. une séquence ayant au moins 85 %, 90 % ou 95 % d'identité de séquence avec la séquence de SEQ ID NO : 191, dans lequel le polypeptide comprend Glu en position 153, Phe en position 157, Thr en position 159, Glu en position 160, Trp en position 161, Ser en position 162, Asn en position 163, Ser en position 186, Glu en position 188, Glu en position 189 et Phe en position 194, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement comprenant en outre :

(a) Trp en position 139, tel que numéroté en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 232 ;

(b) Ala en position 7, Ala en position 8 et Trp en position 139, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 233 ;

(c) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102 et Trp en position 139, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 234 ;

(d) Ala en position 7, Ala en position 8, Trp en position 139, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés

en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 309 ;

(e) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Trp en position 139, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 310 ;

(f) Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 238 ;

(g) Ala en position 7, Ala en position 8, Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 239 ;

(h) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 240 ;

(i) Ala en position 7, Ala en position 8, Ser en position 139, Ala en position 141, Val en position 180, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 312 ; ou

(j) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Ser en position 139, Ala en position 141, Val en position 180, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 313 ; ou

D. une séquence ayant au moins 85 %, 90 % ou 95 % d'identité de séquence avec la séquence de SEQ ID NO : 43, dans lequel le polypeptide comprend Glu en position 153, Tyr en position 157, Thr en position 159, Glu en position 160, Trp en position 161,

Ser en position 162, Asn en position 163, Thr en position 186, Glu en position 188, Glu en position 189 et Phe en position 194, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement comprenant en outre :

(a) Trp en position 139, tel que numéroté en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 169 ;

(b) Ala en position 7, Ala en position 8 et Trp en position 139, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 170 ;

(c) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102 et Trp en position 139, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 171 ;

(d) Ala en position 7, Ala en position 8, Trp en position 139, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 281 ;

(e) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Trp en position 139, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 282 ;

(f) Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 175 ;

(g) Ala en position 7, Ala en position 8, Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 176 ;

(h) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180,

tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 177 ;

(i) Ala en position 7, Ala en position 8, Ser en position 139, Ala en position 141, Val en position 180, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 284 ; ou

(j) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Ser en position 139, Ala en position 141, Val en position 180, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 285 ; ou

E. une séquence ayant au moins 85 %, 90 % ou 95 % d'identité de séquence avec la séquence de SEQ ID NO : 82, dans lequel le polypeptide comprend Glu en position 153, Tyr en position 157, Thr en position 159, Glu en position 160, Trp en position 161, Ala en position 162, Asn en position 163, Thr en position 186, Glu en position 188, Glu en position 189 et Phe en position 194, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement comprenant en outre :

(a) Trp en position 139, tel que numéroté en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 121 ;

(b) Ala en position 7, Ala en position 8 et Trp en position 139, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 122 ;

(c) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102 et Trp en position 139, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 123 ;

(d) Ala en position 7, Ala en position 8, Trp en position 139, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés

en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 253 ;

(e) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Trp en position 139, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 254 ;

(f) Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 127 ;

(g) Ala en position 7, Ala en position 8, Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 128 ; ou

(h) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Ser en position 139, Ala en position 141 et Val en position 180, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 129 ; ou

(i) Ala en position 7, Ala en position 8, Ser en position 139, Ala en position 141, Val en position 180, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 256 ; ou

(j) Ala en position 7, Ala en position 8, Gly en position 102, Ser en position 139, Ala en position 141, Val en position 180, Leu en position 201 et Ser en position 207, tels que numérotés en référence à SEQ ID NO : 1, éventuellement dans lequel le polypeptide comprend la séquence de SEQ ID NO : 257.

4. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le polypeptide ne comprend pas les trois premiers acides aminés « PCP » à l'extrémité amino-terminale de la

séquence, comprenant éventuellement en outre une région variable de chaîne lourde d'anticorps.

5. Polypeptide qui se lie spécifiquement à un récepteur de la transferrine,

(a) comprenant la séquence de SEQ ID NO : 347 ; ou

(b) comprenant la séquence de SEQ ID NO : 348 ;

comprenant éventuellement en outre une région variable de chaîne lourde d'anticorps.

6. Polypeptide comprenant de l'extrémité N à C : une région variable de chaîne lourde d'anticorps, un domaine CH1, une région charnière et le polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

7. Dimère de polypeptide Fc, ou un fragment dimère de celui-ci, comprenant :

(a) un premier polypeptide Fc comprenant le polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ; et

(b) un second polypeptide Fc capable de se dimériser avec le premier polypeptide Fc de (a).

8. Dimère de polypeptide Fc selon la revendication 7, dans lequel :

(a) le dimère est monovalent pour la liaison de TfR ; et/ou

(b) le second polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 351 à 356.

