

1

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-031220- -00004-0000

Fecha: 2012-05-25 17:47:26 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 75

Re: PI.-**ABBOTT LABORATORIES**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS DE UNIÓN A DLL4**".-Clase **C07K 16/28**.-Expediente número **12-031.220**.-

1. Me refiero al Oficio No. **4914** dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista de 28 de marzo de 2012.

2. Debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante realizar una modificación voluntaria sobre el capítulo reivindicatorio originalmente presentado, con el fin de corregir un error tipográfico de carácter involuntario contenido en la versión de la solicitud presentada en fase internacional.

La equivocación mencionada corresponde a un error en la numeración consecutiva de las reivindicaciones, ya que de forma inadvertida por el solicitante, se pasa de la reivindicación 170 a la reivindicación 172, omitiendo en forma involuntaria el número 171.

En este sentido, se ha corregido la numeración y las dependencias de las reivindicaciones originalmente presentadas como reivindicaciones 172 a 187, correspondiendo ahora a las reivindicaciones 171 a 186, manteniendo así la numeración correcta para las reivindicaciones que conforman el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud.

En relación con la anterior modificación, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que la misma **no amplía** de manera alguna el alcance de la presente invención, toda vez que se trata simplemente de una corrección en

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

la numeración de algunas de las reivindicaciones que fueron inicialmente presentadas.

3. De otro modo, dando respuesta al Oficio arriba mencionado y estando dentro del término establecido para ello, atentamente me permito allegar el recibo de pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales de la solicitud arriba mencionada. Dicho pago corresponde a las reivindicaciones 11 a 186 del capítulo reivindicatorio modificado presentado mediante este memorial. En consecuencia, este juego de reivindicaciones deberá ser estudiado junto con la presente solicitud.

4. Anexo me permito presentar:

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones;
- (b) Recibo No. 12-0042458, que acredita el pago de la tasa de modificación;
- (c) Recibos números 12-0042455, 12-0050677, 12-0050678, 12-0050679, 12-0050680, 12-0050681, 12-0047770 y 12-0047779 que acreditan el pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales anteriormente mencionadas; y
- (d) Copia del capítulo reivindicatorio que debe tenerse en cuenta para estudio compuesto por **186** reivindicaciones.

5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 12-031.220

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☒ Modificación al capítulo reivindicatorio.

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

☐ Modificación al resumen.

☐ Modificación a los dibujos.

☐ Modificación al solicitante.

5. Anexos

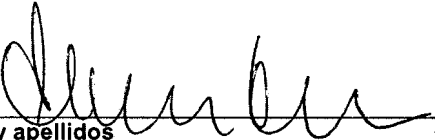
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma



Nombre y apellidos
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Representante
Apoderado

C.C 39.690.713

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0042458
		Bogotá D.C., Abril 30 de 2012 - 17:09:49

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

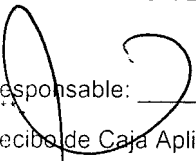
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446263171	30/04/2012	26.133.300.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00
			=====	

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0042455

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Abril 30 de 2012 - 17:09:49

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

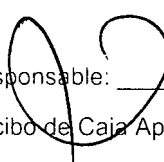
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446263171	30/04/2012	26.133.300.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100.000.00	100.000.00
				\$100.000.00

SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 2 de 2012 - 08:16:50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0050677
		Bogotá D.C., Mayo 22 de 2012 - 17:48:07

RECIBIDO DE : LLORED A & CIA. S.A.	NI 830.022.145
------------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186859142	22/05/2012	46.099.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.000.00 1.000.000.00
			\$1.000.000.00
=====			

SON: **UN MILL & OACUTE; N PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

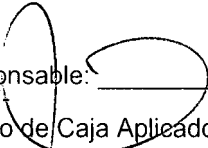
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0050678
		Bogotá D.C., Mayo 22 de 2012 - 17:48:07

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186859142	22/05/2012	46.099.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.000.00 1.000.000.00
			\$1.000.000.00
=====			

SON: **UN MILL&OACUTE;N PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0050679

Bogotá D.C., Mayo 22 de 2012 - 17:48:07

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186859142	22/05/2012	46.099.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.000.00	1.000.000.00
				\$1.000.000.00
			=====	

