

LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-031220- -00010-0000

Fecha: 2014-09-15 16:53:04

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 54

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-ABBVIE, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS DE UNION A DLL4".-Clase
C07K 16/28.-Expediente número 12-031.220.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista del 06 de Mayo de 2014 y a mi memorial de plazo del 24 de Julio de 2014.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **5166**, en relación con las excepciones a la patentabilidad, la claridad del capítulo reivindicatorio y del capítulo descriptivo, la unidad de invención, y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

3.1. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Inicialmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplaza al actualmente presentado, esto con el fin de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado** me permito resaltar que este no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que dicho capítulo define las proteínas de unión que son objeto de la presente invención, las

cuales están plenamente soportadas en la descripción, tales modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva reivindicación 1.** Esta reivindicación está basada en las reivindicaciones 2, 4 y 6 actualmente presentadas y ha sido modificada con el fin de reclamar una proteína de unión que comprende un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a DLL4 humano, caracterizada por las secuencias de las seis regiones determinantes de complementariedad CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3. Ver soporte para esta reivindicación y sus modificaciones en el texto de la descripción como se detalla en la Tabla adjunta a este memorial.

- **Nuevas Reivindicaciones 2 a 5.** Estas reivindicaciones están basadas en las reivindicaciones 2, 4 y 6 actualmente presentadas, y ha sido modificada con el fin de restringir considerablemente la secuencia de los CDRs de la proteína de unión objeto de la presente solicitud. Ver soporte para estas reivindicaciones y sus modificaciones en el texto de la descripción como se detalla en la Tabla adjunta a este memorial.

- **Reivindicaciones 1 a 6.** Han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

- **Reivindicaciones 7 a 11 (Nuevas reivindicaciones 6 a 10).** Tienen como base las reivindicaciones 7 a 11 actualmente presentadas y sus dependencias han sido adaptadas a la nueva numeración.

- **Reivindicaciones 12 a 22.** Han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

- **Nueva reivindicaciones 11 a 13.** Estas reivindicaciones están basadas en las reivindicaciones 2, 4 y 6 actualmente presentadas. Las nuevas reivindicaciones 11 a 13 están dirigidas a la protección de las secuencias de los dominios variables de la proteína de unión al antígeno. Adicionalmente, Ver soporte para estas reivindicaciones y sus modificaciones en el texto de la descripción como se detalla en la Tabla adjunta a este memorial.

- **Nuevas Reivindicaciones 14 a 17.** Estas reivindicaciones están basadas en las reivindicaciones 2, 4 y 6 actualmente presentadas. Las nuevas reivindicaciones 14 a 17 del nuevo pliego reivindicatorio estas dirigidas a la protección de la proteína de unión al antígeno DLL4 caracterizadas por las secuencias de amino ácidos de los dominios variables de las cadena ligera y pesada. Ver soporte para estas reivindicaciones y sus modificaciones en el texto de la descripción como se detalla en la Tabla adjunta a este memorial.

- **Reivindicaciones 23 a 30 (Nuevas reivindicaciones 18 a 25).**
Tienen como base a las reivindicaciones 23 a 30 actualmente presentadas las cuales han sido adaptadas su dependencia a la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 31 a 44.** Han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 45 a 66 (Nuevas reivindicaciones 26 a 47).**
Tienen como base a las reivindicaciones 45 a 66 actualmente presentadas y ha sido adaptada su dependencia a la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 67 y 68.** Han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 69 a 75 (Nuevas reivindicaciones 48 a 54).**
Tienen como base las reivindicaciones 69 a 75 actualmente presentadas y ha sido modificada su dependencia de acuerdo con la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 76 a 186.** Han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.

En conexión con las modificaciones expuestas anteriormente, es oportuno resaltar que cada una cuenta con pleno soporte para esta reivindicación y sus modificaciones en el texto de la descripción como se detalla en la Tabla adjunta a este memorial.

De esta forma, el **capítulo reivindicatorio modificado** está constituido por **54 reivindicaciones** que se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de las proteínas de unión que son objeto de la presente solicitud, de acuerdo con las enseñanzas de la descripción.

3.2. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

1. "Las reivindicaciones 1 y 24 son redundante porque reclaman la misma materia y no son claras porque mencionan una proteína de la formula X1-X2-X3 que corresponde a una fórmula A-B-C-D en la que no se tiene certeza de la estructura. Se sugiere definirla a partir de la secuencia aminoácida, indicando el número de la misma (SEQ ID No)".

Teniendo en cuenta la anterior objeción, amablemente me permito aclarar que la nueva reivindicación 1 está dirigida a la protección de una proteína de unión que comprende un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a DLL4 humano, dicho dominio de unión a antígeno caracterizada por las secuencias de cada una de las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs): CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3.

Por otra parte, me permito destacar que la reivindicación 24 (nueva reivindicación 19) corresponde a una reivindicación dependiente de la nueva reivindicación 1 en donde se refiere al dominio constante de IgG1 humana.

En consecuencia, y en virtud de las modificaciones realizadas las reivindicaciones 1 y reivindicación 24 (Nueva reivindicación 19) son claras y no reclaman la misma materia.

2. "Las reivindicaciones 2, 4, 31, 95, 97 mencionan proteínas que comprenden un sin número de combinaciones de secuencias de aminoácidos, las cuales no tienen sustento en la descripción. Adicionalmente, dichas reivindicaciones se refieren a anticuerpos, por lo cual se sugiere modificar el encabezado de las reivindicaciones y definir los anticuerpos por sus características estructurales completas, es decir, indicar la secuencia aminoácida de las regiones variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDRs de las cadenas pesadas y ligeras".

Con referencia a lo anterior es oportuno aclarar que la materia reclamada actualmente no se refiere únicamente a anticuerpos, a lo largo de la memoria descriptiva se hace referencia al término "proteína de unión" los cuales incluyen como por ejemplo moléculas de inmunoglobulina, proteína de unión DVD, proteína de unión multivalente. Dichas estructuras alternas están incluidas en el término proteína de unión y son ampliamente conocidas en el campo técnico, en donde se espera proporcionar alternativas razonables de unión a DLL4 plenamente caracterizadas por cada una de las secuencias de sus CDRs

Por lo tanto, como se evidencia a lo largo de la memoria descriptiva y basándose en el nivel general de conocimiento de la persona normalmente versada en la materia, el objeto de la invención comprendido en el alcance del término "proteína de unión", como es empleado en el pliego reivindicatorio, no refleja únicamente anticuerpos.

Adicionalmente, en virtud de las modificaciones realizadas al nuevo pliego reivindicatorio, este se encuentra plenamente soportado en las divulgaciones de la memoria descriptiva.

De igual forma, se han modificado las reivindicaciones 1 – 5 con el fin de identificar plenamente el conjunto de seis CDRs (CDR -H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3) de la proteína de unión objeto de la presenta solicitud. Dichas secuencias se encuentra plenamente divulgados en las Tablas 4, 7 – 10, 14, 18 y 19 de la memoria descriptiva. En este sentido, la materia reclamada actualmente en el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra sustentada en la memoria descriptiva.

3. *"Las reivindicaciones 33-36 proteína capaz de bloquear la interacción de DLL4 con una proteína Notch que es un resultado a alcanzar y no definen a la proteína, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto".*

Además, *"en la reivindicación 37 una proteína capaz de modular una función biológica de DLL4 que es un resultado a alcanzar y no definen a la proteína, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto".*

De igual manera el señor Examinador manifiesta que *"En la reivindicación 38, una proteína capaz de neutralizar DLL4, que es un resultado a alcanzar y no definen a la proteína, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto".*

Asimismo, el señor examinador afirma que *"En la reivindicación 40, disminuye la habilidad de DLL4 de unirse a su receptor, que es un resultado a alcanzar y no definen a la proteína, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto".*

De igual forma establece que *"En la reivindicación 41, capaz de reducir angiogénesis normal. que es un resultado a alcanzar y no definen a la proteína, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se*

sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto".

Finalmente, afirma que *"Las reivindicaciones 42-44 la constante de disociación KD que es un resultado a alcanzar y no definen a la proteína, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto".*

Tomando en consideración las objeciones anteriores, me permito manifestar que tal y como se expresó en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 33 - 44 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

4. *"Las reivindicaciones 52 y 53 mencionan un conjugado el cual no está lo suficientemente sustentado en la descripción porque no se encuentra evidencia de experimentación del mismo".*

Con el fin de proporcionar claridad al capítulo reivindicatorio modificado, me permito aclarar que la memoria descriptiva en la página 45 presenta soporte para la divulgación de una realización preferida de la invención en donde, una proteína de unión a DLL4 aquí descrita está conjugada a un agente terapéutico o un agente citotóxico.

En conexión con lo anterior es claro que el conjugado de la proteína de unión objeto de la presente solicitud, se encuentra suficientemente sustentado en la memoria descriptiva. Adicionalmente, el experto en la técnica podría diseñar de forma rutinaria conjugados a partir de la secuencia de la proteína de unión descrita en la presente solicitud. Por lo tanto el conjugado de las reivindicaciones 52 y 53 (nuevas reivindicaciones 33 y 34) cuneta con pleno sustento en la descripción.

5. *"La reivindicación 54 se define un ácido nucleico porque codifica una proteína lo cual no es aceptable. Se sugiere definirlo a partir de la secuencia nucleótida e indicar el número de la misma (SEQ ID NO)".*

En vista de la objeción anterior, me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo con dicha objeción debido que la reivindicación 1 describe las secuencias de aminoácidos para cada uno de las seis CDRs de la proteína de unión objeto de la invención. Estas secuencias de aminoácidos cuentan con pleno sustento en la memoria descriptiva, por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia puede determinar fácilmente las secuencias de ácidos nucleicos correspondientes, ya que los nucleótidos o codones que codifican para cada

aminoácido durante la síntesis de proteínas son ampliamente conocidas en el campo técnico.

En consecuencia, el Solicitante no considera necesario proporcionar las secuencias de aminoácidos del ácido nucleico que codifica para la secuencia de aminoácidos reivindicadas.

6. *"Las reivindicaciones 67, 160 y 173 mencionan un método pero este no se define mediante características como alguna etapa o alguna condición específica en que debiera realizarse. Se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales".*

En conexión con la anterior objeción me permito aclarar que tal y como se expuso en el numeral 3.1. del presente memorial las reivindicaciones 67, 160 y 173 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.

7. *"Las reivindicaciones 77, 166 y 170 mencionan una composición farmacéutica caracterizada por comprender una proteína y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se sugiere definirla a partir de sus ingredientes y proporciones de los mismos".*

De acuerdo con la objeción anterior, es deseo del Solicitante eliminar las reivindicaciones 77, 166 y 170, tal y como se expuso en el numeral 3.1. del presente memorial.

8. Finalmente, el señor Examinador afirma que *"El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un número excesivo de reivindicaciones que además son redundantes"*.

Respecto a esta objeción, cabe notar que el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta con el presente memorial es completamente conciso porque contrario a lo que afirma el señor examinador de ninguna manera contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, por lo que muy respetuosamente me permito solicitar que dicha objeción sea retirada.

En vista de todo lo discutido anteriormente, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **CAPÍTULO DESCRIPTIVO.**

Por otro lado, el señor Examinador señala que La descripción no divulga la

invención de manera suficientemente completa para que el la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla porque no se encuentra divulgación suficiente para la producción de la proteína puesto que no se encuentra evidencia experimental en lo que respecta a los medios para obtener el gen e identificación de su origen, medios para obtener un vector de expresión, identificación y medios para obtener un huésped, método para introducir un gen en el huésped. No se encuentra divulgación para el ácido nucleico, no hay estructura nucleótida definida, solamente se indica que codifica una proteína. Tampoco se encuentra divulgación experimental para la obtención una composición farmacéutica y mucho menos para conjugados que comprendan proteínas de unión a DLL4.

Atendiendo la objeción anterior, me permito manifestar que de acuerdo con lo expuesto en los numerales 3.1 3.2 del presente memorial, la materia objeto de la presente solicitud reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con pleno sustento en la memoria descriptiva, de tal manera que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda llevarla a cabo o desarrollarla con el fin de obtener de manera experimental la proteína de unión de la presente invención.

Por lo tanto, dicho capítulo descriptivo supera completamente las objeciones presentadas a este respecto por el Señor Examinador y se ajusta totalmente a los requerimientos del Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS O SEGUNDOS USOS

En este sentido, el Señor Examinador establece que las reivindicaciones 78 – 171 no sería patentable dado que estarían haciendo referencia a usos de la materia reivindicada.

Tomando en consideración la anterior objeción, me permito aclarar que de acuerdo con las modificaciones expuestas en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 78 a 171 han sido eliminadas.

6. EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.

De otra parte, el Señor Examinador indica que el objeto de las reivindicaciones 61, 80 – 93, 169, 174 – 186 actualmente presentadas no es patentable dado que estarían haciendo referencia a células animales, vegetales, mamíferas, aviares o de insecto.

Sobre este particular me permito señalar que, las reivindicaciones 57 a 66 (Nuevas reivindicaciones 38 a 47) se refieren específicamente a una **célula huésped modificada**, como bien se detalló en el numeral 3.1. Por lo tanto dicho capítulo reivindicatorio no está de ninguna manera dirigido a materia no patentable. Adicionalmente las reivindicaciones 80 a 93, 169 y 174 a 186 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

En consecuencia, me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. UNIDAD DE INVENCION.

Adicionalmente, el Señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carecería de unidad de invención debido que en su opinión la presente solicitud se referiría a al menos 24 grupos de invenciones.

Al respecto me permito llamar la atención de ese Despacho sobre el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial, el cual centra su reclamación en proteínas de unión a DLL4 humano que comprenden polipéptidos que incluyen las secuencias de CDR derivadas de E9 y clones madurados de afinidad de las mismas o derivados de A10 y clones madurados de afinidad de los mismos. Las regiones variables y CDRs del anticuerpo monoclonal E9 y los derivados madurados de afinidad del mismo se listan en las Tablas 4, 8, 14, 18, y 19. Las regiones variables y las CDRs del anticuerpo monoclonal A10 y los derivados madurados de afinidad del mismo se listan en la Tabla 4, 9, y 10 (Pág. 110).

En conexión con lo anterior, la invención refiere a un único concepto común inventivo que se refiere a una proteína de unión a DLL4 que comprende de las secuencias de amino ácido de las CDRs de las regiones variables de cadena pesada (VH) y regiones variables (VL) de cadena ligera de los clones del anticuerpo anti-DLL4 E9.

Adicionalmente, es oportuno destacar que por ejemplo en la nueva reivindicación 2 está dirigida a un subconjunto de proteínas derivadas de E9 que comprenden un conjunto de CDRs, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 secuencias de SGQRLGDKYAS, EDSKRPS, y QAWDRDTGV. Por su parte, la reivindicación 5 reclama las proteínas que comparten un conjunto completo de CDR de cadena pesada y ligera (es decir, además de las secuencias de CDR de la cadena ligera mencionadas en la reivindicación 2, las proteínas de unión en la reivindicación 5

también comprenden el CDR-H1 de unión, CDR-H2, y CDR-H3 secuencias de SSSYYWG, DIYYTGSTYYNPSLKS y QALAMGGGSDK).

En consecuencia, el nuevo pliego capítulo reivindicatorio está dirigido a la protección de proteínas de unión a DLL4 caracterizada por un conjunto de CDRs que unifica la materia reclamada y que además no es divulgado en el arte previo.

Por consiguiente, el capítulo reivindicatorio modificado se encuentra cobijado bajo el mismo concepto inventivo y por lo tanto dicho capítulo cumple a cabalidad con lo exigido por el Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

8. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador considera que la presente solicitud carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO2008/076379 (D1)** y **GB 2449354 (D2)**.

A este respecto el Señor Examinador asegura que las proteínas de unión de la reivindicación 1 de la presente solicitud se considerarían obvias, debido a que la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría modificaciones aminoácidas a proteínas de unión a DLL4 del documento D2 en la obtención de proteínas divulgadas en el documento D1 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 1 y 24 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

Sobre este particular me permito señalar que los mencionados documentos no sugieren las secuencias particulares y específicas de las proteínas de unión de la invención, tal como son reclamadas dentro del capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial, especialmente porque D1 y D2 NO divulgan ni mucho menos sugieren proteínas de unión que contengan dominios variables de las secuencias reclamadas.

En primer lugar, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que como se explicó anteriormente la solicitud reclama anticuerpos anti DLL4 completamente humanos aislados del anticuerpo E9, completamente caracterizados por cada una de las secuencias de los 6 CDRs, los cuales demostraron sorprendentemente capacidad mejorada de unirse a DLL4, los cuales que no han sido divulgadas o sugeridas por la enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Es importante tener en cuenta que si bien el documento D1 da a conocer proteínas de unión a DLL4 es evidente que dicha anterioridad **NO** enseña y tampoco sugiere las proteínas de unión, tal y como se reclaman en el capítulo

reivindicatorio modificado, las cuales comprenden todas secuencias de aminoácidos específicas para cada una de los CDRs.

Por su parte el documento D2 enseña proteína de unión a DLL4 humano pero no brinda motivación para derivar de manera obvia las proteínas de unión tal y como se reclaman en el nuevo capítulo reivindicatorio.

En ese sentido, las proteínas de unión de la invención derivadas de E9 que son capaces de unirse a DDL4 están caracterizadas por el conjunto de seis secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3. Ni el documento D1 ni el documento D2, solos o en combinación, enseñan o sugieren todas y cada una de las secuencias de los CDRs tal y como son reclamadas en el nuevo pliego reivindicatorio.