9. Dimère de polypeptide Fc selon la revendication 7 ou 8 :

(a) dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 133, 134 et 260 ; et le second polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 354 à 356 ;

(b) dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 145, 146 et 267 ; et le second polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 354 à 356 ;

(c) dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 232, 233 et 309 ; et le second polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 354 à 356 ;

(d) dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 169, 170 et 281 ; et le second polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 354 à 356 ;

(e) dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 121, 122 et 253 ; et le second polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 354 à 356 ;

(f) dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 139, 140 et 263 ; et le second polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 351 à 353 ;

(g) dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 151, 152 et 270 ; et le second polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 351 à 353 ;

(h) dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NOS : 238, 239 et 312 ; et le second polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 351 à 353 ;

(i) dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 175, 176 et 284 ; et le second polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 351 à 353 ;

(j) dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 127, 128 et 256 ; et le

second polypeptide Fc comprend la séquence de l'une quelconque des SEQ ID NO : 351 à 353 ;

(k) dans lequel :

(i) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 134 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 355 ; ou

(ii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 134 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 356 ; ou

(iii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 260 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 355 ; ou

(iv) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 260 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 356 ; ou

(v) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 140 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 352 ; ou

(vi) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 140 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 353 ; ou

(vii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 263 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 352 ; ou

(viii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 263 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 353 ;

(l) dans lequel :

(i) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 146 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 355 ; ou

(ii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 146 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 356 ; ou

(iii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 267 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 355 ; ou

(iv) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 267 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 356 ; ou

(v) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 152 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 352 ; ou

(vi) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 152 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 353 ; ou

(vii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 270 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 352 ; ou

(viii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 270 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 353 ;

(m) dans lequel :

(i) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 233 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 355 ; ou

(ii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 233 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 356 ; ou

(iii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 309 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 355 ; ou

(iv) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 309 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 356 ; ou

(v) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 239 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 352 ; ou

(vi) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 239 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 353 ; ou

(vii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 312 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 352 ; ou

(viii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 312 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 353 ;

(n) dans lequel :

(i) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 170 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 355 ; ou

(ii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 170 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 356 ; ou

(iii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 281 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 355 ; ou

(iv) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 281 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 356 ; ou

(v) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 176 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 352 ; ou

(vi) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 176 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 353 ; ou

(vii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 284 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 352 ; ou

(viii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 284 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 353 ;

(o) dans lequel :

(i) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 122 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 355 ; ou

(ii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 122 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 356 ; ou

(iii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 253 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 355 ; ou

(iv) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 253 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 356 ; ou

(v) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 128 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 352 ; ou

(vi) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 128 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 353 ; ou

(vii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 256 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 352 ; ou

(viii) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 256 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 353 ;

(p) dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 347 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 350 ; ou

(q) dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 348 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 349.

10. Dimère de polypeptide Fc selon la revendication 7 ou 8, dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID

NO : 260, et éventuellement le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 356.

11. Dimère de polypeptide Fc selon la revendication 7 ou 8, dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 134, et éventuellement le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 355.

12. Dimère de polypeptide Fc selon la revendication 7 ou 8, dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 122, et éventuellement le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 355.

13. Dimère de polypeptide Fc selon la revendication 7 ou 8, dans lequel le premier polypeptide Fe comprend la séquence de SEQ ID NO : 253, et éventuellement le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 356.

14. Dimère de polypeptide Fc selon la revendication 7 ou 8, dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 146, et éventuellement le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 355.

15. Dimère de polypeptide Fc selon la revendication 7 ou 8, dans lequel le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 267, et éventuellement le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 356.

16. Dimère de polypeptide Fc selon la revendication 7, dans lequel le dimère est bivalent pour la liaison au Tfr ; éventuellement dans lequel :

(a) le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 347 ou 348 ;

(b) le premier polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 347 et le second polypeptide Fc comprend la séquence de SEQ ID NO : 348 ; et/ou

(c) les premier et second polypeptides Fc comprennent le même site de liaison TFR.

17. Protéine de fusion dimère de polypeptide Fc-Fab comprenant :

(a) une région variable d'anticorps qui est capable de se lier à un antigène, ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci ; et

(b) un dimère de polypeptide Fc selon l'une quelconque des revendications 7 à 16 ; éventuellement dans lequel :

(a) la région variable de l'anticorps fait partie d'un domaine Fab ; et/ou

(b) la région variable d'anticorps comprend deux régions variables de chaîne lourde d'anticorps et deux régions variables de chaîne légère d'anticorps, ou des fragments respectifs de celles-ci.

18. Polynucléotide comprenant une séquence d'acide nucléique codant pour le polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ; ou un vecteur ou une cellule hôte comprenant ledit polynucléotide.

19. Procédé de production d'un polypeptide qui se lie spécifiquement à un récepteur de la transferrine, comprenant la culture d'une cellule hôte dans des conditions dans lesquelles le polypeptide codé par le polynucléotide de la revendication 18 est exprimé.

20. Composition pharmaceutique comprenant : le polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, le dimère de polypeptide Fc selon l'une quelconque des revendications 7 à 16,

ou la protéine de fusion dimère de polypeptide Fc-Fab selon la revendication 17 ; et un support pharmaceutiquement acceptable.

21. Composition comprenant le polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, le dimère de polypeptide Fc selon l'une quelconque des revendications 7 à 16, ou la protéine de fusion dimère de polypeptide Fc-Fab selon la revendication 17, pour une utilisation dans un procédé de transcytose d'une composition à travers un endothélium, le procédé comprenant la mise en contact de l'endothélium avec ladite composition ; éventuellement dans lequel l'endothélium est la barrière hémato-encéphalique (BBB).