SON: **UN MILL&OACUTE;N PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:  _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 22 de 2012 - 17:48:23

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

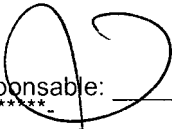
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0050680
		Bogotá D.C., Mayo 22 de 2012 - 17:48:07

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186859142	22/05/2012	46.099.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.000.00 1.000.000.00
			\$1.000.000.00
=====			

SON: **UN MILL&OACUTE;N PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

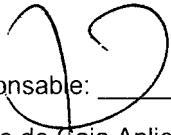
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0050681
		Bogotá D.C., Mayo 22 de 2012 - 17:48:07

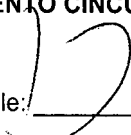
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186859142	22/05/2012	46.099.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	
		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
		1.000.000.00	1.000.000.00
			\$1.000.000.00
=====			

SON: **UN MILL&OACUTE;N PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0047770	
				Bogotá D.C., Mayo 14 de 2012 - 17:28:36	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186859153	14/05/2012	17.695.300.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	150.000.00	150.000.00	
				\$150.000.00	
			=====		
SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mal: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Mayo 14 de 2012 - 17:28:41					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0047779	
				Bogotá D.C., Mayo 14 de 2012 - 17:28:36	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186859153	14/05/2012	17.695.300.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES		30.000.00	30.000.00
					\$30.000.00
=====					
SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Mayo 14 de 2012 - 17:28:41					

Los que se reivindica es:

1. una proteína de unión a DLL4 que comprende un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a DLL4 humano, dicho dominio de unión a antígeno comprende al menos una o más CDRs seleccionadas del grupo que consiste de:

CDR-H1: X₁- X₂ - X₃ - X₄ - X₅ - X₆ - X₇ (SEQ ID NO:99), en donde;

X₁ es S o N;

X₂ es S, G o N;

X₃ es S, N, T, G o R;

X₄ es Y;

X₅ es Y o H;

X₆ es W; y

X₇ es G;

CDR-H2: X₁-X₂-X₃-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁-X₁₂-X₁₃ X₁₄-X₁₅-X₁₆ (SEQ ID NO: 100), en donde;

X₁ es D;

X₂ es I;

X₃ es Y, N, o S;

X₄ es Y;

X₅ es T, N, A, I, S o R;

X₆ es G;

X₇ es S, N, T o G;

X₈ es T;

X₉ es Y;

X₁₀ es Y;

X₁₁ es N;

- X₁₂ es P;
- X₁₃ es S;
- X₁₄ es L;
- X₁₅ es K; y
- X₁₆ es S, N, D o G;

CDR-H 3: X₁-X₂-X₃-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁ (SEQ ID NO: 101), en donde;

- X₁ es E, Y, F, Q, W, L, o A;
- X₂ es D, A, S, G, V, E o N;
- X₃ es V, M, L, P, o A;
- X₄ es I, A, P, R, S, K, Q, V, G, M o E;
- X₅ es L, Y, F o M;
- X₆ es R, G, S, Q o A
- X₇ es G;
- X₈ es G, A o S;
- X₉ es S, A, L, V, R o G;
- X₁₀ es D; y
- X₁₁ es Y, D, S, N, H, E, R, L, P, C, I M, T, Q, o K;

CDR-L1: X₁-X₂-X₃-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁ (SEQ ID NO: 102), en donde;

- X₁ es S;
- X₂ es G;
- X₃ es Q, E o D;
- X₄ es R, S, G, M, K, L o T;
- X₅ es L;
- X₆ es G;
- X₇ es D o E;
- X₈ es K;
- X₉ es Y;
- X₁₀ es A o V; y

X_{11} es S;

CDR-L2: X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 (SEQ ID NO: 103), en donde;

X_1 es E o Q;

X_2 es D;

X_3 es S, L, T, A, E o F;

X_4 es K, T, E, N, Q, S, o M;

X_5 es R;

X_6 es P; y

X_7 es S;

y

CDR-L3: X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 (SEQ ID NO: 104), en donde;

X_1 es Q;

X_2 es A;

X_3 es W;

X_4 es D;

X_5 es R, S, M, E, N, G, o K;

X_6 es D o E

X_7 es T, V, A, S o M;

X_8 es G, A o C; y

X_9 es V.

2. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha al menos una CDR comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

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

residuos 23-33 de SEQ ID NO:111 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID NO:111 (CDR-L2); residuos 88-96 de 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); 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);
residuos 31-37 de SEQ ID NO:334 (CDR-H1); residuos 52-67 de SEQ ID
NO:334 (CDR-H2); residuos 100-110 de SEQ ID NO:334 (CDR-H3);
residuos 23-33 de SEQ ID NO:335 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID
NO:335 (CDR- L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:335 (CDR-L3);
residuos 31-37 de SEQ ID NO:336 (CDR-H1); residuos 52-67 de SEQ ID
NO:336 (CDR- H2); residuos 100-110 de SEQ ID NO:336 (CDR-H3);
residuos 23-33 de SEQ ID NO:337 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID
NO:337 (CDR- L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:337 (CDR-L3);
residuos 31-37 de SEQ ID NO:338 (CDR-H1); residuos 52-67 de SEQ ID
NO:338 (CDR- H2); residuos 100-110 de SEQ ID NO:338 (CDR-H3);
residuos 23-33 de SEQ ID NO:339 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID
NO:339 (CDR-L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:339 (CDR-L3);
residuos 31-37 de SEQ ID NO:340 (CDR-H1); residuos 52-67 de SEQ ID
NO:340 (CDR-H2); residuos 100-110 de SEQ ID NO:340 (CDR-H3);
residuos 23-33 de SEQ ID NO:341 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID
NO:341 (CDR- L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:341 (CDR-L3);
residuos 31-37 de SEQ ID NO:342 (CDR-H1); residuos 52-67 de SEQ ID
NO:342 (CDR- H2); residuos 100-110 de SEQ ID NO:342 (CDR-H3);

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

residuos 31-37 de SEQ ID NO:358 (CDR-H1); residuos 52-67 de SEQ ID NO:358 (CDR- H2); residuos 100-110 de SEQ ID NO:358 (CDR-H3);
 residuos 23-33 de SEQ ID NO:359 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID NO:359 (CDR- L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:359 (CDR-L3);
 residuos 31-37 de SEQ ID NO:360 (CDR-H1); residuos 52-67 de SEQ ID NO:360 (CDR- H2); residuos 100-110 de SEQ ID NO:360 (CDR-H3);
 residuos 23-33 de SEQ ID NO:361 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID NO:361 (CDR- L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:361 (CDR-L3)

3. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha proteína de unión comprende al menos 3 CDRs.

4. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dichas al menos 3 CDRs comprenden un conjunto de CDR de dominio variable seleccionadas del grupo que consiste de:

Conjunto de CDR VH E9

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:1
 CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO: 1
 CDR-H3 residuos 100-110 de SEQ ID NO:1

Conjunto de CDR VL E9

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:111
 CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:111
 CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO: 111