Por lo tanto, es evidente que la persona del oficio normalmente versada en la materia no podría no tendría ninguna motivación a partir de las enseñanzas de los documentos citados como anterioridades, para derivar de manera obvia la proteína de unión de la invención, con la expectativa razonable de preparar construcciones funcionales con alta afinidad por DLL4.

Asimismo, las proteínas de la invención demostraron propiedades sorprendentes e inesperadas de unión a DLL4. Como se demuestra a lo largo de la memoria descriptiva, se evaluó la actividad funcional *in vivo* e *in vitro* las cuales no habrían podido ser derivadas de manera obvia a partir de las enseñanzas del estado de la técnica. Tan es así, que la memoria descriptiva presenta resultados en donde se evaluó de la cinética de unión y la inhibición tumoral para diversos clones de E9. No obstante, a pesar de la expectativa en la técnica que la eficacia de un anticuerpo dependerá en gran parte de la cinética de unión de un constructo dado, la eficacia *in vivo* demostró que la eficiencia del anticuerpo no se relaciona directamente con su cinética de unión.

De acuerdo con lo anterior, todos los anticuerpos derivados de E9 que se unen a DLL4 humano de manera sorprendente exhibieron afinidad de unión particularmente fuerte *in vitro*, pero no mostraron necesariamente una fuerte inhibición del crecimiento tumoral. Por ejemplo el anticuerpo E9-10C fue el inhibidor más fuerte del crecimiento tumoral mientras que exhibió la octava afinidad por DDL4. En contraste, el anticuerpo E9-12B exhibió la afinidad de unión más fuerte por DLL4, $KD = 0,02nM$), pero de manera sorprendente exhibió la octava inhibición más fuerte de crecimiento tumoral.

Es así, como las proteínas de unión de la presente invención presentan un efecto técnico sorprendente que no habría podido ser derivada de manera obvia a

partir de las enseñanzas de los documento citados por el señor examinador en su concepto técnico.

Por el contrario, el anticuerpo E9-12B exhibió la afinidad de unión más fuerte para DLL4 ($KD = 0,02 \text{ nM}$), pero sorprendentemente exhibió la octava más fuerte inhibición del crecimiento tumoral. 3-5 reivindicaciones modificadas están dirigidas a aquellos constructos que presentaban una mejora inesperada en la inhibición del crecimiento del tumor, y por lo tanto proporcionan una característica adicional de la invención.

Adicionalmente, las construcciones reclamadas exhibieron propiedades mejoras inesperadas *in vivo*, asociadas con la alta afinidad por DLL4, en donde el Solicitante demostró que no existe una necesaria relación entre la afinidad por DLL4 con la afinidad de unión, indicando además que aun asumiendo que para la persona versada en la materia sería obvio diseñar las proteínas de unión caracterizadas por las secuencias de cada una de sus CDRs, de ninguna manera sería obvio asumir que dichas proteínas presentarían una sorprendente afinidad por DLL4, conociendo dicha relación entre la afinidad de unión y la afinidad de unión.

Ante esta sorprendente imprevisibilidad, la persona del oficio versada en la materia no habría encontrado en los documentos D1 y D2 ninguna motivación para diseñar y probar las proteínas de unión a DLL4 reclamadas con la expectativa razonable de conseguir las propiedades funcionales sorprendentes demostradas por la proteína de la invención.

Adicionalmente, debe tenerse presente que dependiendo del objetivo y del uso previsto de una proteína de unión, puede desearse una cinética de unión diferente para cada objetivo o para ambos objetivos, y ninguno de los documentos citados brinda alguna orientación para considerar las CDRs o secuencias de dominio variable que, cuando se incorporan a una estructura de proteína de unión, presentan las propiedades de unión reclamadas.

Por lo tanto, **ninguno de los documentos citados podría llevar a que la persona versada en la materia inequívocamente obtuviera las proteínas de unión de la presente solicitud, las cuales comprenden las secuencias particulares en los CDRs, y que presentan unas propiedades funcionales específicas como bien se define dentro del capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial.**

Dentro de este marco de ideas, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones

de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D2 una proteína de unión como las consideradas en la presente invención, las cuales contienen específicamente las secuencias de los CDRs, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que dichas proteínas de unión poseerían propiedades de unión funcional específicas, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

9. Concesión de la patente en Estados Unidos

Finalmente y aparte de todo lo arriba mencionado, considero de gran importancia destacar que la solicitud de patente en cuestión fue aceptada por la Oficina de patentes de Estados Unidos y como consecuencia de ello se concedieron las patentes US 8.623.358 (Anexo iii).

Ante todo, es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido catalogada como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por los Examinadores de la Oficina de Patentes de Estados Unidos, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000.

10. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar las proteínas de unión de la invención, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que las proteínas de unión que son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

11. Anexo me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **223** a **239** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **54** reivindicaciones;
- (ii) Tabla "Soporte de las reivindicaciones en la descripción"; y
- (iii) Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente US 8.623.358 concedida el 07 de Enero de 2014.

12. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Los que se reivindica es:

1. Una proteína de unión que comprende un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a DLL4 humano, dicho dominio de unión a antígeno comprende un conjunto de seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs): CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, en donde las secuencias de aminoácidos son:

- a) SEQ ID NO:229 (CDR-L1), SEQ ID NO:230 (CDR-L2), SEQ ID NO:231 (CDR-L3), SEQ ID NO:117 (CDR-H1), SEQ ID NO:118 (CDR-H2), y SEQ ID NO:119 (CDR-H3);
- b) SEQ ID NO:233 (CDR-L1), SEQ ID NO:234 (CDR-L2), SEQ ID NO:234 (CDR-L3), SEQ ID NO:121 (CDR-H1), SEQ ID NO:122 (CDR-H2), y SEQ ID NO:123 (CDR-H3);
- c) SEQ ID NO:237 (CDR-L1), SEQ ID NO:238 (CDR-L2), SEQ ID NO:239 (CDR-L3), SEQ ID NO:125 (CDR-H1), SEQ ID NO:126 (CDR-H2), y SEQ ID NO:127 (CDR-H3);
- d) SEQ ID NO:241 (CDR-L1), SEQ ID NO:242 (CDR-L2), SEQ ID NO:243 (CDR-L3), SEQ ID NO:129 (CDR-H1), SEQ ID NO:130 (CDR-H2), y SEQ ID NO:131 (CDR-H3);
- e) SEQ ID NO:245 (CDR-L1), SEQ ID NO:246 (CDR-L2), SEQ ID NO:247 (CDR-L3), SEQ ID NO:133 (CDR-H1), SEQ ID NO:134 (CDR-H2), y SEQ ID NO:135 (CDR-H3);
- f) SEQ ID NO:249 (CDR-L1), SEQ ID NO:250 (CDR-L2), SEQ ID NO:251 (CDR-L3), SEQ ID NO:137 (CDR-H1), SEQ ID NO:138 (CDR-H2), y SEQ ID NO:139 (CDR-H3);
- g) SEQ ID NO:253 (CDR-L1), SEQ ID NO:254 (CDR-L2), SEQ ID NO:255 (CDR-L3), SEQ ID NO:141 (CDR-H1), SEQ ID NO:142 (CDR-H2), y SEQ ID NO:143 (CDR-H3);
- h) SEQ ID NO:257 (CDR-L1), SEQ ID NO:258 (CDR-L2), SEQ ID NO:259 (CDR-L3), SEQ ID NO:145 (CDR-H1), SEQ ID NO:146 (CDR-H2), y SEQ ID NO:147 (CDR-H3);
- i) SEQ ID NO:261 (CDR-L1), SEQ ID NO:262 (CDR-L2), SEQ ID NO:263 (CDR-L3), SEQ ID NO:149 (CDR-H1), SEQ ID NO:150 (CDR-H2), y SEQ ID NO:151 (CDR-H3);

- j) SEQ ID NO:265 (CDR-L1), SEQ ID NO:266 (CDR-L2), SEQ ID NO:267 (CDR-L3), SEQ ID NO:153 (CDR-H1), SEQ ID NO:154 (CDR-H2), y SEQ ID NO:155 (CDR-H3);
- k) SEQ ID NO:269 (CDR-L1), SEQ ID NO:270 (CDR-L2), SEQ ID NO:271 (CDR-L3), SEQ ID NO:157 (CDR-H1), SEQ ID NO:158 (CDR-H2), y SEQ ID NO:159 (CDR-H3);
- l) SEQ ID NO:217 (CDR-L1), SEQ ID NO:218 (CDR-L2), SEQ ID NO:219 (CDR-L3), SEQ ID NO:161 (CDR-H1), SEQ ID NO:162 (CDR-H2), y SEQ ID NO:163 (CDR-H3);
- m) SEQ ID NO:221 (CDR-L1), SEQ ID NO:222 (CDR-L2), SEQ ID NO:223 (CDR-L3), SEQ ID NO:165 (CDR-H1), SEQ ID NO:166 (CDR-H2), y SEQ ID NO:167 (CDR-H3);
- n) SEQ ID NO:225 (CDR-L1), SEQ ID NO:226 (CDR-L2), SEQ ID NO:227 (CDR-L3), SEQ ID NO:169 (CDR-H1), SEQ ID NO:170 (CDR-H2), y SEQ ID NO:171 (CDR-H3);
- o) SEQ ID NO:273 (CDR-L1), SEQ ID NO:274 (CDR-L2), SEQ ID NO:275 (CDR-L3), SEQ ID NO:173 (CDR-H1), SEQ ID NO:174 (CDR-H2), y SEQ ID NO:175 (CDR-H3);
- p) SEQ ID NO:277 (CDR-L1), SEQ ID NO:278 (CDR-L2), SEQ ID NO:279 (CDR-L3), SEQ ID NO:177 (CDR-H1), SEQ ID NO:178 (CDR-H2), y SEQ ID NO:179 (CDR-H3);
- q) SEQ ID NO:301 (CDR-L1), SEQ ID NO:302 (CDR-L2), SEQ ID NO:303 (CDR-L3), SEQ ID NO:181 (CDR-H1), SEQ ID NO:182 (CDR-H2), y SEQ ID NO:183 (CDR-H3);
- r) SEQ ID NO:293 (CDR-L1), SEQ ID NO:294 (CDR-L2), SEQ ID NO:295 (CDR-L3), SEQ ID NO:185 (CDR-H1), SEQ ID NO:186 (CDR-H2), y SEQ ID NO:187 (CDR-H3);
- s) SEQ ID NO:281 (CDR-L1), SEQ ID NO:282 (CDR-L2), SEQ ID NO:283 (CDR-L3), SEQ ID NO:189 (CDR-H1), SEQ ID NO:190 (CDR-H2), y SEQ ID NO:191 (CDR-H3);
- t) SEQ ID NO:289 (CDR-L1), SEQ ID NO:290 (CDR-L2), SEQ ID NO:291 (CDR-L3), SEQ ID NO:193 (CDR-H1), SEQ ID NO:194 (CDR-H2), y SEQ ID NO:195 (CDR-H3);
- u) SEQ ID NO:297 (CDR-L1), SEQ ID NO:298 (CDR-L2), SEQ ID NO:299 (CDR-L3), SEQ ID NO:197 (CDR-H1), SEQ ID NO:198 (CDR-H2), y SEQ ID NO:199 (CDR-H3);

- v) SEQ ID NO:285 (CDR-L1), SEQ ID NO:286 (CDR-L2), SEQ ID NO:287 (CDR-L3), SEQ ID NO:201 (CDR-H1), SEQ ID NO:202 (CDR-H2), y SEQ ID NO:203 (CDR-H3);
- w) SEQ ID NO:305 (CDR-L1), SEQ ID NO:306 (CDR-L2), SEQ ID NO:307 (CDR-L3), SEQ ID NO:205 (CDR-H1), SEQ ID NO:206 (CDR-H2), y SEQ ID NO:207 (CDR-H3);
- x) SEQ ID NO:309 (CDR-L1), SEQ ID NO:310 (CDR-L2), SEQ ID NO:311 (CDR-L3), SEQ ID NO:209 (CDR-H1), SEQ ID NO:210 (CDR-H2), y SEQ ID NO:211 (CDR-H3);
- y) SEQ ID NO:313 (CDR-L1), SEQ ID NO:314 (CDR-L2), SEQ ID NO:315 (CDR-L3), SEQ ID NO:213 (CDR-H1), SEQ ID NO:214 (CDR-H2), y SEQ ID NO:215 (CDR-H3);
- z) residuos 23-33 of SEQ ID NO:111 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:111 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:111 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:1 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:1 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:1 (CDR-H3);
- aa) residuos 23-33 of SEQ ID NO:335 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:335 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:335 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:334 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:334 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:334 (CDR-H3);
- bb) residuos 23-33 of SEQ ID NO:337 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:337 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:337 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:336 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:336 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:336 (CDR-H3);
- cc) residuos 23-33 of SEQ ID NO:339 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:339 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:339 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:338 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:338 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:338 (CDR-H3);
- dd) residuos 23-33 of SEQ ID NO:341 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:341 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:341 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:340 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:340 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:340 (CDR-H3);
- ee) residuos 23-33 of SEQ ID NO:343 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:343 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:343 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:342 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:342 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:342 (CDR-H3);

- ff) residuos 24-34 of SEQ ID NO:345 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:345 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:345 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:344 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:344 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:344 (CDR-H3);
- gg) residuos 23-33 of SEQ ID NO:347 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:347 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:347 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:346 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:346 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:346 (CDR-H3);
- hh) residuos 24-34 of SEQ ID NO:349 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:349 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:349 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:348 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:348 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:348 (CDR-H3);
- ii) residuos 24-34 of SEQ ID NO:351 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:351 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:351 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:350 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:350 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:350 (CDR-H3);
- jj) residuos 24-34 of SEQ ID NO:353 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:353 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:353 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:352 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:352 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:352 (CDR-H3);
- kk) residuos 24-34 of SEQ ID NO:355 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:355 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:355 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:354 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:354 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:354 (CDR-H3);
- o
- ll) residuos 23-33 of SEQ ID NO:361 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:361 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:361 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:360 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:360 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:360 (CDR-H3).

2. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las secuencias de aminoácidos de CDR son:

- a) SEQ ID NO:229 (CDR-L1), SEQ ID NO:230 (CDR-L2), SEQ ID NO:231 (CDR-L3), SEQ ID NO:117 (CDR-H1), SEQ ID NO:118 (CDR-H2), y SEQ ID NO:119 (CDR-H3);
- b) SEQ ID NO:233 (CDR-L1), SEQ ID NO:234 (CDR-L2), SEQ ID NO:234 (CDR-L3), SEQ ID NO:121 (CDR-H1), SEQ ID NO:122 (CDR-H2), y SEQ ID NO:123 (CDR-H3);
- c) SEQ ID NO:237 (CDR-L1), SEQ ID NO:238 (CDR-L2), SEQ ID NO:239 (CDR-L3), SEQ ID NO:125 (CDR-H1), SEQ ID NO:126 (CDR-H2), y SEQ ID NO:127 (CDR-H3);
- d) SEQ ID NO:241 (CDR-L1), SEQ ID NO:242 (CDR-L2), SEQ ID NO:243 (CDR-L3), SEQ ID NO:129 (CDR-H1), SEQ ID NO:130 (CDR-H2), y SEQ ID NO:131 (CDR-H3);
- e) SEQ ID NO:245 (CDR-L1), SEQ ID NO:246 (CDR-L2), SEQ ID NO:247 (CDR-L3), SEQ ID NO:133 (CDR-H1), SEQ ID NO:134 (CDR-H2), y SEQ ID NO:135 (CDR-H3);
- f) SEQ ID NO:249 (CDR-L1), SEQ ID NO:250 (CDR-L2), SEQ ID NO:251 (CDR-L3), SEQ ID NO:137 (CDR-H1), SEQ ID NO:138 (CDR-H2), y SEQ ID NO:139 (CDR-H3);
- g) SEQ ID NO:257 (CDR-L1), SEQ ID NO:258 (CDR-L2), SEQ ID NO:259 (CDR-L3), SEQ ID NO:145 (CDR-H1), SEQ ID NO:146 (CDR-H2), y SEQ ID NO:147 (CDR-H3);
- h) SEQ ID NO:261 (CDR-L1), SEQ ID NO:262 (CDR-L2), SEQ ID NO:263 (CDR-L3), SEQ ID NO:149 (CDR-H1), SEQ ID NO:150 (CDR-H2), y SEQ ID NO:151 (CDR-H3);
- i) SEQ ID NO:265 (CDR-L1), SEQ ID NO:266 (CDR-L2), SEQ ID NO:267 (CDR-L3), SEQ ID NO:153 (CDR-H1), SEQ ID NO:154 (CDR-H2), y SEQ ID NO:155 (CDR-H3);
- j) SEQ ID NO:269 (CDR-L1), SEQ ID NO:270 (CDR-L2), SEQ ID NO:271 (CDR-L3), SEQ ID NO:157 (CDR-H1), SEQ ID NO:158 (CDR-H2), y SEQ ID NO:159 (CDR-H3);
- k) residuos 23-33 of SEQ ID NO:111 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:111 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:111 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:1 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:1 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:1 (CDR-H3);
- l) residuos 23-33 of SEQ ID NO:335 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:335 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:335 (CDR-L3), residuos

- 31-37 of SEQ ID NO:334 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:334 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:334 (CDR-H3);
- m) residuos 23-33 of SEQ ID NO:337 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:337 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:337 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:336 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:336 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:336 (CDR-H3);
- n) residuos 23-33 of SEQ ID NO:339 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:339 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:339 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:338 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:338 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:338 (CDR-H3);
- o) residuos 23-33 of SEQ ID NO:341 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:341 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:341 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:340 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:340 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:340 (CDR-H3);
- p) residuos 23-33 of SEQ ID NO:343 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:343 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:343 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:342 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:342 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:342 (CDR-H3);
- q) residuos 24-34 of SEQ ID NO:345 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:345 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:345 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:344 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:344 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:344 (CDR-H3);
- r) residuos 23-33 of SEQ ID NO:347 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:347 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:347 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:346 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:346 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:346 (CDR-H3);
- s) residuos 24-34 of SEQ ID NO:349 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:349 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:349 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:348 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:348 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:348 (CDR-H3);
- t) residuos 24-34 of SEQ ID NO:351 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:351 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:351 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:350 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:350 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:350 (CDR-H3);
- u) residuos 24-34 of SEQ ID NO:353 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:353 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:353 (CDR-L3), residuos

- 31-37 of SEQ ID NO:352 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:352 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:352 (CDR-H3);
- v) residuos 24-34 of SEQ ID NO:355 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:355 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:355 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:354 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:354 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:354 (CDR-H3);
- o
- w) residuos 23-33 of SEQ ID NO:361 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:361 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:361 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:360 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:360 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:360 (CDR-H3).

3. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las secuencias de aminoácidos de las CDRs son:

- a) SEQ ID NO:269 (CDR-L1), SEQ ID NO:270 (CDR-L2), SEQ ID NO:271 (CDR-L3), SEQ ID NO:157 (CDR-H1), SEQ ID NO:158 (CDR-H2), y SEQ ID NO:159 (CDR-H3);
- b) SEQ ID NO:281 (CDR-L1), SEQ ID NO:282 (CDR-L2), SEQ ID NO:283 (CDR-L3), SEQ ID NO:189 (CDR-H1), SEQ ID NO:190 (CDR-H2), y SEQ ID NO:191 (CDR-H3);
- c) SEQ ID NO:273 (CDR-L1), SEQ ID NO:274 (CDR-L2), SEQ ID NO:275 (CDR-L3), SEQ ID NO:173 (CDR-H1), SEQ ID NO:174 (CDR-H2), y SEQ ID NO:175 (CDR-H3);
- d) SEQ ID NO:285 (CDR-L1), SEQ ID NO:286 (CDR-L2), SEQ ID NO:287 (CDR-L3), SEQ ID NO:201 (CDR-H1), SEQ ID NO:202 (CDR-H2), y SEQ ID NO:203 (CDR-H3);
- e) SEQ ID NO:249 (CDR-L1), SEQ ID NO:250 (CDR-L2), SEQ ID NO:251 (CDR-L3), SEQ ID NO:137 (CDR-H1), SEQ ID NO:138 (CDR-H2), y SEQ ID NO:139 (CDR-H3);
- f) SEQ ID NO:293 (CDR-L1), SEQ ID NO:294 (CDR-L2), SEQ ID NO:295 (CDR-L3), SEQ ID NO:185 (CDR-H1), SEQ ID NO:186 (CDR-H2), y SEQ ID NO:187 (CDR-H3);

o

g) SEQ ID NO:277 (CDR-L1), SEQ ID NO:278 (CDR-L2), SEQ ID NO:279 (CDR-L3), SEQ ID NO:177 (CDR-H1), SEQ ID NO:178 (CDR-H2), y SEQ ID NO:179 (CDR-H3).

4. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las secuencias de aminoácidos de las CDRs son:

a) SEQ ID NO:249 (CDR-L1), SEQ ID NO:250 (CDR-L2), SEQ ID NO:251 (CDR-L3), SEQ ID NO:137 (CDR-H1), SEQ ID NO:138 (CDR-H2), y SEQ ID NO:139 (CDR-H3);

o

b) SEQ ID NO:269 (CDR-L1), SEQ ID NO:270 (CDR-L2), SEQ ID NO:271 (CDR-L3), SEQ ID NO:157 (CDR-H1), SEQ ID NO:158 (CDR-H2), y SEQ ID NO:159 (CDR-H3).

5. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde CDR-L1 es SEQ ID NO:269 (SGQRLGDKYAS), CDR-L2 es SEQ ID NO:270 (EDSKRPS), CDR-L3 es SEQ ID NO:271 (QAWDRDTGV), CDR-H1 es SEQ ID NO:157 (SSSYWYG), CDR-H2 es SEQ ID NO:158 (DIYYTGSTYYNPSLKS), y CDR-H3 es SEQ ID NO:159 (QALAMGGGSDK).

6. La proteína de unión de cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, que comprende además un marco aceptor humano.

7. La proteína de unión de la reivindicación 6, en donde el marco aceptor humano comprende una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo que consiste de:

secuencias de marco aceptor de cadena pesada SEQ ID NOS:6-22,
secuencias aceptoras de cadena pesada SEQ ID NOS:35-62,
secuencias aceptoras de cadena ligera SEQ ID NOS:23-34, y
secuencias aceptoras de cadena ligera SEQ ID NOS:63-98.

8. La proteína de unión de la reivindicación 6, en donde el marco aceptor humano comprende al menos una sustitución de aminoácido de región de marco, en donde la secuencia de aminoácido del marco es al menos 65% idéntica a la

secuencia del marco aceptor humano y que comprende al menos 70 residuos de amino ácido idénticos al marco aceptor humano.

9. La proteína de la reivindicación 6, en donde la secuencia del marco de la proteína de unión comprende al menos una sustitución de amino ácido con relación a un marco aceptor de la línea germinal humana en un residuo clave seleccionado del grupo que consiste de

- un residuo adyacente a una CDR;
- un residuo de sitio de glicosilación;
- un residuo raro;
- un residuo capaz de interactuar con DLL4 humano
- un residuo canónico;
- un residuo de contacto entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera;
- un residuo dentro de una zona Vernier; y
- un residuo en una región que se superpone entre una CDR1 de cadena pesada definida por Chothia y un marco de cadena pesada definida primero por Kabat.

10. La proteína de unión de la reivindicación 9, en donde el residuo clave se selecciona del grupo que consiste de: 2H, 4H, 24H, 26H, 27H, 29H, 34H, 35H, 37H, 39H, 44H, 45H, 47H, 48H, 49H, 50H, 51H, 58H, 59H, 60H, 63H, 67H, 69H, 71H, 73H, 76H, 78H, 91H, 93H, 94H, 2L, 4L, 25L, 29L, 27bL, 33L, 34L, 36L, 38L, 43L, 44L, 46L, 47L, 48L, 49L, 55L, 58L, 62L, 64L, 71L, 87L, 89L, 90L, 91L, 94L y 95L.

11. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígeno DLL4 comprende al menos dos dominios variables, en el que los al menos dos dominios variables tienen secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste de:

- a) SEQ ID NOS:1 y 111,
- b) SEQ ID NOS:116 y 228,
- c) SEQ ID NOS:120 y 232,
- d) SEQ ID NOS:124 y 236,

- e) SEQ ID NOS:128 y 240,
- f) SEQ ID NOS:132 y 244,
- g) SEQ ID NOS:136 y 248,
- h) SEQ ID NOS:140 y 252,
- i) SEQ ID NOS:144 y 256,
- j) SEQ ID NOS:148 y 260,
- k) SEQ ID NOS:152 y 264,
- l) SEQ ID NOS:156 y 268,
- m) SEQ ID NOS: 160 y 216,
- n) SEQ ID NOS: 164 y 220,
- o) SEQ ID NOS:168 y 224,
- p) SEQ ID NOS:172 y 272,
- q) SEQ ID NOS:176 y 276,
- r) SEQ ID NOS:180 y 300,
- s) SEQ ID NOS:184 y 292,
- t) SEQ ID NOS:188 y 280,
- u) SEQ ID NOS:192 y 288,
- v) SEQ ID NOS:196 y 296,
- w) SEQ ID NOS:200 y 284,
- x) SEQ ID NOS:204 y 304,
- y) SEQ ID NOS:208 y 308,
- z) SEQ ID NOS:212 y 312,
- aa) SEQ ID NOS:334 y 335,
- bb) SEQ ID NOS:336 y 337,
- cc) SEQ ID NOS:338 y 339,
- dd) SEQ ID NOS:340 y 341,
- ee) SEQ ID NOS:342 y 343,
- ff) SEQ ID NOS:344 y 345,
- gg) SEQ ID NOS:346 y 347,
- hh) SEQ ID NOS:348 y 349,
- ii) SEQ ID NOS:350 y 351,
- jj) SEQ ID NOS:352 y 353,
- kk) SEQ ID NOS:354 y 355,
- ll) SEQ ID NOS:358 y 359, y
- mm) SEQ ID NOS:360 y 361.

12. La proteína de unión de la reivindicación 2, en donde el dominio de unión a antígeno DLL4 comprende al menos dos dominios variables, en el que los al menos dos dominios variables tienen secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste de:

- a) SEQ ID NOS:1 y 111,
- b) SEQ ID NOS:116 y 228,
- c) SEQ ID NOS:120 y 232,
- d) SEQ ID NOS:124 y 236,
- e) SEQ ID NOS:128 y 240,
- f) SEQ ID NOS:132 y 244,
- g) SEQ ID NOS:136 y 248,
- h) SEQ ID NOS:144 y 256,
- i) SEQ ID NOS:148 y 260,
- j) SEQ ID NOS:152 y 264,
- k) SEQ ID NOS:156 y 268;
- l) SEQ ID NOS:334 y 335,
- m) SEQ ID NOS:336 y 337,
- n) SEQ ID NOS:338 y 339,
- o) SEQ ID NOS:340 y 341,
- p) SEQ ID NOS:342 y 343,
- q) SEQ ID NOS:344 y 345,
- r) SEQ ID NOS:346 y 347,
- s) SEQ ID NOS:348 y 349,
- t) SEQ ID NOS:350 y 351,
- u) SEQ ID NOS:352 y 353,
- v) SEQ ID NOS:354 y 355,
- w) SEQ ID NOS:358 y 359, y
- x) SEQ ID NOS:360 y 361.

13. La proteína de la reivindicación 3, en donde el dominio de unión a antígeno DLL4 comprende al menos dos dominios variables, en el que los al menos dos dominios variables tienen secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste de:

- a) SEQ ID NO:268 y SEQ ID NO:156;
- b) SEQ ID NO:280 y SEQ ID NO:188;

- c) SEQ ID NO:272 y SEQ ID NO:172;
- d) SEQ ID NO:284 y SEQ ID NO:200;
- e) SEQ ID NO:248 y SEQ ID NO:136;
- f) SEQ ID NO:292 y SEQ ID NO:184; and
- g) SEQ ID NO:276 y SEQ ID NO:176.

14. La proteína de unión de la reivindicación 1, que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156, y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 268.

15. La proteína de unión de la reivindicación 1, que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156, y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 359.

16. La proteína de unión de la reivindicación 1, que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 360, y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 361.

17. La proteína de unión de la reivindicación 1, que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136, y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 248.

18. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste de: un dominio constante de IgM humana; un dominio constante de IgG1 humana; un dominio constante de IgG2 humana; un dominio constante de IgG3 humana; un dominio constante de IgG4 humana; un dominio constante de IgE humana y un dominio constante de IgA humana.

19. La proteína de unión de la reivindicación 18, en donde el dominio de región constante de inmunoglobulina de cadena pesada es un dominio constante de IgG1 humana.

20. La proteína de unión de la reivindicación 19, en donde dicho dominio constante de IgG1 humana comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3.
21. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 20, que comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste de: un dominio constante kappa de Ig humana y un dominio constante lambda de Ig humana.
22. La proteína de la reivindicación 21, en donde dicho dominio de región constante de inmunoglobulina de cadena ligera es un dominio constante kappa de Ig humana que comprende la secuencia de amino ácido SEQ ID NO:4.
23. La proteína de la reivindicación 21 en donde dicho dominio de región constante de inmunoglobulina de cadena ligera es un dominio constante lambda de Ig humana que comprende la secuencia de amino ácido SEQ ID NO:5.
24. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 23, en donde la proteína de unión es seleccionada del grupo que consiste de: una molécula de inmunoglobulina, un scFv, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humano, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de dominio sencillo, un fragmento Fab, un fragmento Fab', un F(ab')₂, un Fv, un Fv enlazada a disulfuro, un anticuerpo de domino sencillo, un diacuerpo, un anticuerpo multiespecífico, una proteína de unión (DVD-ig) de una inmunoglobulina de dominio variable dual, un anticuerpo biespecífico, y un anticuerpo específico dual.
25. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 24, en donde dicha proteína de unión es un anticuerpo humano o una proteína de unión (DVD-ig) de una inmunoglobulina de dominio variable dual.
26. Una proteína de unión marcada que comprende una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde dicha proteína de unión está conjugada a un marcador detectable.

27. La proteína de unión marcada de la reivindicación 26, en donde el marcador detectable es seleccionado del grupo que consiste de un radiomarcador, una enzima, una etiqueta fluorescente, una etiqueta luminescente, una etiqueta bioluminescente, un marcador magnético, y biotina.

28. La proteína de unión marcada de la reivindicación 27, en donde el radiomarcador es seleccionado del grupo que consiste de: ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho , y ^{153}Sm .

29. Un constructo de una proteína de unión que comprende la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 28 y que comprende además un polipéptido enlazante o un dominio constante de inmunoglobulina.

30. El constructo de proteína de unión de la reivindicación 29, en donde la proteína de unión es seleccionado del grupo que consiste de:

- una molécula de inmunoglobulina,
- un anticuerpo monoclonal,
- un anticuerpo quimérico,
- un anticuerpo de CDR injertada,
- un anticuerpo humanizado,
- un Fab,
- un Fab',
- un F(ab')_2 ,
- un Fv,
- un Fv enlazado a disulfuro,
- un scFv,
- un anticuerpo de dominio sencillo,
- un diacuerpo,
- un anticuerpo multiespecífico,
- un anticuerpo específico dual,
- una proteína de unión (DVD-ig) de una inmunoglobulina de dominio variable dual, y
- un anticuerpo biespecífico

31. El constructo de proteína de unión de la reivindicación 29, en donde el constructo de proteína de unión comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste de:

un dominio constante de IgM humana,
un dominio constante de IgG1 humana,
un dominio constante de IgG2 humana,
un dominio constante de IgG3 humana,
un dominio constante de IgG4 humana,
un dominio constante de IgE humana,
un dominio constante de IgA humana,
y un variante de dominio constante de IgG con una o más mutaciones que alteran la resistencia a la unión al receptor neonatal Fc, receptores Fc gamma, o C1q.

32. El constructo de proteína de unión de la reivindicación 29, que comprende un dominio constante de inmunoglobulina que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del que consiste de: SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, y combinaciones de las mismas.

33. El constructo de proteína de unión de la reivindicación 29, en donde el constructo de proteína de unión está conjugado a un agente terapéutico o citotóxico.

34. El conjugado de proteína de unión de la reivindicación 33, en donde el agente terapéutico o citotóxico es seleccionado del grupo que consiste de: un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citoquina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, toxina, y un agente apoptótico.

35. Un ácido nucleico aislado o grupo de ácidos nucleicos que codifica para la secuencia del polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 -25.

36. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 35.

37. El vector de la reivindicación 36 en donde el vector es seleccionado del grupo que consiste de: pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pHybE y pBJ.

38. Una célula hospedera modificada que comprende el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 36 y 37.

39. La célula hospedera modificada de la reivindicación 38, en donde la célula hospedera es una célula procariótica.

40. La célula hospedera modificada de la reivindicación 39, en donde la célula hospedera es *Escherichia coli*.

41. La célula hospedera modificada de la reivindicación 38, en donde la célula hospedera es una célula eucariótica.

42. La célula hospedera modificada de la reivindicación 41, en donde la célula eucariótica es seleccionada del grupo que consiste de: una célula animal, una célula de planta, y una célula fúngica.

43. La célula hospedera modificada de la reivindicación 42, en donde la célula eucariótica es una célula animal seleccionada del grupo que consiste de: una célula mamífera, una celular aviar y una célula de insecto.

44. La célula hospedera modificada de la reivindicación 43, en donde la célula mamífera es una célula CHO.

45. La célula hospedera modificada de la reivindicación 43, en donde la célula mamífera es una célula COS.

46. La célula hospedera modificada de la reivindicación 42, en donde la célula fúngica es *Saccharomyces cerevisiae*.

47. La célula hospedera modificada de la reivindicación 43, en donde la célula de insecto es una célula Sf9.

48. Una proteína de unión cristalizada que comprende la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde la proteína de unión existe como un cristal.

49. La proteína de unión cristalizada de la reivindicación 48, en donde cristal es un cristal farmacéutico de liberación controlada libre de vehículo.

50. La proteína de unión cristalizada de la reivindicación 48, en donde proteína de unión tiene una vida media mayor *in vivo* que la contraparte soluble de la proteína de unión.

51. La proteína de unión cristalizada de la reivindicación 48, en donde la proteína de unión retiene la actividad biológica.

52. Una composición para la liberación de una proteína de unión, la composición comprende:

- (a) una formulación, en donde dicha formulación comprende la proteína de unión cristalizada, de cualquiera de las reivindicaciones 48-51, y un ingrediente; y
- (b) al menos un vehículo polimérico.

53. La composición de la reivindicación 52, en donde el vehículo polimérico es un polímero seleccionado de uno o más del grupo que consiste de: poli (ácido acrílico), poli (cianoacrilatos), poli (amino ácidos), poli (anhídridos), poli (depsipéptido), poli (ésteres), poli (ácido láctico), poli (ácido láctico-co-glicólico) o PLGA, poli (b-hidroxibutriato), poli (caprolactona), poli (dioxanona); poli (etilen glicol), poli ((hidroxipropil) metacrilamida, poli [(organo)fosfazeno], poli (orto ésteres), poli (vinil alcohol), poli (vinilpirrolidona), copolímeros de anhídrido maléico-alquil vinil éter, polioles plurónicos, albúmina, alginato, celulosa y derivados de celulosa, colágeno, fibrina, gelatina, ácido hialurónico, oligosacáridos, glicaminoglicanos, polisacáridos sulfatados, y mezclas y copolímeros de los mismos.