Conjunto de CDR VH E9.4

CDR-H1: SEQ ID NO:117
 CDR-H2: SEQ ID NO:118
 CDR-H3: SEQ ID NO:119

Conjunto de CDR VL E9.4

CDR-L1: SEQ ID NO:229

CDR-L2: SEQ ID NO:230

CDR-L3: SEQ ID NO:231

Conjunto de CDR VH E9.11

CDR-H1: SEQ ID NO: 121

CDR-H2: SEQ ID NO: 122

CDR-H3: SEQ ID NO:123

Conjunto de CDR VL E9.11

CDR-L1 : SEQ ID NO :233

CDR-L2: SEQ ID NO:234

CDR-L3: SEQ ID NO:235

Conjunto de CDR VH E9.14

CDR-H1: SEQ ID NO: 125

CDR-H2: SEQ ID NO:126

CDR-H3: SEQ ID NO:127

Conjunto de CDR VL E9.14

CDR-L1: SEQ ID NO:237

CDR-L2: SEQ ID NO:238

CDR-L3 : SEQ ID NO :239

Conjunto de CDR VH E9.17

CDR-H1: SEQ ID NO: 129

CDR-H2: SEQ ID NO: 130

CDR-H3: SEQ ID NO: 131

Conjunto de CDR VL E9.17

CDR-L1 : SEQ ID NO :241

CDR-L2: SEQ ID NO:242

CDR-L3: SEQ ID NO:243

Conjunto de CDR VH E9.18

CDR-H1: SEQ ID NO:133

CDR-H2: SEQ ID NO:134

CDR-H3: SEQ ID NO: 135

Conjunto de CDR VL E9.18

CDR-L1: SEQ ID NO:245

CDR-L2 : SEQ ID NO :246

CDR-L3 : SEQ ID NO :247

Conjunto de CDR VH E9.19

CDR-H1: SEQ ID NO:137

CDR-H2: SEQ ID NO: 138

CDR-H3: SEQ ID NO: 139

Conjunto de CDR VL E9.19

CDR-L1: SEQ ID NO:249

CDR-L2: SEQ ID NO:250

CDR-L3: SEQ ID NO:251

Conjunto de CDR VH E9.22

CDR-H1: SEQ ID NO:141

CDR-H2 : SEQ ID NO : 142

CDR-H3: SEQ ID NO:143

Conjunto de CDR VL E9.22

CDR-L1 : SEQ ID NO :253

CDR-L2: SEQ ID NO:254

CDR-L3 : SEQ ID NO :255

Conjunto de CDR VH E9.48

CDR-H1: SEQ ID NO: 145

CDR-H2: SEQ ID NO: 146

CDR-H3 : SEQ ID NO : 147

Conjunto de CDR VL E9.48

CDR-L1 : SEQ ID NO :257

CDR-L2: SEQ ID NO:258

CDR-L3: SEQ ID NO:259

Conjunto de CDR VH E9.65

CDR-H1: SEQ ID NO: 149

CDR-H2: SEQ ID NO:150

CDR-H3: SEQ ID NO: 151

Conjunto de CDR VL E9.65

CDR-L1 : SEQ ID NO :261

CDR-L2 : SEQ ID NO :262

CDR-L3: SEQ ID NO:263

Conjunto de CDR VH E9.66

CDR-H1: SEQ ID NO:153

CDR-H2: SEQ ID NO:154

CDR-H3: SEQ ID NO: 155

Conjunto de CDR VL E9.66

CDR-L1: SEQ ID NO:265

CDR-L2: SEQ ID NO:266

CDR-L3: SEQ ID NO:267

Conjunto de CDR VH E9.71

CDR-H1: SEQ ID NO:157

CDR-H2: SEQ ID NO:158

CDR-H3: SEQ ID NO: 159

Conjunto de CDR VL E9.71

CDR-L1 : SEQ ID NO :269

CDR-L2 : SEQ ID NO :270

CDR-L3: SEQ ID NO:271

Conjunto de CDR VH E9.13

CDR-H1: SEQ ID NO:161

CDR-H2 : SEQ ID NO : 162

CDR-H3 : SEQ ID NO : 163

Conjunto de CDR VL E9.13

CDR-L1: SEQ ID NO :217

CDR-L2: SEQ ID NO :218

CDR-L3 : SEQ ID NO :219

Conjunto de CDR VH E9.16

CDR-H1: SEQ ID NO:165

CDR-H2: SEQ ID NO: 166

CDR-H3: SEQ ID NO: 167

Conjunto de CDR VL E9.16

- CDR-L 1 : SEQ ID NO :221
- CDR-L2: SEQ ID NO:222
- CDR-L3: SEQ ID NO:223

Conjunto de CDR VH E9.38

- CDR-H1: SEQ ID NO: 169
- CDR-H2 : SEQ ID NO : 170
- CDR-H3: SEQ ID NO: 171

Conjunto de CDR VL E9.38

- CDR-L1: SEQ ID NO:225
- CDR-L2: SEQ ID NO:226
- CDR-L3: SEQ ID NO:227

Conjunto de CDR VH E9.2B

- CDR-H1: SEQ ID NO:173
- CDR-H2: SEQ ID NO: 174
- CDR-H3: SEQ ID NO: 175

Conjunto de CDR VL E9.2B

- CDR-L1: SEQ ID NO:273
- CDR-L2: SEQ ID NO:274
- CDR-L3: SEQ ID NO:275

Conjunto de CDR VHE9.1F

- CDR-H1: SEQ ID NO: 177
- CDR-H2: SEQ D NO:178
- CDR-H3: SEQ ID NO:179

Conjunto de CDR VLE9.1F

CDR-L1 : SEQ ID NO :277

CDR-L2: SEQ ID NO:278

CDR-L3 : SEQ ID NO :279

Conjunto de CDR VHE9.10H

CDR-H1: SEQ ID NO:181

CDR-H2: SEQ ID NO: 182

CDR-H3: SEQ ID NO:183

Conjunto de CDR VLE9.10H

CDR-L1: SEQ ID NO:301

CDR-L2: SEQ ID NO:302

CDR-L3: SEQ ID NO:303

Conjunto de CDR VH E9.5E

CDR-H1: SEQ ID NO: 185

CDR-H2: SEQ ID NO: 186

CDR-H3: SEQ ID NO:187

Conjunto de CDR VL E9.5E

CDR-L1: SEQ ID NO :293

CDR-L2: SEQ ID NO :294

CDR-L3: SEQ ID NO:295

Conjunto de CDR VHE9.10C

CDR-H1: SEQ ID NO: 189

CDR-H2: SEQ ID NO: 190

CDR-H3: SEQ ID NO: 191

Conjunto de CDR VLE9.10C

CDR-L1: SEQ ID NO:281

CDR-L2: SEQ ID NO:282

CDR-L3: SEQ ID NO:283

Conjunto de CDR VH E9.7E

CDR-H1: SEQ ID NO: 193

CDR-H2: SEQ ID NO: 194

CDR-H3: SEQ ID NO: 195

Conjunto de CDR VL E9.7E

CDR-L1: SEQ ID NO: 289

CDR-L2: SEQ ID NO: 290

CDR-L3: SEQ ID NO:291

Conjunto de CDR VHE9.12B

CDR-H1: SEQ ID NO: 197

CDR-H2: SEQ ID NO: 198

CDR-H3: SEQ ID NO: 199

Conjunto de CDR VL E9.12B

CDR-L1: SEQ ID NO:297

CDR-L2: SEQ ID NO:298

CDR-L3: SEQ ID NO :299

Conjunto de CDR VH E9.10E

CDR-H1: SEQ ID NO:201

CDR-H2: SEQ ID NO :202

CDR-H3: SEQ ID NO:203

Conjunto de CDR VLE9.10E

CDR-L1: SEQ ID NO:285

CDR-L2: SEQ ID NO:286

CDR-L3: SEQ ID NO:287

Conjunto de CDR VH E9.6A

CDR-H1: SEQ ID NO :205

CDR-H2: SEQ ID NO :206

CDR-H3: SEQ ID NO:207

Conjunto de CDR VL E9.6A

CDR-L1: SEQ ID NO:305

CDR-L2: SEQ ID NO:306

CDR-L3: SEQ ID NO:307

Conjunto de CDR VH E9.7A

CDR-H1: SEQ ID NO:209

CDR-H2: SEQ ID NO :210

CDR-H3: SEQ ID NO :211

Conjunto de CDR VL E9.7A

CDR-L1: SEQ ID NO:309

CDR-L2: SEQ ID NO:310

CDR-L3: SEQ ID NO:311

Conjunto de CDR VHE9.8H

CDR-H1: SEQ ID NO :213

CDR-H2: SEQ ID NO :214

CDR-H3: SEQ ID NO:215

Conjunto de CDR VL E9.8H

CDR-L1: SEQ ID NO:313

CDR-L2: SEQ ID NO:314

CDR-L3: SEQ ID NO:315

Conjunto de CDR VHE9.1

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:334

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:334

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:334

Conjunto de CDR VLE9.1

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:335

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:335

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:335

Conjunto de CDR VH E9-SE1

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:336

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:336

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:336

Conjunto de CDR VL E9-SE1

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:337

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:337

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:337

Conjunto de CDR VH E9-SE2

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:338

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:338

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:338

Conjunto de CDR VL E9-SE2

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:339

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:339

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:339

Conjunto de CDR VH E9-SE3

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:340

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:340

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:340

Conjunto de CDR VL E9-SE3

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:341

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:341

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:341

Conjunto de CDR VH E9-SE4

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:342

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:342

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:342

Conjunto de CDR VL E9-SE4

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:343

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:343

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:343

Conjunto de CDR VH E9-SE5

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:344

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:344

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:344

Conjunto de CDR VL E9-SE5

CDR-L1: residuos 24-34 de SEQ ID NO:345

CDR-L2: residuos 50-56 de SEQ ID NO:345

CDR-L3: residuos 89-97 de SEQ ID NO:345

Conjunto de CDR VH E9-SE6

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:346

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:346

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:346

Conjunto de CDR VL E9-SE6

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:347

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:347

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:347

Conjunto de CDR VH E9-SE7

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:348

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:348

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:348

Conjunto de CDR VL E9-SE7

CDR-L1: residuos 24-34 de SEQ ID NO:349

CDR-L2: residuos 50-56 de SEQ ID NO:349