54. La composición de acuerdo con la reivindicación 52, en donde dicho ingrediente es seleccionado del grupo que consiste de albúmina, sacarosa, trehalosa, lactitol, gelatina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, metoxipolietilen glicol y polietilen glicol.

Soporte de las Reivindicaciones en la Descripción

Reivindicación	Soporte en la descripción
1. Una proteína de unión que comprende un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a DLL4 humano, dicho dominio de unión a antígeno comprende un conjunto de seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs): CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, en donde las secuencias de aminoácidos son: a) SEQ ID NO:229 (CDR-L1), SEQ ID NO:230 (CDR-L2), SEQ ID NO:231 (CDR-L3), SEQ ID NO:117 (CDR-H1), SEQ ID NO:118 (CDR-H2), y SEQ ID NO:119 (CDR-H3); b) SEQ ID NO:233 (CDR-L1), SEQ ID NO:234 (CDR-L2), SEQ ID NO:234 (CDR-L3), SEQ ID NO:121 (CDR-H1), SEQ ID NO:122 (CDR-H2), y SEQ ID NO:123 (CDR-H3); c) SEQ ID NO:237 (CDR-L1), SEQ ID NO:238 (CDR-L2), SEQ ID NO:239 (CDR-L3), SEQ ID NO:125 (CDR-H1), SEQ ID NO:126 (CDR-H2), y SEQ ID NO:127 (CDR-H3); d) SEQ ID NO:241 (CDR-L1), SEQ ID NO:242 (CDR-L2), SEQ ID NO:243 (CDR-L3), SEQ ID NO:129 (CDR-H1), SEQ ID NO:130 (CDR-H2), y SEQ ID NO:131 (CDR-H3); e) SEQ ID NO:245 (CDR-L1), SEQ ID NO:246 (CDR-L2), SEQ ID NO:247 (CDR-L3), SEQ ID NO:133 (CDR-H1), SEQ ID NO:134 (CDR-H2), y SEQ ID NO:135 (CDR-H3); f) SEQ ID NO:249 (CDR-L1), SEQ ID NO:250 (CDR-L2), SEQ ID NO:251 (CDR-L3), SEQ ID NO:137 (CDR-H1), SEQ ID NO:138 (CDR-H2), y SEQ ID NO:139 (CDR-H3); g) SEQ ID NO:253 (CDR-L1), SEQ ID NO:254 (CDR-L2), SEQ ID NO:255 (CDR-L3), SEQ ID NO:141 (CDR-H1), SEQ ID NO:142 (CDR-H2), y SEQ ID NO:143 (CDR-H3); h) SEQ ID NO:257 (CDR-L1), SEQ ID	Reivindicaciones 2, 4 y 6 previamente presentadas pág. 23 – 28: y Tablas 4, 7, 8, 14, 18 y 19.

NO:258 (CDR-L2), SEQ ID NO:259 (CDR-L3), SEQ ID NO:145 (CDR-H1), SEQ ID NO:146 (CDR-H2), y SEQ ID NO:147 (CDR-H3);

i) SEQ ID NO:261 (CDR-L1), SEQ ID NO:262 (CDR-L2), SEQ ID NO:263 (CDR-L3), SEQ ID NO:149 (CDR-H1), SEQ ID NO:150 (CDR-H2), y SEQ ID NO:151 (CDR-H3);

j) SEQ ID NO:265 (CDR-L1), SEQ ID NO:266 (CDR-L2), SEQ ID NO:267 (CDR-L3), SEQ ID NO:153 (CDR-H1), SEQ ID NO:154 (CDR-H2), y SEQ ID NO:155 (CDR-H3);

k) SEQ ID NO:269 (CDR-L1), SEQ ID NO:270 (CDR-L2), SEQ ID NO:271 (CDR-L3), SEQ ID NO:157 (CDR-H1), SEQ ID NO:158 (CDR-H2), y SEQ ID NO:159 (CDR-H3);

l) SEQ ID NO:217 (CDR-L1), SEQ ID NO:218 (CDR-L2), SEQ ID NO:219 (CDR-L3), SEQ ID NO:161 (CDR-H1), SEQ ID NO:162 (CDR-H2), y SEQ ID NO:163 (CDR-H3);

m) SEQ ID NO:221 (CDR-L1), SEQ ID NO:222 (CDR-L2), SEQ ID NO:223 (CDR-L3), SEQ ID NO:165 (CDR-H1), SEQ ID NO:166 (CDR-H2), y SEQ ID NO:167 (CDR-H3);

n) SEQ ID NO:225 (CDR-L1), SEQ ID NO:226 (CDR-L2), SEQ ID NO:227 (CDR-L3), SEQ ID NO:169 (CDR-H1), SEQ ID NO:170 (CDR-H2), y SEQ ID NO:171 (CDR-H3);

o) SEQ ID NO:273 (CDR-L1), SEQ ID NO:274 (CDR-L2), SEQ ID NO:275 (CDR-L3), SEQ ID NO:173 (CDR-H1), SEQ ID NO:174 (CDR-H2), y SEQ ID NO:175 (CDR-H3);

p) SEQ ID NO:277 (CDR-L1), SEQ ID NO:278 (CDR-L2), SEQ ID NO:279 (CDR-L3), SEQ ID NO:177 (CDR-H1), SEQ ID NO:178 (CDR-H2), y SEQ ID NO:179 (CDR-H3);

q) SEQ ID NO:301 (CDR-L1), SEQ ID NO:302 (CDR-L2), SEQ ID NO:303 (CDR-L3), SEQ ID NO:181 (CDR-H1), SEQ ID NO:182 (CDR-H2), y SEQ ID NO:183 (CDR-H3);

r) SEQ ID NO:293 (CDR-L1), SEQ ID NO:294 (CDR-L2), SEQ ID NO:295 (CDR-L3), SEQ ID NO:185 (CDR-H1), SEQ ID NO:186 (CDR-H2), y SEQ ID NO:187 (CDR-H3);

s) SEQ ID NO:281 (CDR-L1), SEQ ID NO:282 (CDR-L2), SEQ ID NO:283 (CDR-L3), SEQ ID NO:189 (CDR-H1), SEQ ID NO:190 (CDR-H2), y SEQ ID NO:191 (CDR-H3);

t) SEQ ID NO:289 (CDR-L1), SEQ ID NO:290 (CDR-L2), SEQ ID NO:291 (CDR-L3), SEQ ID NO:193 (CDR-H1), SEQ ID NO:194 (CDR-H2), y SEQ ID NO:195 (CDR-H3);

u) SEQ ID NO:297 (CDR-L1), SEQ ID NO:298 (CDR-L2), SEQ ID NO:299 (CDR-L3), SEQ ID NO:197 (CDR-H1), SEQ ID NO:198 (CDR-H2), y SEQ ID NO:199 (CDR-H3);

v) SEQ ID NO:285 (CDR-L1), SEQ ID NO:286 (CDR-L2), SEQ ID NO:287 (CDR-L3), SEQ ID NO:201 (CDR-H1), SEQ ID NO:202 (CDR-H2), y SEQ ID NO:203 (CDR-H3);

w) SEQ ID NO:305 (CDR-L1), SEQ ID NO:306 (CDR-L2), SEQ ID NO:307 (CDR-L3), SEQ ID NO:205 (CDR-H1), SEQ ID NO:206 (CDR-H2), y SEQ ID NO:207 (CDR-H3);

x) SEQ ID NO:309 (CDR-L1), SEQ ID NO:310 (CDR-L2), SEQ ID NO:311 (CDR-L3), SEQ ID NO:209 (CDR-H1), SEQ ID NO:210 (CDR-H2), y SEQ ID NO:211 (CDR-H3);

y) SEQ ID NO:313 (CDR-L1), SEQ ID NO:314 (CDR-L2), SEQ ID NO:315 (CDR-L3), SEQ ID NO:213 (CDR-H1), SEQ ID NO:214 (CDR-H2), y SEQ ID NO:215 (CDR-H3);

z) residuos 23-33 of SEQ ID NO:111 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:111 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:111 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:1 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:1 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:1 (CDR-H3);

aa) residuos 23-33 of SEQ ID NO:335 (CDR-

L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:335 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:335 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:334 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:334 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:334 (CDR-H3);

bb) residuos 23-33 of SEQ ID NO:337 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:337 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:337 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:336 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:336 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:336 (CDR-H3);

cc) residuos 23-33 of SEQ ID NO:339 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:339 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:339 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:338 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:338 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:338 (CDR-H3);

dd) residuos 23-33 of SEQ ID NO:341 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:341 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:341 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:340 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:340 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:340 (CDR-H3);

ee) residuos 23-33 of SEQ ID NO:343 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:343 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:343 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:342 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:342 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:342 (CDR-H3);

ff) residuos 24-34 of SEQ ID NO:345 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:345 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:345 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:344 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:344 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:344 (CDR-H3);

gg) residuos 23-33 of SEQ ID NO:347 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:347 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:347 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:346 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:346 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ

ID NO:346 (CDR-H3); hh) residuos 24-34 of SEQ ID NO:349 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:349 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:349 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:348 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:348 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:348 (CDR-H3); ii) residuos 24-34 of SEQ ID NO:351 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:351 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:351 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:350 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:350 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:350 (CDR-H3); jj) residuos 24-34 of SEQ ID NO:353 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:353 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:353 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:352 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:352 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:352 (CDR-H3); kk) residuos 24-34 of SEQ ID NO:355 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:355 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:355 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:354 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:354 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:354 (CDR-H3); o ll) residuos 23-33 of SEQ ID NO:361 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:361 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:361 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:360 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:360 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:360 (CDR-H3).	
2. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las secuencias de aminoácidos de CDR son: a) SEQ ID NO:229 (CDR-L1), SEQ ID NO:230 (CDR-L2), SEQ ID NO:231 (CDR-L3), SEQ ID NO:117 (CDR-H1), SEQ ID NO:118 (CDR-H2), y SEQ ID NO:119 (CDR-H3);	Reivindicaciones 2, 4 y 6 previamente presentadas pág. 23 – 28: y Tablas 4, 7, 8, 14, 18 y 19.

b) SEQ ID NO:233 (CDR-L1), SEQ ID NO:234 (CDR-L2), SEQ ID NO:234 (CDR-L3), SEQ ID NO:121 (CDR-H1), SEQ ID NO:122 (CDR-H2), y SEQ ID NO:123 (CDR-H3);

c) SEQ ID NO:237 (CDR-L1), SEQ ID NO:238 (CDR-L2), SEQ ID NO:239 (CDR-L3), SEQ ID NO:125 (CDR-H1), SEQ ID NO:126 (CDR-H2), y SEQ ID NO:127 (CDR-H3);

d) SEQ ID NO:241 (CDR-L1), SEQ ID NO:242 (CDR-L2), SEQ ID NO:243 (CDR-L3), SEQ ID NO:129 (CDR-H1), SEQ ID NO:130 (CDR-H2), y SEQ ID NO:131 (CDR-H3);

e) SEQ ID NO:245 (CDR-L1), SEQ ID NO:246 (CDR-L2), SEQ ID NO:247 (CDR-L3), SEQ ID NO:133 (CDR-H1), SEQ ID NO:134 (CDR-H2), y SEQ ID NO:135 (CDR-H3);

f) SEQ ID NO:249 (CDR-L1), SEQ ID NO:250 (CDR-L2), SEQ ID NO:251 (CDR-L3), SEQ ID NO:137 (CDR-H1), SEQ ID NO:138 (CDR-H2), y SEQ ID NO:139 (CDR-H3);

g) SEQ ID NO:257 (CDR-L1), SEQ ID NO:258 (CDR-L2), SEQ ID NO:259 (CDR-L3), SEQ ID NO:145 (CDR-H1), SEQ ID NO:146 (CDR-H2), y SEQ ID NO:147 (CDR-H3);

h) SEQ ID NO:261 (CDR-L1), SEQ ID NO:262 (CDR-L2), SEQ ID NO:263 (CDR-L3), SEQ ID NO:149 (CDR-H1), SEQ ID NO:150 (CDR-H2), y SEQ ID NO:151 (CDR-H3);

i) SEQ ID NO:265 (CDR-L1), SEQ ID NO:266 (CDR-L2), SEQ ID NO:267 (CDR-L3), SEQ ID NO:153 (CDR-H1), SEQ ID NO:154 (CDR-H2), y SEQ ID NO:155 (CDR-H3);

j) SEQ ID NO:269 (CDR-L1), SEQ ID NO:270 (CDR-L2), SEQ ID NO:271 (CDR-L3), SEQ ID NO:157 (CDR-H1), SEQ ID NO:158 (CDR-H2), y SEQ ID NO:159 (CDR-H3);

k) residuos 23-33 of SEQ ID NO:111 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:111 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:111 (CDR-L3), residuos

31-37 of SEQ ID NO:1 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:1 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:1 (CDR-H3);

l) residuos 23-33 of SEQ ID NO:335 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:335 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:335 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:334 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:334 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:334 (CDR-H3);

m) residuos 23-33 of SEQ ID NO:337 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:337 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:337 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:336 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:336 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:336 (CDR-H3);

n) residuos 23-33 of SEQ ID NO:339 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:339 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:339 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:338 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:338 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:338 (CDR-H3);

o) residuos 23-33 of SEQ ID NO:341 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:341 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:341 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:340 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:340 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:340 (CDR-H3);

p) residuos 23-33 of SEQ ID NO:343 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:343 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:343 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:342 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:342 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:342 (CDR-H3);

q) residuos 24-34 of SEQ ID NO:345 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:345 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:345 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:344 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:344 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:344 (CDR-H3);

r) residuos 23-33 of SEQ ID NO:347 (CDR-

L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:347 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:347 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:346 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:346 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:346 (CDR-H3); s) residuos 24-34 of SEQ ID NO:349 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:349 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:349 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:348 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:348 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:348 (CDR-H3); t) residuos 24-34 of SEQ ID NO:351 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:351 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:351 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:350 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:350 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:350 (CDR-H3); u) residuos 24-34 of SEQ ID NO:353 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:353 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:353 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:352 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:352 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:352 (CDR-H3); v) residuos 24-34 of SEQ ID NO:355 (CDR-L1), residuos 50-56 of SEQ ID NO:355 (CDR-L2), y residuos 89-97 of SEQ ID NO:355 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:354 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:354 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:354 (CDR-H3); o w) residuos 23-33 of SEQ ID NO:361 (CDR-L1), residuos 49-55 of SEQ ID NO:361 (CDR-L2), y residuos 88-96 of SEQ ID NO:361 (CDR-L3), residuos 31-37 of SEQ ID NO:360 (CDR-H1), residuos 52-67 of SEQ ID NO:360 (CDR-H2), y residuos 100-110 of SEQ ID NO:360 (CDR-H3).	
3. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las secuencias de	Ver soporte para las reivindicaciones 1 y 2

aminoácidos de las CDRs son: a) SEQ ID NO:269 (CDR-L1), SEQ ID NO:270 (CDR-L2), SEQ ID NO:271 (CDR-L3), SEQ ID NO:157 (CDR-H1), SEQ ID NO:158 (CDR-H2), y SEQ ID NO:159 (CDR-H3); b) SEQ ID NO:281 (CDR-L1), SEQ ID NO:282 (CDR-L2), SEQ ID NO:283 (CDR-L3), SEQ ID NO:189 (CDR-H1), SEQ ID NO:190 (CDR-H2), y SEQ ID NO:191 (CDR-H3); c) SEQ ID NO:273 (CDR-L1), SEQ ID NO:274 (CDR-L2), SEQ ID NO:275 (CDR-L3), SEQ ID NO:173 (CDR-H1), SEQ ID NO:174 (CDR-H2), y SEQ ID NO:175 (CDR-H3); d) SEQ ID NO:285 (CDR-L1), SEQ ID NO:286 (CDR-L2), SEQ ID NO:287 (CDR-L3), SEQ ID NO:201 (CDR-H1), SEQ ID NO:202 (CDR-H2), y SEQ ID NO:203 (CDR-H3); e) SEQ ID NO:249 (CDR-L1), SEQ ID NO:250 (CDR-L2), SEQ ID NO:251 (CDR-L3), SEQ ID NO:137 (CDR-H1), SEQ ID NO:138 (CDR-H2), y SEQ ID NO:139 (CDR-H3); f) SEQ ID NO:293 (CDR-L1), SEQ ID NO:294 (CDR-L2), SEQ ID NO:295 (CDR-L3), SEQ ID NO:185 (CDR-H1), SEQ ID NO:186 (CDR-H2), y SEQ ID NO:187 (CDR-H3); o g) SEQ ID NO:277 (CDR-L1), SEQ ID NO:278 (CDR-L2), SEQ ID NO:279 (CDR-L3), SEQ ID NO:177 (CDR-H1), SEQ ID NO:178 (CDR-H2), y SEQ ID NO:179 (CDR-H3).	
4. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las secuencias de aminoácidos de las CDRs son: a) SEQ ID NO:249 (CDR-L1), SEQ ID NO:250 (CDR-L2), SEQ ID NO:251 (CDR-L3), SEQ ID NO:137 (CDR-H1), SEQ ID NO:138 (CDR-H2), y SEQ ID NO:139 (CDR-H3);	Ver soporte para la reivindicación 1.

o	
b) SEQ ID NO:269 (CDR-L1), SEQ ID NO:270 (CDR-L2), SEQ ID NO:271 (CDR-L3), SEQ ID NO:157 (CDR-H1), SEQ ID NO:158 (CDR-H2), y SEQ ID NO:159 (CDR-H3).	
5. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde CDR-L1 es SEQ ID NO:269 (SGQRLGDKYAS), CDR-L2 es SEQ ID NO:270 (EDSKRPS), CDR-L3 es SEQ ID NO:271 (QAWDRDTGV), CDR-H1 es SEQ ID NO:157 (SSSYWG), CDR-H2 es SEQ ID NO:158 (DIYYTGSTYYNPSLKS), y CDR-H3 es SEQ ID NO:159 (QALAMGGGSDK).	Ver soporte para la reivindicación 1.
6. La proteína de unión de cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, que comprende además un marco aceptor humano.	Pág. 27
7. La proteína de unión de la reivindicación 6, en donde el marco aceptor humano comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de: secuencias de marco aceptor de cadena pesada SEQ ID NOS:6-22, secuencias aceptoras de cadena pesada SEQ ID NOS:35-62, secuencias aceptoras de cadena ligera SEQ ID NOS:23-34, y secuencias aceptoras de cadena ligera SEQ ID NOS:63-98.	Tabla 2 y Tabla 3.
8. La proteína de unión de la reivindicación 6, en donde el marco aceptor humano comprende al menos una sustitución de amino ácido de región de marco, en donde la secuencia de amino ácido del marco es al menos 65% idéntica a la secuencia del marco aceptor humano y que comprende al menos 70 residuos de amino ácido idénticos al marco aceptor humano.	Página 27.
9. La proteína de la reivindicación 6, en donde la secuencia del marco de la proteína de unión	Página 27.

comprende al menos una sustitución de amino ácido con relación a un marco aceptor de la línea germinal humana en un residuo clave seleccionado del grupo que consiste de - un residuo adyacente a una CDR; - un residuo de sitio de glicosilación; - un residuo raro; - un residuo capaz de interactuar con DLL4 humano - un residuo canónico; - un residuo de contacto entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera; - un residuo dentro de una zona Vernier; y - un residuo en una región que se superpone entre una CDR1 de cadena pesada definida por Chothia y un marco de cadena pesada definida primero por Kabat.	
10. La proteína de unión de la reivindicación 9, en donde el residuo clave se selecciona del grupo que consiste de: 2H, 4H, 24H, 26H, 27H, 29H, 34H, 35H, 37H, 39H, 44H, 45H, 47H, 48H, 49H, 50H, 51H, 58H, 59H, 60H, 63H, 67H, 69H, 71H, 73H, 76H, 78H, 91H, 93H, 94H, 2L, 4L, 25L, 29L, 27bL, 33L, 34L, 36L, 38L, 43L, 44L, 46L, 47L, 48L, 49L, 55L, 58L, 62L, 64L, 71L, 87L, 89L, 90L, 91L, 94L y 95L.	Página 27.
11. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígeno DLL4 comprende al menos dos dominios variables, en el que los al menos dos dominios variables tienen secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste de: a) SEQ ID NOS:1 y 111, b) SEQ ID NOS:116 y 228, c) SEQ ID NOS:120 y 232, d) SEQ ID NOS:124 y 236, e) SEQ ID NOS:128 y 240, f) SEQ ID NOS:132 y 244, g) SEQ ID NOS:136 y 248, h) SEQ ID NOS:140 y 252,	Página 28; y Ver soporte para la reivindicación 1

i) SEQ ID NOS:144 y 256, j) SEQ ID NOS:148 y 260, k) SEQ ID NOS:152 y 264, l) SEQ ID NOS:156 y 268, m) SEQ ID NOS: 160 y 216, n) SEQ ID NOS: 164 y 220, o) SEQ ID NOS:168 y 224, p) SEQ ID NOS:172 y 272, q) SEQ ID NOS:176 y 276, r) SEQ ID NOS:180 y 300, s) SEQ ID NOS:184 y 292, t) SEQ ID NOS:188 y 280, u) SEQ ID NOS:192 y 288, v) SEQ ID NOS:196 y 296, w) SEQ ID NOS:200 y 284, x) SEQ ID NOS:204 y 304, y) SEQ ID NOS:208 y 308, z) SEQ ID NOS:212 y 312, - aa) SEQ ID NOS:334 y 335, - bb) SEQ ID NOS:336 y 337, - cc) SEQ ID NOS:338 y 339, - dd) SEQ ID NOS:340 y 341, - ee) SEQ ID NOS:342 y 343, - ff) SEQ ID NOS:344 y 345, - gg) SEQ ID NOS:346 y 347, - hh) SEQ ID NOS:348 y 349, ii) SEQ ID NOS:350 y 351, - jj) SEQ ID NOS:352 y 353, - kk) SEQ ID NOS:354 y 355, - ll) SEQ ID NOS:358 y 359, y - mm) SEQ ID NOS:360 y 361.	
12. La proteína de unión de la reivindicación 2, en donde el dominio de unión a antígeno DLL4 comprende al menos dos dominios variables, en el que los al menos dos dominios variables tienen secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste de: a) SEQ ID NOS:1 y 111, b) SEQ ID NOS:116 y 228,	Página 28; y Ver soporte para la reivindicación 1

c) SEQ ID NOS:120 y 232, d) SEQ ID NOS:124 y 236, e) SEQ ID NOS:128 y 240, f) SEQ ID NOS:132 y 244, g) SEQ ID NOS:136 y 248, h) SEQ ID NOS:144 y 256, i) SEQ ID NOS:148 y 260, j) SEQ ID NOS:152 y 264, k) SEQ ID NOS:156 y 268; l) SEQ ID NOS:334 y 335, m) SEQ ID NOS:336 y 337, n) SEQ ID NOS:338 y 339, o) SEQ ID NOS:340 y 341, p) SEQ ID NOS:342 y 343, q) SEQ ID NOS:344 y 345, r) SEQ ID NOS:346 y 347, s) SEQ ID NOS:348 y 349, t) SEQ ID NOS:350 y 351, u) SEQ ID NOS:352 y 353, v) SEQ ID NOS:354 y 355, w) SEQ ID NOS:358 y 359, y x) SEQ ID NOS:360 y 361.	
13. La proteína de la reivindicación 3, en donde el dominio de unión a antígeno DLL4 comprende al menos dos dominios variables, en el que los al menos dos dominios variables tienen secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste de: a) SEQ ID NO:268 y SEQ ID NO:156; b) SEQ ID NO:280 y SEQ ID NO:188; c) SEQ ID NO:272 y SEQ ID NO:172; d) SEQ ID NO:284 y SEQ ID NO:200; e) SEQ ID NO:248 y SEQ ID NO:136; f) SEQ ID NO:292 y SEQ ID NO:184; and g) SEQ ID NO:276 y SEQ ID NO:176.	Página 28; y Ver soporte para la reivindicación 1
14. La proteína de unión de la reivindicación 1, que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156, y un dominio variable de cadena ligera que	Página 28; y Ver soporte para la reivindicación 1

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 268.	
15. La proteína de unión de la reivindicación 1, que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156, y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 359.	Página 28; y Ver soporte para la reivindicación 1
16. La proteína de unión de la reivindicación 1, que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 360, y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 361.	Página 28; y Ver soporte para la reivindicación 1
17. La proteína de unión de la reivindicación 1, que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136, y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 248.	Página 28; y Ver soporte para la reivindicación 1
18. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste de: un dominio constante de IgM humana; un dominio constante de IgG1 humana; un dominio constante de IgG2 humana; un dominio constante de IgG3 humana; un dominio constante de IgG4 humana; un dominio constante de IgE humana y un dominio constante de IgA humana.	Página 44.
19. La proteína de unión de la reivindicación 18, en donde el dominio de región constante de inmunoglobulina de cadena pesada es un dominio constante de IgG1 humana.	Página 44.
20. La proteína de unión de la reivindicación 19, en donde dicho dominio constante de IgG1 humana comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:2 y SEQ ID	Tabla. 1

NO:3.	
21. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 20, que comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste de: un dominio constante kappa de Ig humana y un dominio constante lambda de Ig humana.	Página 124.
22. La proteína de la reivindicación 21, en donde dicho dominio de región constante de inmunoglobulina de cadena ligera es un dominio constante kappa de Ig humana que comprende la secuencia de amino ácido SEQ ID NO:4.	Tabla 1.
23. La proteína de la reivindicación 21 en donde dicho dominio de región constante de inmunoglobulina de cadena ligera es un dominio constante lambda de Ig humana que comprende la secuencia de amino ácido SEQ ID NO:5.	Tabla 1.
24. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 23, en donde la proteína de unión es seleccionada del grupo que consiste de: una molécula de inmunoglobulina, un scFv, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humano, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de dominio sencillo, un fragmento Fab, un fragmento Fab', un F(ab') ₂ , un Fv, un Fv enlazada a disulfuro, un anticuerpo de domino sencillo, un diacuerpo, un anticuerpo multiespecífico, una proteína de unión (DVD-ig) de una inmunoglobulina de dominio variable dual, un anticuerpo biespecífico, y un anticuerpo específico dual.	Página 44 y 73 - 75
25. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 24, en donde dicha proteína de unión es un anticuerpo humano o una proteína de unión (DVD-ig) de una inmunoglobulina de dominio variable dual.	Páginas 73 - 75
26. Una proteína de unión marcada que comprende una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde dicha proteína de unión está conjugada a un marcador detectable.	Página 44.

27. La proteína de unión marcada de la reivindicación 26, en donde el marcador detectable es seleccionado del grupo que consiste de un radiomarcador, una enzima, una etiqueta fluorescente, una etiqueta luminescente, una etiqueta bioluminescente, un marcador magnético, y biotina.	Página 29 y 85
28. La proteína de unión marcada de la reivindicación 27, en donde el radiomarcador es seleccionado del grupo que consiste de: ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho , y ^{153}Sm .	Página 44.
29. Un constructo de una proteína de unión que comprende la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 28 y que comprende además un polipéptido enlazante o un dominio constante de inmunoglobulina.	Página 44.
30. El constructo de proteína de unión de la reivindicación 29, en donde la proteína de unión es seleccionado del grupo que consiste de: una molécula de inmunoglobulina, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo de CDR injertada, un anticuerpo humanizado, un Fab, un Fab', un F(ab') ₂ , un Fv, un Fv enlazado a disulfuro, un scFv, un anticuerpo de dominio sencillo, un diacuerpo, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo específico dual, una proteína de unión (DVD-ig) de una inmunoglobulina de dominio variable dual, y un anticuerpo biespecífico	Página 44, 73 - 75
31. El constructo de proteína de unión de la reivindicación 29, en donde el constructo de proteína de unión comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del	Página 44

grupo que consiste de: - un dominio constante de IgM humana, - un dominio constante de IgG1 humana, - un dominio constante de IgG2 humana, - un dominio constante de IgG3 humana, - un dominio constante de IgG4 humana, - un dominio constante de IgE humana, - un dominio constante de IgA humana, - y un variante de domino constante de IgG con una o más mutaciones que alteran la resistencia a la unión al receptor neonatal Fc, receptores Fc gamma, o C1q.	
32. El constructo de proteína de unión de la reivindicación 29, que comprende un dominio constante de inmunoglobulina que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del que consiste de: SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, y combinaciones de las mismas.	Tabla 1
33. El constructo de proteína de unión de la reivindicación 29, en donde el constructo de proteína de unión está conjugado a un agente terapéutico o citotóxico.	Página 44
34. El conjugado de proteína de union de la reivindicación 33, en donde el agente terapéutico o citotóxico es seleccionado del grupo que consiste de: un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citoquina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, toxina, y un agente apoptótico.	Página 44 - 46
35. Un ácido nucleico aislado o grupo de ácidos nucleicos que codifica para la secuencia del polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 -25.	Página 46 - 48
36. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 35.	Página 46 - 48
37. El vector de la reivindicación 36 en donde el vector es seleccionado del grupo que consiste de: pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pHybE y pBJ.	Página 46 - 48
38. Una célula hospedera modificada que comprende el	Página 46 - 48

vector de una cualquiera de las reivindicaciones 36 y 37.	
39. La célula hospedera modificada de la reivindicación 38, en donde la célula hospedera es una célula procariótica.	Página 46 - 48
40. La célula hospedera modificada de la reivindicación 39, en donde la célula hospedera es <i>Escherichia coli</i> .	Página 46 - 48
41. La célula hospedera modificada de la reivindicación 38, en donde la célula hospedera es una célula eucariótica.	Página 46 - 48
42. La célula hospedera modificada de la reivindicación 41, en donde la célula eucariótica es seleccionada del grupo que consiste de: una célula animal, una célula de planta, y una célula fúngica.	Página 46 - 48
43. La célula hospedera modificada de la reivindicación 42, en donde la célula eucariótica es una célula animal seleccionada del grupo que consiste de: una célula mamífera, una célula aviar y una célula de insecto.	Página 46 - 48
44. La célula hospedera modificada de la reivindicación 43, en donde la célula mamífera es una célula CHO.	Página 46 - 48
45. La célula hospedera modificada de la reivindicación 43, en donde la célula mamífera es una célula COS.	Página 46 - 48
46. La célula hospedera modificada de la reivindicación 42, en donde la célula fúngica es <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	Página 46 - 48
47. La célula hospedera modificada de la reivindicación 43, en donde la célula de insecto es una célula Sf9.	Página 46 - 48
48. Una proteína de unión cristalizada que comprende la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde la proteína de unión existe como un cristal.	Página 46 - 48
49. La proteína de unión cristalizada de la reivindicación 48, en donde cristal es un cristal farmacéutico de liberación controlada libre de vehículo.	Página 46 - 48
50. La proteína de unión cristalizada de la	Página 46 - 48

reivindicación 48, en donde proteína de unión tiene una vida media mayor in vivo que la contraparte soluble de la proteína de unión.	
51. La proteína de unión cristalizada de la reivindicación 48, en donde la proteína de unión retiene la actividad biológica.	Página 46 - 48
52. Una composición para la liberación de una proteína de unión, la composición comprende: (a) una formulación, en donde dicha formulación comprende la proteína de unión cristalizada, de cualquiera de las reivindicaciones 48-51, y un ingrediente; y (b) al menos un vehículo polimérico.	Página 47 y 48
53. La composición de la reivindicación 52, en donde el vehículo polimérico es un polímero seleccionado de uno o más del grupo que consiste de: poli (ácido acrílico), poli (cianoacrilatos), poli (amino ácidos), poli (anhídridos), poli (depsipéptido), poli (ésteres), poli (ácido láctico), poli (ácido láctico-co-glicólico) o PLGA, poli (b-hidroxibutirato), poli (caprolactona), poli (dioxanona); poli (etilen glicol), poli ((hidroxipropil) metacrilamida, poli [(organo)fosfazeno], poli (orto ésteres), poli (vinil alcohol), poli (vinilpirrolidona), copolímeros de anhídrido maléico-alquil vinil éter, polioles plurónicos, albúmina, alginato, celulosa y derivados de celulosa, colágeno, fibrina, gelatina, ácido hialurónico, oligosacáridos, glicaminoglicanos, polisacáridos sulfatados, y mezclas y copolímeros de los mismos.	Página 47 y 48
54. La composición de acuerdo con la reivindicación 52, en donde dicho ingrediente es seleccionado del grupo que consiste de albúmina, sacarosa, trehalosa, lactitol, gelatina, hidroxipropil-β-ciclodextrina, metoxipolietilen glicol y polietilen glicol.	Página 47 y 48



US008623358B2

(12) **United States Patent**
Benatull et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,623,358 B2**
(45) **Date of Patent:** **Jan. 7, 2014**

(54) **THERAPEUTIC DLL4 BINDING PROTEINS**

(75) **Inventors:** **Lorenzo Benatull**, Northborough, MA (US); **Erwin R. Boghaert**, Pleasant Prairie, WI (US); **Jijie Gu**, Shrewsbury, MA (US); **Maria Harris**, Shrewsbury, MA (US); **Jonathan A. Hickson**, Lake Villa, IL (US); **Chung-Ming Hsieh**, Newton, MA (US); **Yuliya Kutsikova**, Northborough, MA (US); **Yingchun Li**, Buffalo Grove, IL (US); **Zhihong Liu**, Gurnee, IA (US); **Susan Morgan-Lappe**, Chicago, IL (US)

(73) **Assignee:** **AbbVie Inc.**, North Chicago, IL (US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 377 days.

(21) **Appl. No.:** **12/870,276**

(22) **Filed:** **Aug. 27, 2010**

(65) **Prior Publication Data**
US 2011/0117079 A1 May 19, 2011

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 61/238,152, filed on Aug. 29, 2009, provisional application No. 61/261,728, filed on Nov. 16, 2009.

(51) **Int. Cl.**
A61K 39/395 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**
USPC **424/133.1; 530/387.1**

(58) **Field of Classification Search**
None
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

- 4,526,938 A 7/1985 Churchill et al.
- 4,554,101 A 11/1985 Hopp
- 4,816,397 A 3/1989 Boss et al.
- 4,816,567 A 3/1989 Cabilly et al.
- 4,880,078 A 11/1989 Inoue et al.
- 4,946,778 A 8/1990 Ladner et al.
- 4,980,286 A 12/1990 Morgan et al.
- 5,128,326 A 7/1992 Balazs et al.
- 5,223,409 A 6/1993 Ladner et al.
- 5,225,539 A 7/1993 Winter
- 5,258,498 A 11/1993 Huston et al.
- 5,290,540 A 3/1994 Prince et al.
- 5,403,484 A 4/1995 Ladner et al.
- 5,427,908 A 6/1995 Dower et al.
- 5,516,637 A 5/1996 Huang et al.
- 5,530,101 A 6/1996 Queen et al.
- 5,565,332 A 10/1996 Hoogenboom et al.
- 5,571,698 A 11/1996 Ladner et al.
- 5,580,717 A 12/1996 Dower et al.
- 5,585,089 A 12/1996 Queen et al.
- 5,624,821 A 4/1997 Winter et al.
- 5,627,052 A 5/1997 Schrader
- 5,641,870 A 6/1997 Rinderknecht et al.