CDR-L3: residuos 89-97 de SEQ ID NO:349

Conjunto de CDR VH E9-SE8

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:350

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:350

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:350

Conjunto de CDR VL E9-SE8

CDR-L1: residuos 24-34 de SEQ ID NO:351

CDR-L2: residuos 50-56 de SEQ ID NO:351

CDR-L3: residuos 89-97 de SEQ ID NO:351

Conjunto de CDR VH E9-FR1

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:352

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:352

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:352

Conjunto de CDR VL E9-FR1

CDR-L1: residuos 24-34 de SEQ ID NO:353

CDR-L2: residuos 50-56 de SEQ ID NO:353

CDR-L3: residuos 89-97 de SEQ ID NO:353

Conjunto de CDR VH E9-FR2

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:354

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:354

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:354

Conjunto de CDR VL E9-FR2

CDR-L1: residuos 24-34 de SEQ ID NO:355

CDR-L2: residuos 50-56 de SEQ ID NO:355

CDR-L3: residuos 89-97 de SEQ ID NO:355

Conjunto de CDR VH E9.71

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:356

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:356

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:356

Conjunto de CDR VL E9.71

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:357

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:357

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:357

Conjunto de CDR VH E9.71(M)

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:358

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:358

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:358

Conjunto de CDR VL E9.71 (M)

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:359

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:359

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:359

Conjunto de CDR VH E9.71(L)

CDR-H1: residuos 31-37 de SEQ ID NO:360

CDR-H2: residuos 52-67 de SEQ ID NO:360

CDR-H3: residuos 100-110 de SEQ ID NO:360

Conjunto de CDR VL E9.71(L)

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:361

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:361

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:361

5. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende al menos dos conjuntos de CDR de dominio variable.

6. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dichos al menos dos conjuntos de CDR de domino variable se seleccionan de un grupo que consiste de:

Conjunto de CDR VH E9 y Conjunto de CDR VL E9,
 Conjunto de CDR VH E9.4 y Conjunto de CDR VL E9.4,
 Conjunto de CDR VH E9.11 y Conjunto de CDR VL E9.11,
 Conjunto de CDR VH E9.14 y Conjunto de CDR VL E9.14,
 Conjunto de CDR VH E9.17 y Conjunto de CDR VL E9.17,
 Conjunto de CDR VH E9.18 y Conjunto de CDR VL E9.18,
 Conjunto de CDR VH E9.19 y Conjunto de CDR VL E9.19,
 Conjunto de CDR VH E9.22 y Conjunto de CDR VL E9.22,
 Conjunto de CDR VH E9.48 y Conjunto de CDR VL E9.48,
 Conjunto de CDR VH E9.65 y Conjunto de CDR VL E9.65,
 Conjunto de CDR VH E9.66 y Conjunto de CDR VL E9.66,
 Conjunto de CDR VH E9.71 y Conjunto de CDR VL E9.71,
 Conjunto de CDR VH E9.13 y Conjunto de CDR VL E9.13,
 Conjunto de CDR VH E9.16 y Conjunto de CDR VL E9.16,
 Conjunto de CDR VH E9.38 y Conjunto de CDR VL E9.38,
 Conjunto de CDR VH E9.2B y Conjunto de CDR VL E9.2B,
 Conjunto de CDR VH E9.1F y Conjunto de CDR VL E9.1F,
 Conjunto de CDR VH E9.10H y Conjunto de CDR VL E9.10H,
 Conjunto de CDR VH E9.5E y Conjunto de CDR VL E9.5E,
 Conjunto de CDR VH E9.10C y Conjunto de CDR VL E9.10C,
 Conjunto de CDR VH E9.7E y Conjunto de CDR VL E9.7E,
 Conjunto de CDR VH E9.12B y Conjunto de CDR VL E9.12B,
 Conjunto de CDR VH E9.10E y Conjunto de CDR VL E9.10E,
 Conjunto de CDR VH E9.6A CDR y Conjunto de CDR VL E9.6A,
 Conjunto de CDR VH E9.7A CDR y Conjunto de CDR VL E9.7A,
 Conjunto de CDR VH E9.8H y Conjunto de CDR VL E9.8H,
 Conjunto de CDR VH E9-SE1 y Conjunto de CDR VL E9-SE1,