- 5,648,260 A 7/1997 Winter et al.
- 5,658,727 A 8/1997 Barbas et al.
- 5,679,377 A 10/1997 Bernstein et al.
- 5,693,762 A 12/1997 Queen et al.
- 5,698,426 A 12/1997 Huse
- 5,714,352 A 2/1998 Jakobovits
- 5,723,323 A 3/1998 Kauffman et al.
- 5,733,743 A 3/1998 Johnson et al.
- 5,750,753 A 5/1998 Kimae et al.
- 5,763,192 A 6/1998 Kauffman et al.
- 5,766,886 A 6/1998 Studnicka et al.
- 5,780,225 A 7/1998 Wigler et al.
- 5,807,715 A 9/1998 Morrison et al.
- 5,814,476 A 9/1998 Kauffman et al.
- 5,817,483 A 10/1998 Kauffman et al.
- 5,821,047 A 10/1998 Garrard et al.
- 5,824,514 A 10/1998 Kauffman et al.
- 5,855,913 A 1/1999 Hanes et al.
- 5,874,064 A 2/1999 Edwards et al.
- 5,912,015 A 6/1999 Bernstein et al.
- 5,916,597 A 6/1999 Lee et al.
- 5,916,771 A 6/1999 Hori et al.
- 5,934,272 A 8/1999 Lloyd et al.
- 5,939,598 A 8/1999 Kucherlapati et al.
- 5,969,108 A 10/1999 McCafferty et al.
- 5,976,862 A 11/1999 Kauffman et al.
- 5,985,309 A 11/1999 Edwards et al.
- 5,985,320 A 11/1999 Edwards et al.
- 5,985,615 A 11/1999 Jakobovits et al.
- 5,989,463 A 11/1999 Tracy et al.

(Continued)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

- EP 239400 A2 9/1987
- EP 519596 A1 12/1992

(Continued)

OTHER PUBLICATIONS

- Rudikoff et al (Proc Natl Acad Sci USA 1982 vol. 79 p. 1979).*
- MacCallum et al. J. Mol. Biol. (1996) 262, 732-745.*
- Pascalis et al. The Journal of Immunology (2002) 169, 3076-3084.*
- Casset et al. (2003) BBRC 307, 198-205.*
- Vajdos et al. (2002) 320, 415-428.*
- Holm et al. (2007) 44, 1075-1084.*
- Chen et al. J. Mol. Bio. (1999) 293, 865-881.*
- Wu et al. J. Mol. Biol. (1999) 294, 151-162.*
- Ames R.S., et al., "Conversion of Murine Fabs Isolated from a Combinatorial Phage Display Library to Full Length Immunoglobulins," Journal of Immunological Methods, 1995, vol. 184, pp. 177-186.
- Anthony R.M., et al., "Recapitulation of IVIG Anti-Inflammatory Activity with a Recombinant IgG Fc," Science, 2008, vol. 320 (5874), pp. 373-376.

(Continued)

Primary Examiner — Laura B Goddard
Assistant Examiner — Meera Natarajan
(74) **Attorney, Agent, or Firm** — Lathrop & Gage LLP

(57) **ABSTRACT**

Improved DLL4 binding proteins are described, including antibodies, CDR-grafted antibodies, human antibodies, and DLL4 binding fragments thereof, proteins that bind DLL4 with high affinity, and DLL4 binding proteins that neutralize DLL4 activity. The DLL4 binding proteins are useful for treating or preventing cancers and tumors and especially for treating or preventing tumor angiogenesis, and/or other angiogenesis-dependent diseases such as ocular neovascularization, or angiogenesis-independent diseases characterized by aberrant DLL4 expression or activity such as autoimmune disorders including multiple sclerosis.

44 Claims, No Drawings

-continued

Phe Gly Xaa Gly
1

<210> SEQ ID NO 375
<211> LENGTH: 9
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: CDR localization peptide
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: misc_feature
<222> LOCATION: (2)..(9)
<223> OTHER INFORMATION: X can be any amino acid, positions 2-8
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: misc_feature
<222> LOCATION: (2)..(9)
<223> OTHER INFORMATION: X can be any amino acid

<400> SEQUENCE: 375

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> SEQ ID NO 376
<211> LENGTH: 5
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: CDR localization peptide

<400> SEQUENCE: 376

Leu Glu Trp Ile Gly
1 5

<210> SEQ ID NO 377
<211> LENGTH: 4
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: CDR localization peptide
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: MISC_FEATURE
<222> LOCATION: (3)..(3)
<223> OTHER INFORMATION: X can be any amino acid

<400> SEQUENCE: 377

Trp Gly Xaa Gly
1

What is claimed is:

1. A binding protein comprising an antigen binding domain, said binding protein being capable of binding human DLL4, said antigen binding domain comprising six CDRs: CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, and CDR-L3, wherein:

CDR-H1 is selected from the group consisting of:		
residues 31-37 of SEQ ID NO:1;	50	SEQ ID NO:165;
SEQ ID NO:117;		SEQ ID NO:169;
SEQ ID NO:121;		SEQ ID NO:173;
SEQ ID NO:125;		SEQ ID NO:177;
SEQ ID NO:129;		SEQ ID NO:181;
SEQ ID NO:133;		SEQ ID NO:185;
SEQ ID NO:137;	55	SEQ ID NO:189;
SEQ ID NO:141;		SEQ ID NO:193;
SEQ ID NO:145;		SEQ ID NO:197;
SEQ ID NO:149;		SEQ ID NO:201;
SEQ ID NO:153;		SEQ ID NO:205;
SEQ ID NO:157;		SEQ ID NO:209;
SEQ ID NO:161;	60	SEQ ID NO:213;
		residues 31-37 of SEQ ID NO:334;
		residues 31-37 of SEQ ID NO:336;
		residues 31-37 of SEQ ID NO:338;
		residues 31-37 of SEQ ID NO:340;
	65	residues 31-37 of SEQ ID NO:342;
		residues 31-37 of SEQ ID NO:344;
		residues 31-37 of SEQ ID NO:346;

US 8,623,358 B2

333

residues 31-37 of SEQ ID NO:348;
 residues 31-37 of SEQ ID NO:350;
 residues 31-37 of SEQ ID NO:352;
 residues 31-37 of SEQ ID NO:354;
 residues 31-37 of SEQ ID NO:356;
 residues 31-37 of SEQ ID NO:358; and
 residues 31-37 of SEQ ID NO:360;
 CDR-H2, selected from the group consisting of:
 residues 52-67 of SEQ ID NO:1;
 SEQ ID NO:118;
 SEQ ID NO:122;
 SEQ ID NO:126;
 SEQ ID NO:130;
 SEQ ID NO:134;
 SEQ ID NO:138;
 SEQ ID NO:142;
 SEQ ID NO:146;
 SEQ ID NO:150;
 SEQ ID NO:154;
 SEQ ID NO:158;
 SEQ ID NO:162;
 SEQ ID NO:166;
 SEQ ID NO:170;
 SEQ ID NO:174;
 SEQ ID NO:178;
 SEQ ID NO:182;
 SEQ ID NO:186;
 SEQ ID NO:190;
 SEQ ID NO:194;
 SEQ ID NO:198;
 SEQ ID NO:202;
 SEQ ID NO:206;
 SEQ ID NO:210;
 SEQ ID NO:214;
 residues 52-67 of SEQ ID NO:334;
 residues 52-67 of SEQ ID NO:336;
 residues 52-67 of SEQ ID NO:338;
 residues 52-67 of SEQ ID NO:340;
 residues 52-67 of SEQ ID NO:342;
 residues 52-67 of SEQ ID NO:344;
 residues 52-67 of SEQ ID NO:346;
 residues 52-67 of SEQ ID NO:348;
 residues 52-67 of SEQ ID NO:350;
 residues 52-67 of SEQ ID NO:352;
 residues 52-67 of SEQ ID NO:354;
 residues 52-67 of SEQ ID NO:356;
 residues 52-67 of SEQ ID NO:358; and
 residues 52-67 of SEQ ID NO:360;
 CDR-H3 is selected from the group consisting of:
 residues 100-110 of SEQ ID NO:1;
 SEQ ID NO:119;
 SEQ ID NO:123;
 SEQ ID NO:127;
 SEQ ID NO:131;
 SEQ ID NO:135;
 SEQ ID NO:139;
 SEQ ID NO:143;
 SEQ ID NO:147;
 SEQ ID NO:151;
 SEQ ID NO:155;
 SEQ ID NO:159;
 SEQ ID NO:163;
 SEQ ID NO:167;
 SEQ ID NO:171;
 SEQ ID NO:175;
 SEQ ID NO:179;
 SEQ ID NO:183;

334

SEQ ID NO:187;
 SEQ ID NO:191;
 SEQ ID NO:195;
 SEQ ID NO:199;
 SEQ ID NO:203;
 SEQ ID NO:207;
 SEQ ID NO:211;
 SEQ ID NO:215;
 residues 100-110 of SEQ ID NO:334;
 residues 100-110 of SEQ ID NO:336;
 residues 100-110 of SEQ ID NO:338;
 residues 100-110 of SEQ ID NO:340;
 residues 100-110 of SEQ ID NO:342;
 residues 100-110 of SEQ ID NO:344;
 residues 100-110 of SEQ ID NO:346;
 residues 100-110 of SEQ ID NO:348;
 residues 100-110 of SEQ ID NO:350;
 residues 100-110 of SEQ ID NO:352;
 residues 100-110 of SEQ ID NO:354;
 residues 100-110 of SEQ ID NO:356;
 residues 100-110 of SEQ ID NO:358; and
 residues 100-110 of SEQ ID NO:360;
 CDR-L1 is selected from the group consisting of:
 residues 23-33 of SEQ ID NO:111;
 SEQ ID NO:217;
 SEQ ID NO:221;
 SEQ ID NO:225;
 SEQ ID NO:229;
 SEQ ID NO:233;
 SEQ ID NO:237;
 SEQ ID NO:241;
 SEQ ID NO:245;
 SEQ ID NO:249;
 SEQ ID NO:253;
 SEQ ID NO:257;
 SEQ ID NO:261;
 SEQ ID NO:265;
 SEQ ID NO:269;
 SEQ ID NO:273;
 SEQ ID NO:277;
 SEQ ID NO:281;
 SEQ ID NO:285;
 SEQ ID NO:289;
 SEQ ID NO:293;
 SEQ ID NO:297;
 SEQ ID NO:301;
 SEQ ID NO:305;
 SEQ ID NO:309;
 SEQ ID NO:313;
 residues 23-33 of SEQ ID NO:335;
 residues 23-33 of SEQ ID NO:337;
 residues 23-33 of SEQ ID NO:339;
 residues 23-33 of SEQ ID NO:341;
 residues 23-33 of SEQ ID NO:343;
 residues 24-34 of SEQ ID NO:345;
 residues 23-33 of SEQ ID NO:347;
 residues 24-34 of SEQ ID NO:349;
 residues 24-34 of SEQ ID NO:351;
 residues 24-34 of SEQ ID NO:353;
 residues 24-34 of SEQ ID NO:355;
 residues 23-33 of SEQ ID NO:357;
 residues 23-33 of SEQ ID NO:359; and
 residues 23-33 of SEQ ID NO:361;
 CDR-L2 is selected from the group consisting of:
 residues 49-55 of SEQ ID NO:111;
 SEQ ID NO:230;
 SEQ ID NO:234;

335

SEQ ID NO:238;
 SEQ ID NO:242;
 SEQ ID NO:246;
 SEQ ID NO:250;
 SEQ ID NO:254;
 SEQ ID NO:258;
 SEQ ID NO:262;
 SEQ ID NO:266;
 SEQ ID NO:270;
 SEQ ID NO:218;
 SEQ ID NO:222;
 SEQ ID NO:226;
 SEQ ID NO:274;
 SEQ ID NO:278;
 SEQ ID NO:302;
 SEQ ID NO:294;
 SEQ ID NO:282;
 SEQ ID NO:290;
 SEQ ID NO:298;
 SEQ ID NO:286;
 SEQ ID NO:306;
 SEQ ID NO:310;
 SEQ ID NO:314;
 residues 49-55 of SEQ ID NO:335;
 residues 49-55 of SEQ ID NO:337;
 residues 49-55 of SEQ ID NO:339;
 residues 49-55 of SEQ ID NO:341;
 residues 49-55 of SEQ ID NO:343;
 residues 50-56 of SEQ ID NO:345;
 residues 49-55 of SEQ ID NO:347;
 residues 50-56 of SEQ ID NO:349;
 residues 50-56 of SEQ ID NO:351;
 residues 50-56 of SEQ ID NO:353;
 residues 50-56 of SEQ ID NO:355;
 residues 49-55 of SEQ ID NO:357;
 residues 49-55 of SEQ ID NO:359; and
 residues 49-55 of SEQ ID NO:361;
 and
 CDR-L3 is selected from the group consisting of:
 residues 88-96 of SEQ ID NO:111;
 SEQ ID NO:231;
 SEQ ID NO:235;
 SEQ ID NO:239;
 SEQ ID NO:243;
 SEQ ID NO:247;
 SEQ ID NO:251;
 SEQ ID NO:255;
 SEQ ID NO:259;
 SEQ ID NO:263;
 SEQ ID NO:267;
 SEQ ID NO:271;
 SEQ ID NO:219;
 SEQ ID NO:223;
 SEQ ID NO:227;
 SEQ ID NO:275;
 SEQ ID NO:279;
 SEQ ID NO:303;
 SEQ ID NO:295;
 SEQ ID NO:283;
 SEQ ID NO:291;
 SEQ ID NO:299;
 SEQ ID NO:287;
 SEQ ID NO:307;
 SEQ ID NO:311;
 SEQ ID NO:315;
 residues 88-96 of SEQ ID NO:335;
 residues 88-96 of SEQ ID NO:337;

336

residues 88-96 of SEQ ID NO:339;
 residues 88-96 of SEQ ID NO:341;
 residues 88-96 of SEQ ID NO:343;
 residues 89-97 of SEQ ID NO:345;
 residues 88-96 of SEQ ID NO:347;
 residues 89-97 of SEQ ID NO:349;
 residues 89-97 of SEQ ID NO:351;
 residues 89-97 of SEQ ID NO:353;
 residues 89-97 of SEQ ID NO:355;
 residues 88-96 of SEQ ID NO:357;
 residues 88-96 of SEQ ID NO:359; and
 residues 88-96 of SEQ ID NO:361.
 2. The binding protein according to claim 1, wherein at
 least one said CDR comprises an amino acid sequence
 selected from the group consisting of:
 residues 31-37 of SEQ ID NO:1 (CDR-H1); residues 52-67
 of SEQ ID NO:1 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ
 ID NO:1 (CDR-H3);
 residues 23-33 of SEQ ID NO:111 (CDR-L1); residues
 49-55 of SEQ ID NO:111 (CDR-L2); residues 88-96 of
 SEQ ID NO:111 (CDR-L3);
 SEQ ID NO:117 (CDR-H1); SEQ ID NO:118 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:119 (CDR-H3);
 SEQ ID NO:121 (CDR-H1); SEQ ID NO:122 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:123 (CDR-H3);
 SEQ ID NO:125 (CDR-H1); SEQ ID NO:126 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:127 (CDR-H3);
 SEQ ID NO:129 (CDR-H1); SEQ ID NO:130 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:131 (CDR-H3);
 SEQ ID NO:133 (CDR-H1); SEQ ID NO:134 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:135 (CDR-H3);
 SEQ ID NO:137 (CDR-H1); SEQ ID NO:138 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:139 (CDR-H3);
 SEQ ID NO:141 (CDR-H1); SEQ ID NO:142 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:143 (CDR-H3);
 SEQ ID NO:145 (CDR-H1); SEQ ID NO:146 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:147 (CDR-H3);
 SEQ ID NO:149 (CDR-H1); SEQ ID NO:150 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:151 (CDR-H3); SEQ ID NO:153 (CDR-
 H1); SEQ ID NO:154 (CDR-H2); SEQ ID NO:155
 (CDR-H3); SEQ ID NO:157 (CDR-H1); SEQ ID
 NO:158 (CDR-H2); SEQ ID NO:159 (CDR-H3); SEQ
 ID NO:161 (CDR-H1); SEQ ID NO:162 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:163 (CDR-H3); SEQ ID NO:165 (CDR-
 H1); SEQ ID NO:166 (CDR-H2); SEQ ID NO:167
 (CDR-H3); SEQ ID NO:169 (CDR-H1); SEQ ID
 NO:170 (CDR-H2); SEQ ID NO:171 (CDR-H3); SEQ
 ID NO:173 (CDR-H1); SEQ ID NO:174 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:175 (CDR-H3); SEQ ID NO:177 (CDR-
 H1); SEQ ID NO:178 (CDR-H2); SEQ ID NO:179
 (CDR-H3); SEQ ID NO:181 (CDR-H1); SEQ ID
 NO:182 (CDR-H2); SEQ ID NO:183 (CDR-H3); SEQ
 ID NO:185 (CDR-H1); SEQ ID NO:186 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:187 (CDR-H3); SEQ ID NO:189 (CDR-
 H1); SEQ ID NO:190 (CDR-H2); SEQ ID NO:191
 (CDR-H3); SEQ ID NO:193 (CDR-H1); SEQ ID
 NO:194 (CDR-H2); SEQ ID NO:195 (CDR-H3);
 SEQ ID NO:197 (CDR-H1); SEQ ID NO:198 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:199 (CDR-H3); SEQ ID NO:201 (CDR-
 H1); SEQ ID NO:202 (CDR-H2); SEQ ID NO:203
 (CDR-H3);
 SEQ ID NO:205 (CDR-H1); SEQ ID NO:206 (CDR-H2);
 SEQ ID NO:207 (CDR-H3); SEQ ID NO:209 (CDR-
 H1); SEQ ID NO:210 (CDR-H2); SEQ ID NO:211
 (CDR-H3); SEQ ID NO:213 (CDR-H1); SEQ ID
 NO:214 (CDR-H2); SEQ ID NO:215 (CDR-H3); SEQ
 ID NO:217 (CDR-L1); SEQ ID NO:218 (CDR-L2);

US 8,623,358 B2

337

SEQ ID NO:219 (CDR-L3); SEQ ID NO:221 (CDR-L1); SEQ ID NO:222 (CDR-L2); SEQ ID NO:223 (CDR-L3); SEQ ID NO:225 (CDR-L1); SEQ ID NO:226 (CDR-L2); SEQ ID NO:227 (CDR-L3); SEQ ID NO:229 (CDR-L1); SEQ ID NO:230 (CDR-L2); SEQ ID NO:231 (CDR-L3); SEQ ID NO:233 (CDR-L1); SEQ ID NO:234 (CDR-L2); SEQ ID NO:235 (CDR-L3); SEQ ID NO:237 (CDR-L1); SEQ ID NO:238 (CDR-L2); SEQ ID NO:239 (CDR-L3); SEQ ID NO:241 (CDR-L1); SEQ ID NO:242 (CDR-L2); SEQ ID NO:243 (CDR-L3); SEQ ID NO:245 (CDR-L1); SEQ ID NO:246 (CDR-L2); SEQ ID NO:247 (CDR-L3); SEQ ID NO:249 (CDR-L1); SEQ ID NO:250 (CDR-L2); SEQ ID NO:251 (CDR-L3); SEQ ID NO:253 (CDR-L1); SEQ ID NO:254 (CDR-L2); SEQ ID NO:255 (CDR-L3); SEQ ID NO:257 (CDR-L1); SEQ ID NO:258 (CDR-L2); SEQ ID NO:259 (CDR-L3); SEQ ID NO:261 (CDR-L1); SEQ ID NO:262 (CDR-L2); SEQ ID NO:263 (CDR-L3); SEQ ID NO:265 (CDR-L1); SEQ ID NO:266 (CDR-L2); SEQ ID NO:267 (CDR-L3); SEQ ID NO:269 (CDR-L1); SEQ ID NO:270 (CDR-L2); SEQ ID NO:271 (CDR-L3); SEQ ID NO:273 (CDR-L1); SEQ ID NO:274 (CDR-L2); SEQ ID NO:275 (CDR-L3); SEQ ID NO:277 (CDR-L1); SEQ ID NO:278 (CDR-L2); SEQ ID NO:279 (CDR-L3); SEQ ID NO:281 (CDR-L1); SEQ ID NO:282 (CDR-L2); SEQ ID NO:283 (CDR-L3); SEQ ID NO:285 (CDR-L1); SEQ ID NO:286 (CDR-L2); SEQ ID NO:287 (CDR-L3); SEQ ID NO:289 (CDR-L1); SEQ ID NO:290 (CDR-L2); SEQ ID NO:291 (CDR-L3); SEQ ID NO:293 (CDR-L1); SEQ ID NO:294 (CDR-L2); SEQ ID NO:295 (CDR-L3); SEQ ID NO:297 (CDR-L1); SEQ ID NO:298 (CDR-L2); SEQ ID NO:299 (CDR-L3); SEQ ID NO:301 (CDR-L1); SEQ ID NO:302 (CDR-L2); SEQ ID NO:303 (CDR-L3); SEQ ID NO:305 (CDR-L1); SEQ ID NO:306 (CDR-L2); SEQ ID NO:307 (CDR-L3); SEQ ID NO:309 (CDR-L1); SEQ ID NO:310 (CDR-L2); SEQ ID NO:311 (CDR-L3); SEQ ID NO:313 (CDR-L1); SEQ ID NO:314 (CDR-L2); SEQ ID NO:315 (CDR-L3); residues 31-37 of SEQ ID NO:334 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:334 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:334 (CDR-H3); residues 23-33 of SEQ ID NO:335 (CDR-L1); residues 49-55 of SEQ ID NO:335 (CDR-L2); residues 88-96 of SEQ ID NO:335 (CDR-L3); residues 31-37 of SEQ ID NO:336 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:336 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:336 (CDR-H3); residues 23-33 of SEQ ID NO:337 (CDR-L1); residues 49-55 of SEQ ID NO:337 (CDR-L2); residues 88-96 of SEQ ID NO:337 (CDR-L3); residues 31-37 of SEQ ID NO:338 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:338 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:338 (CDR-H3); residues 23-33 of SEQ ID NO:339 (CDR-L1); residues 49-55 of SEQ ID NO:339 (CDR-L2); residues 88-96 of SEQ ID NO:339 (CDR-L3); residues 31-37 of SEQ ID NO:340 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:340 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:340 (CDR-H3); residues 23-33 of SEQ ID NO:341 (CDR-L1); residues 49-55 of SEQ ID NO:341 (CDR-L2); residues 88-96 of SEQ ID NO:341 (CDR-L3);

338

residues 31-37 of SEQ ID NO:342 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:342 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:342 (CDR-H3); residues 23-33 of SEQ ID NO:343 (CDR-L1); residues 49-55 of SEQ ID NO:343 (CDR-L2); residues 88-96 of SEQ ID NO:343 (CDR-L3); residues 31-37 of SEQ ID NO:344 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:344 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:344 (CDR-H3); residues 24-34 of SEQ ID NO:345 (CDR-L1); residues 50-56 of SEQ ID NO:345 (CDR-L2); residues 89-97 of SEQ ID NO:345 (CDR-L3); residues 31-37 of SEQ ID NO:346 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:346 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:346 (CDR-H3); residues 23-33 of SEQ ID NO:347 (CDR-L1); residues 49-55 of SEQ ID NO:347 (CDR-L2); residues 88-96 of SEQ ID NO:347 (CDR-L3); residues 31-37 of SEQ ID NO:348 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:348 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:348 (CDR-H3); residues 24-34 of SEQ ID NO:349 (CDR-L1); residues 50-56 of SEQ ID NO:349 (CDR-L2); residues 89-97 of SEQ ID NO:349 (CDR-L3); residues 31-37 of SEQ ID NO:350 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:350 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:350 (CDR-H3); residues 24-34 of SEQ ID NO:351 (CDR-L1); residues 50-56 of SEQ ID NO:351 (CDR-L2); residues 89-97 of SEQ ID NO:351 (CDR-L3); residues 31-37 of SEQ ID NO:352 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:352 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:352 (CDR-H3); residues 24-34 of SEQ ID NO:353 (CDR-L1); residues 50-56 of SEQ ID NO:353 (CDR-L2); residues 89-97 of SEQ ID NO:353 (CDR-L3); residues 31-37 of SEQ ID NO:354 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:354 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:354 (CDR-H3); residues 24-34 of SEQ ID NO:355 (CDR-L1); residues 50-56 of SEQ ID NO:355 (CDR-L2); residues 89-97 of SEQ ID NO:355 (CDR-L3); residues 31-37 of SEQ ID NO:356 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:356 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:356 (CDR-H3); residues 23-33 of SEQ ID NO:357 (CDR-L1); residues 49-55 of SEQ ID NO:357 (CDR-L2); residues 88-96 of SEQ ID NO:357 (CDR-L3); residues 31-37 of SEQ ID NO:358 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:358 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:358 (CDR-H3); residues 23-33 of SEQ ID NO:359 (CDR-L1); residues 49-55 of SEQ ID NO:359 (CDR-L2); residues 88-96 of SEQ ID NO:359 (CDR-L3); residues 31-37 of SEQ ID NO:360 (CDR-H1); residues 52-67 of SEQ ID NO:360 (CDR-H2); residues 100-110 of SEQ ID NO:360 (CDR-H3); residues 23-33 of SEQ ID NO:361 (CDR-L1); residues 49-55 of SEQ ID NO:361 (CDR-L2); residues 88-96 of SEQ ID NO:361 (CDR-L3).

3. The binding protein according to claim 1 or claim 2, wherein said binding protein comprises at least 3 CDRs selected from the group of variable domain CDR sets consisting of:

VH E9 CDR Set

CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:1

CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:1

339

CDR-H3 residues 100-110 of SEQ ID NO:1
 VL E9 CDR Set
 CDR-L1: residues 23-33 of SEQ ID NO:111
 CDR-L2: residues 49-55 of SEQ ID NO:111
 CDR-L3: residues 88-96 of SEQ ID NO:111
 VH E9.4 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:117
 CDR-H2: SEQ ID NO:118
 CDR-H3: SEQ ID NO:119
 VL E9.4 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:229
 CDR-L2: SEQ ID NO:230
 CDR-L3: SEQ ID NO:231
 VH E9.11 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:121
 CDR-H2: SEQ ID NO:122
 CDR-H3: SEQ ID NO:123
 VL E9.11 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:233
 CDR-L2: SEQ ID NO:234
 CDR-L3: SEQ ID NO:235
 VH E9.14 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:125
 CDR-H2: SEQ ID NO:126
 CDR-H3: SEQ ID NO:127
 VL E9.14 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:237
 CDR-L2: SEQ ID NO:238
 CDR-L3: SEQ ID NO:239
 VH E9.17 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:129
 CDR-H2: SEQ ID NO:130
 CDR-H3: SEQ ID NO:131
 VL E9.17 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:241
 CDR-L2: SEQ ID NO:242
 CDR-L3: SEQ ID NO:243
 VH E9.18 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:133
 CDR-H2: SEQ ID NO:134
 CDR-H3: SEQ ID NO:135
 VL E9.18 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:245
 CDR-L2: SEQ ID NO:246
 CDR-L3: SEQ ID NO:247
 VH E9.19 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:137
 CDR-H2: SEQ ID NO:138
 CDR-H3: SEQ ID NO:139
 VL E9.19 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:249
 CDR-L2: SEQ ID NO:250
 CDR-L3: SEQ ID NO:251
 VH E9.22 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:141
 CDR-H2: SEQ ID NO:142
 CDR-H3: SEQ ID NO:143
 VL E9.22 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:253
 CDR-L2: SEQ ID NO:254
 CDR-L3: SEQ ID NO:255
 VH E9.48 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:145
 CDR-H2: SEQ ID NO:146
 CDR-H3: SEQ ID NO:147
 VL E9.48 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:257

340

CDR-L2: SEQ ID NO:258
 CDR-L3: SEQ ID NO:259
 VH E9.65 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:149
 CDR-H2: SEQ ID NO:150
 CDR-H3: SEQ ID NO:151
 VL E9.65 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:261
 CDR-L2: SEQ ID NO:262
 CDR-L3: SEQ ID NO:263
 VH E9.66 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:153
 CDR-H2: SEQ ID NO:154
 CDR-H3: SEQ ID NO:155
 VL E9.66 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:265
 CDR-L2: SEQ ID NO:266
 CDR-L3: SEQ ID NO:267
 VH E9.71 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:157
 CDR-H2: SEQ ID NO:158
 CDR-H3: SEQ ID NO:159
 VL E9.71 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:269
 CDR-L2: SEQ ID NO:270
 CDR-L3: SEQ ID NO:271
 VH E9.13 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:161
 CDR-H2: SEQ ID NO:162
 CDR-H3: SEQ ID NO:163
 VL E9.13 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:217
 CDR-L2: SEQ ID NO:218
 CDR-L3: SEQ ID NO:219
 VH E9.16 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:165
 CDR-H2: SEQ ID NO:166
 CDR-H3: SEQ ID NO:167
 VL E9.16 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:221
 CDR-L2: SEQ ID NO:222
 CDR-L3: SEQ ID NO:223
 VH E9.38 CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:169
 CDR-H2: SEQ ID NO:170
 CDR-H3: SEQ ID NO:171
 VL E9.38 CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:225
 CDR-L2: SEQ ID NO:226
 CDR-L3: SEQ ID NO:227
 VH E9.2B CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:173
 CDR-H2: SEQ ID NO:174
 CDR-H3: SEQ ID NO:175
 VL E9.2B CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:273
 CDR-L2: SEQ ID NO:274
 CDR-L3: SEQ ID NO:275
 VH E9.1F CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:177
 CDR-H2: SEQ ID NO:178
 CDR-H3: SEQ ID NO:179
 VL E9.1F CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:277
 CDR-L2: SEQ ID NO:278
 CDR-L3: SEQ ID NO:279
 VH E9.10H CDR Set

US 8,623,358 B2

341

CDR-H1: SEQ ID NO:181
 CDR-H2: SEQ ID NO:182
 CDR-H3: SEQ ID NO:183
 VL E9.10H CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:301
 CDR-L2: SEQ ID NO:302
 CDR-L3: SEQ ID NO:303
 VH E9.5E CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:185
 CDR-H2: SEQ ID NO:186
 CDR-H3: SEQ ID NO:187
 VL E9.5E CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:293
 CDR-L2: SEQ ID NO:294
 CDR-L3: SEQ ID NO:295
 VH E9.10C CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:189
 CDR-H2: SEQ ID NO:190
 CDR-H3: SEQ ID NO:191
 VL E9.10C CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:281
 CDR-L2: SEQ ID NO:282
 CDR-L3: SEQ ID NO:283
 VH E9.7E CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:193
 CDR-H2: SEQ ID NO:194
 CDR-H3: SEQ ID NO:195
 VL E9.7E CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:289
 CDR-L2: SEQ ID NO:290
 CDR-L3: SEQ ID NO:291
 VH E9.12B CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:197
 CDR-H2: SEQ ID NO:198
 CDR-H3: SEQ ID NO:199
 VL E9.12B CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:297
 CDR-L2: SEQ ID NO:298
 CDR-L3: SEQ ID NO:299
 VH E9.10E CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:201
 CDR-H2: SEQ ID NO:202
 CDR-H3: SEQ ID NO:203
 VL E9.10E CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:285
 CDR-L2: SEQ ID NO:286
 CDR-L3: SEQ ID NO:287
 VH E9.6A CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:205
 CDR-H2: SEQ ID NO:206
 CDR-H3: SEQ ID NO:207
 VL E9.6A CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:305
 CDR-L2: SEQ ID NO:306
 CDR-L3: SEQ ID NO:307
 VH E9.7A CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:209
 CDR-H2: SEQ ID NO:210
 CDR-H3: SEQ ID NO:211
 VL E9.7A CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:309
 CDR-L2: SEQ ID NO:310
 CDR-L3: SEQ ID NO:311
 VH E9.8H CDR Set
 CDR-H1: SEQ ID NO:213
 CDR-H2: SEQ ID NO:214
 CDR-H3: SEQ ID NO:215

342

VL E9.8H CDR Set
 CDR-L1: SEQ ID NO:313
 CDR-L2: SEQ ID NO:314
 CDR-L3: SEQ ID NO:315
 5 VH E9.1 CDR Set
 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:334
 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:334
 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:334
 VL E9.1 CDR Set
 10 CDR-L1: residues 23-33 of SEQ ID NO:335
 CDR-L2: residues 49-55 of SEQ ID NO:335
 CDR-L3: residues 88-96 of SEQ ID NO:335
 VH E9-SE1 CDR Set
 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:336
 15 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:336
 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:336
 VL E9-SE1 CDR Set
 CDR-L1: residues 23-33 of SEQ ID NO:337
 CDR-L2: residues 49-55 of SEQ ID NO:337
 20 CDR-L3: residues 88-96 of SEQ ID NO:337
 VH E9-SE2 CDR Set
 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:338
 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:338
 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:338
 25 VL E9-SE2 CDR Set
 CDR-L1: residues 23-33 of SEQ ID NO:339
 CDR-L2: residues 49-55 of SEQ ID NO:339
 CDR-L3: residues 88-96 of SEQ ID NO:339
 VH E9-SE3 CDR Set
 30 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:340
 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:340
 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:340
 VL E9-SE3 CDR Set
 CDR-L1: residues 23-33 of SEQ ID NO:341
 35 CDR-L2: residues 49-55 of SEQ ID NO:341
 CDR-L3: residues 88-96 of SEQ ID NO:341
 VH E9-SE4 CDR Set
 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:342
 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:342
 40 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:342
 VL E9-SE4 CDR Set
 CDR-L1: residues 23-33 of SEQ ID NO:343
 CDR-L2: residues 49-55 of SEQ ID NO:343
 CDR-L3: residues 88-96 of SEQ ID NO:343
 45 VH E9-SE5 CDR Set
 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:344
 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:344
 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:344
 VL E9-SE5 CDR Set
 50 CDR-L1: residues 24-34 of SEQ ID NO:345
 CDR-L2: residues 50-56 of SEQ ID NO:345
 CDR-L3: residues 89-97 of SEQ ID NO:345
 VH E9-SE6 CDR Set
 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:346
 55 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:346
 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:346
 VL E9-SE6 CDR Set
 CDR-L1: residues 23-33 of SEQ ID NO:347
 CDR-L2: residues 49-55 of SEQ ID NO:347
 60 CDR-L3: residues 88-96 of SEQ ID NO:347
 VH E9-SE7 CDR Set
 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:348
 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:348
 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:348
 65 VL E9-SE7 CDR Set
 CDR-L1: residues 24-34 of SEQ ID NO:349
 CDR-L2: residues 50-56 of SEQ ID NO:349

US 8,623,358 B2

343

CDR-L3: residues 89-97 of SEQ ID NO:349
 VH E9-SE8 CDR Set
 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:350
 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:350
 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:350
 VL E9-SE8 CDR Set
 CDR-L1: residues 24-34 of SEQ ID NO:351
 CDR-L2: residues 50-56 of SEQ ID NO:351
 CDR-L3: residues 89-97 of SEQ ID NO:351
 VH E9-FR1 CDR Set
 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:352
 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:352
 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:352
 VL E9-FR1 CDR Set
 CDR-L1: residues 24-34 of SEQ ID NO:353
 CDR-L2: residues 50-56 of SEQ ID NO:353
 CDR-L3: residues 89-97 of SEQ ID NO:353
 VH E9-FR2 CDR Set
 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:354
 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:354
 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:354
 VL E9-FR2 CDR Set
 CDR-L1: residues 24-34 of SEQ ID NO:355
 CDR-L2: residues 50-56 of SEQ ID NO:355
 CDR-L3: residues 89-97 of SEQ ID NO:355
 VH E9.71 CDR Set
 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:356
 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:356
 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:356
 VL E9.71 CDR Set
 CDR-L1: residues 23-33 of SEQ ID NO:357
 CDR-L2: residues 49-55 of SEQ ID NO:357
 CDR-L3: residues 88-96 of SEQ ID NO:357
 VH E9.71(M) CDR Set
 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:358
 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:358
 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:358
 VL E9.71(M) CDR Set
 CDR-L1: residues 23-33 of SEQ ID NO:359
 CDR-L2: residues 49-55 of SEQ ID NO:359
 CDR-L3: residues 88-96 of SEQ ID NO:359
 VH E9.71(L) CDR Set
 CDR-H1: residues 31-37 of SEQ ID NO:360
 CDR-H2: residues 52-67 of SEQ ID NO:360
 CDR-H3: residues 100-110 of SEQ ID NO:360
 VL E9.71(L) CDR Set
 CDR-L1: residues 23-33 of SEQ ID NO:361
 CDR-L2: residues 49-55 of SEQ ID NO:361
 CDR-L3: residues 88-96 of SEQ ID NO:361.

4. The binding protein according to claim 3, comprising at least two variable domain CDR sets.

5. The binding protein according to claim 4, wherein said at least two variable domain CDR sets are selected from a group consisting of:

VH E9 CDR Set and VL E9 CDR Set,
 VH E9.4 CDR Set and VL E9.4 CDR Set,
 VH E9.11 CDR Set and VL E9.11 CDR Set,
 VH E9.14 CDR Set and VL E9.14 CDR Set,
 VH E9.17 CDR Set and VL E9.17 CDR Set,
 VH E9.18 CDR Set and VL E9.18 CDR Set,
 VH E9.19 CDR Set and VL E9.19 CDR Set,
 VH E9.22 CDR Set and VL E9.22 CDR Set,
 VH E9.48 CDR Set and VL E9.48 CDR Set,
 VH E9.65 CDR Set and VL E9.65 CDR Set,
 VH E9.66 CDR Set and VL E9.66 CDR Set,
 VH E9.71 CDR Set and VL E9.71 CDR Set,
 VH E9.13 CDR Set and VL E9.13 CDR Set,

344

VH E9.16 CDR Set and VL E9.16 CDR Set,
 VH E9.38 CDR Set and VL E9.38 CDR Set,
 VH E9.2B CDR Set and VL E9.2B CDR Set,
 VH E9.1F CDR Set and VL E9.1F CDR Set,
 5 VH E9.10H CDR Set and VL E9.10H CDR Set,
 VH E9.5E CDR Set and VL E9.5E CDR Set,
 VH E9.10C CDR Set and VL E9.10C CDR Set,
 VH E9.7E CDR Set and VL E9.7E CDR Set,
 VH E9.12B CDR Set and VL E9.12B CDR Set,
 10 VH E9.10E CDR Set and VL E9.10E CDR Set,
 VH E9.6A CDR Set and VL E9.6A CDR Set,
 VH E9.7A CDR Set and VL E9.7A CDR Set,
 VH E9.8H CDR Set and VL E9.8H CDR Set,
 VH E9-SE1 CDR Set and VL E9-SE1 CDR Set,
 15 VH E9-SE2 CDR Set and VL E9-SE2 CDR Set,
 VH E9-SE3 CDR Set and VL E9-SE3 CDR Set,
 VH E9-SE4 CDR Set and VL E9-SE4 CDR Set,
 VH E9-SE5 CDR Set and VL E9-SE5 CDR Set,
 VH E9-SE6 CDR Set and VL E9-SE6 CDR Set,
 20 VH E9-SE7 CDR Set and VL E9-SE7 CDR Set,
 VH E9-SE8 CDR Set and VL E9-SE8 CDR Set,
 VH E9-FR1 CDR Set and VL E9-FR1 CDR Set,
 VH E9-FR2 CDR Set and VL E9-FR2 CDR Set,
 VH E9.71 CDR Set and VL E9.71 CDR Set,
 25 VH E9.71(M) CDR Set and VL E9.71(M) CDR Set, and
 VH E9.71(L) CDR Set and VL E9.71(L) CDR Set.

6. The binding protein according to any one of claims 1-2, further comprising a human acceptor framework.

7. The binding protein according to claim 6, wherein said human acceptor framework comprises an amino acid sequence selected from the group consisting of:

SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, and SEQ ID NO: 98.

8. The binding protein according to claim 7, wherein said human acceptor framework comprises at least one framework region amino acid substitution at a key residue, said key residue selected from the group consisting of:

65 a residue adjacent to a CDR;
 a glycosylation site residue;
 a rare residue;

345

a residue capable of interacting with human DLL4
a canonical residue;
a contact residue between heavy chain variable region and
light chain variable region;
a residue within a Vernier zone; and
a residue in a region that overlaps between a Chothia-
defined variable heavy chain CDR1 and a Kabat-defined
first heavy chain framework.

9. The binding protein according to claim 8, wherein said
key residue is selected from the group consisting of: 2H, 4H,
24H, 26H, 27H, 29H, 34H, 35H, 37H, 39H, 44H, 45H, 47H,
48H, 49H, 50H, 51H, 58H, 59H, 60H, 63H, 67H, 69H, 71H,
73H, 76H, 78H, 91H, 93H, 94H, 2L, 4L, 25L, 29L, 27bL,
33L, 34L, 36L, 38L, 43L, 44L, 46L, 47L, 48L, 49L, 55L, 58L,
62L, 64L, 71L, 87L, 89L, 90L, 91L, 94L, and 95L.

10. The binding protein according to claim 1, wherein said
binding protein comprises at least one variable domain hav-
ing amino acid sequence selected from the group consisting
of:

SEQ ID NOS:1, 111, 116, 228, 120, 232, 124, 236, 128,
240, 132, 244, 136, 248, 140, 252, 144, 256, 148, 260,
152, 264, 156, 268, 160, 216, 164, 220, 168, 224, 172,
272, 176, 276, 180, 300, 184, 292, 188, 280, 192, 288,
196, 296, 200, 284, 204, 304, 208, 308, 212, 312, 334,
335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345,
346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356,
357, 358, 359, 360, and 361.

11. The binding protein according to claim 10, wherein
said binding protein comprises two variable domains,
wherein said two variable domains have amino acid
sequences selected from the group consisting of: SEQ ID
NOS:1 and 111, SEQ ID NOS:116 and 228, SEQ ID NOS:
120 and 232, SEQ ID NOS:124 and 236, SEQ ID NOS:128
and 240, SEQ ID NOS:132 and 244, SEQ ID NOS:136 and
248, SEQ ID NOS:140 and 252, SEQ ID NOS:144 and 256,
SEQ ID NOS:148 and 260, SEQ ID NOS:152 and 264, SEQ
ID NOS:156 and 268, SEQ ID NOS:160 and 216, SEQ ID
NOS:164 and 220, SEQ ID NOS:168 and 224, SEQ ID
NOS:172 and 272, SEQ ID NOS:176 and 276, SEQ ID NOS:
180 and 300, SEQ ID NOS:184 and 292, SEQ ID NOS:188
and 280, SEQ ID NOS:192 and 288, SEQ ID NOS:196 and
296, SEQ ID NOS:200 and 284, SEQ ID NOS:204 and 304,
SEQ ID NOS:208 and 308, SEQ ID NOS:212 and 312, SEQ
ID NOS:334 and 335, SEQ ID NOS:336 and 337, SEQ ID
NOS:338 and 339, SEQ ID NOS:340 and 341, SEQ ID NOS:
342 and 343, SEQ ID NOS:344 and 345, SEQ ID NOS:346
and 347, SEQ ID NOS:348 and 349, SEQ ID NOS:350 and
351, SEQ ID NOS:352 and 353, SEQ ID NOS:354 and 355,
SEQ ID NOS:356 and 357, SEQ ID NOS:358 and 359, SEQ
ID NOS:360 and 361.

12. The binding protein according to claim 9, wherein said
binding protein comprises at least one variable domain hav-
ing an amino acid sequence selected from the group consist-
ing of: SEQ ID NOS:1, 111, 116, 228, 120, 232, 124, 236,
128, 240, 132, 244, 136, 248, 140, 252, 144, 256, 148, 260,
152, 264, 156, 268, 160, 216, 164, 220, 168, 224, 172, 272,
176, 276, 180, 300, 184, 292, 188, 280, 192, 288, 196, 296,
200, 284, 204, 304, 208, 308, 212, 312, 334, 335, 336, 337,
338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349,
350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, and
361.

13. The binding protein according to claim 12, further
comprising a heavy chain immunoglobulin constant domain
selected from the group consisting of: a human IgM constant
domain; a human IgG1 constant domain; a human IgG2 con-

346

stant domain; a human IgG3 constant domain; a human IgG4
constant domain; a human IgE constant domain and a human
IgA constant domain.

14. The binding protein according to claim 13 wherein said
heavy chain immunoglobulin constant domain is a human
IgG1 constant domain; said human IgG1 constant domain
comprising amino acid sequence selected from the group
consisting of SEQ ID NO:2 and SEQ ID NO:3.

15. The binding protein according to claim 1, further com-
prising a light chain immunoglobulin constant domain,
wherein said light chain immunoglobulin constant domain is
a human Ig kappa constant domain comprising amino acid
sequence SEQ ID NO:4.

16. The binding protein according to claim 1, further com-
prising a light chain immunoglobulin constant domain,
wherein said light chain immunoglobulin constant region
domain is a human Ig lambda constant domain comprising
amino acid sequence SEQ ID NO:5.

17. The binding protein according to claim 1 wherein said
binding protein is selected from the group consisting of: an
immunoglobulin molecule, an scFv, a monoclonal antibody, a
human antibody, a chimeric antibody, a humanized antibody,
a single domain antibody, a Fab fragment, a Fab' fragment, an
F(ab')₂, an Fv, a disulfide linked Fv, a single domain antibody,
a diabody, a multispecific antibody, a bispecific antibody, and
a dual specific antibody.

18. The binding protein according to claim 17 wherein said
binding protein is a human antibody.

19. A binding protein capable of binding human DLL-4,
said binding protein comprising:

an Ig constant heavy region having an amino acid sequence
selected from the group consisting of SEQ ID NO:2 and
SEQ ID NO:3;

an Ig constant light region having an amino acid sequence
selected from the group consisting of SEQ ID NO:4 and
SEQ ID NO:5;

an Ig variable heavy region having an amino acid sequence
selected from the group consisting of:

SEQ ID NOS:1, 116, 120, 124, 128, 132, 136, 140, 144,
148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188,
192, 196, 200, 204, 208, 212, 334, 336, 338, 340, 342,
344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, and 360; and

an Ig variable light region having an amino acid sequence
selected from the group consisting of:

SEQ ID NOS:111, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256,
260, 264, 268, 216, 220, 224, 272, 276, 300, 292, 280,
288, 296, 284, 304, 308, 312, 335, 337, 339, 341, 343,
345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, and 361.

20. The binding protein according to claim 19, wherein the
Ig constant light region is SEQ ID NO:5.

21. The binding protein according to any one of claims 1-2,
10-11, 13, 14, and 15-20, wherein the binding protein is
capable of blocking DLL4 interaction with a Notch protein
selected from the group consisting of Notch-1, Notch-2,
Notch-3, Notch-4, and combinations thereof.

22. The binding protein according to claim 21, wherein the
binding protein is capable of blocking DLL4 interaction with
Notch-1 and Notch-4.

23. The binding protein according to any one of claims 1-2,
10-11, 13, 14, and 15-20, wherein the binding protein is
capable of modulating a biological function of DLL4.

24. The binding protein according to any one of claims 1-2,
10-11, 13, 14, and 15-20, wherein said binding protein is
capable of neutralizing a DLL4.

25. The neutralizing binding protein according to claim 24 wherein said DLL4 is selected from the group consisting of: human DLL4, mouse DLL4, cynomolgus DLL4, and rat DLL4.

26. The binding protein according to claim 24 wherein said binding protein is capable of reducing normal angiogenesis.

27. The neutralizing binding protein according to claim 24, wherein said neutralizing binding protein has a dissociation constant (K_D) selected from the group consisting of: at most about 10^{-7} M; at most about 10^{-8} M; at most about 10^{-9} M; at most about 10^{-10} M; at most about 10^{-11} M; at most about 10^{-12} M; and at most 10^{-13} M.

28. The neutralizing binding protein according to claim 24, wherein said neutralizing binding protein has an on rate selected from the group consisting of: at least about $10^2 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$; at least about $10^3 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$; at least about $10^4 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$; at least about $10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$; and at least about $10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$.

29. The neutralizing binding protein according to claim 24, wherein said neutralizing binding protein has an off rate selected from the group consisting of: at most about 10^{-3}s^{-1} ; at most about 10^{-4}s^{-1} ; at most about 10^{-5}s^{-1} ; and at most about 10^{-6}s^{-1} .

30. A labeled binding protein comprising a binding protein of claim 17, wherein said binding protein is conjugated to a detectable label.

31. An antibody construct comprising a binding protein described in claim 1 and further comprising a linker polypeptide or an immunoglobulin constant domain.

32. The antibody construct according to claim 31, selected from the group consisting of:
an immunoglobulin molecules,
a monoclonal antibody,
a chimeric antibody,
a CDR-grafted antibody,
a humanized antibody,
a Fab,
a Fab',
a F(ab')_2 ,
a Fv,
a disulfide linked Fv,
a scFv,
a single domain antibody,
a diabody,
a multispecific antibody,
a dual specific antibody, and
a bispecific antibody.

33. The antibody construct according to claim 31, wherein said antibody construct comprises a heavy chain immunoglobulin constant domain selected from the group consisting of:
a human IgM constant domain,
a human IgG1 constant domain,
a human IgG2 constant domain,
a human IgG3 constant domain,
a human IgG4 constant domain,
a human IgE constant domain,
a human IgA constant domain,
and an IgG constant domain variant with one or more mutations altering binding strength to Fc neonatal receptor, Fc gamma receptors, or C1q.

34. An antibody conjugate comprising an antibody construct as described in claim 31, wherein said antibody construct is conjugated to a therapeutic or cytotoxic agent.

35. The antibody conjugate of claim 34, wherein said therapeutic or cytotoxic agent is selected from the group consisting of: an anti-metabolite, an alkylating agent, an antibiotic, a growth factor, a cytokine, an anti-angiogenic agent, an anti-mitotic agent, an anthracycline, toxin, and an apoptotic agent.

36. A pharmaceutical composition comprising the binding protein of claim 1, and a pharmaceutically acceptable carrier.

37. The pharmaceutical composition of claim 36 further comprising at least one additional therapeutic agent for treating a disorder in which DLL4 activity is detrimental.

38. The pharmaceutical composition of claim 37, wherein said additional agent is selected from the group consisting of: angiogenesis inhibitors; kinase inhibitors; co-stimulation molecule blockers; adhesion molecule blockers; anti-cytokine antibody or functional fragment thereof; methotrexate; corticosteroids; cyclosporine; rapamycin; FK506; and non-steroidal anti-inflammatory agents.

39. A binding protein capable of binding human DLL4, wherein said binding protein comprises an antibody or an antigen binding fragment thereof, said antibody or antigen binding fragment comprising:

a variable heavy chain domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 156, and
a variable light chain domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO 268.

40. The binding protein of claim 39, further comprising a heavy chain immunoglobulin constant domain comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:2 and SEQ ID NO:3, and

a light chain immunoglobulin constant domain comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO 4 and SEQ ID NO: 5.

41. A binding protein capable of binding human DLL4, wherein said binding protein comprises an antibody or an antigen binding fragment thereof, said antibody or antigen binding fragment comprising:

a variable heavy chain domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 360, and
a variable light chain domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO 361.

42. The binding protein of claim 41, further comprising a heavy chain immunoglobulin constant domain comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:2 and SEQ ID NO:3, and

a light chain immunoglobulin constant domain comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO 4 and SEQ ID NO: 5.

43. A binding protein capable of binding human DLL4, wherein said binding protein comprises an antibody or an antigen binding fragment thereof, said antibody or antigen binding fragment comprising:

a variable heavy chain domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 156, and
a variable light chain domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO 359.

44. The binding protein of claim 43, further comprising a heavy chain immunoglobulin constant domain comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:2 and SEQ ID NO:3, and

a light chain immunoglobulin constant domain comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO 4 and SEQ ID NO: 5.