Conjunto de CDR VH E9-SE2 y Conjunto de CDR VL E9-SE2,
Conjunto de CDR VH E9-SE3 y Conjunto de CDR VL E9-SE3,
Conjunto de CDR VH E9-SE4 y Conjunto de CDR VL E9-SE4,
Conjunto de CDR VH E9-SE5 y Conjunto de CDR VL E9-SE5,
Conjunto de CDR VH E9-SE6 y Conjunto de CDR VL E9-SE6,
Conjunto de CDR VH E9-SE7 y Conjunto de CDR VL E9-SE7,
Conjunto de CDR VH E9-SE8 y Conjunto de CDR VL E9-SE8,
Conjunto de CDR VH E9-FR1 y Conjunto de CDR VL E9-FR1,
Conjunto de CDR VH E9-FR2 y Conjunto de CDR VL E9-FR2,
Conjunto de CDR VH E9.71 y Conjunto de CDR VL E9.71,
Conjunto de CDR VH E9.71(M) y Conjunto de CDR VL E9.71(M), y
Conjunto de CDR VH E9.71(L) y Conjunto de CDR VL E9.71(L).

7. La proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, que comprende además un marco aceptor humano.

8. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho 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.

9. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 7 o reivindicación 8, en donde dicho 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 de dicho marco aceptor

humano y que comprende al menos 70 residuos de amino ácido idénticos a dicho marco aceptor humano.

10. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho marco aceptor humano comprende al menos una sustitución de amino ácido de región de marco en un residuo clave, dicho residuo clave es 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.

11. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 10, 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, 95L.

12. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 11, donde la proteína de unión es un dominio variable humano de consenso.

13. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha proteína de unión descrita anteriormente comprende al menos un dominio variable que tiene secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

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, y 361.

14. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha proteína de unión comprende dos dominios variables, en donde dichos dos dominios variables tienen secuencias de amino ácido seleccionadas del grupo que consiste de:

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

15. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha proteína de unión comprende al menos un dominio variable que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de: 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, y 361.

16. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho dominio de unión a antígeno comprende un V_H .

17. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho V_H comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

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, y 360.

18. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho dominio de unión a antígeno comprende un V_L .

19. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicho V_L comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

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, y 361.

20. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho dominio de unión a antígeno comprende un V_H y un V_L .

21. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende además un V_H en donde dicho V_H comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

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, y 360.

22. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicho V_L comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

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, y 361.

23. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 2, 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.

24. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho dominio de región constante de inmunoglobulina de cadena pesada es un dominio constante de IgG1 humana.

25. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 24, en donde dicho dominio constante de IgG1 humana comprende secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3.
26. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 2, 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.
27. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 26, 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.
28. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 26 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.
29. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha 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, un anticuerpo biespecífico, y un anticuerpo específico dual.
30. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 29, en donde dicha proteína de unión es un anticuerpo humano.

31. Una proteína de unión capaz de unirse a DLL-4 humano, dicha proteína de unión comprende: una región pesada constante de Ig que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3; una región ligera constante de Ig que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:4 y SEQ ID NO:5; una región pesada variable de Ig que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

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, y 360; y una región ligera variable de Ig que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

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, y 361.

32. La proteína de unión de acuerdo con La reivindicación 31, en donde la región ligera constante de Ig es la SEQ ID NO:5.

33. La proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde la proteína de unión es capaz de bloquear la interacción de DLL4 con una proteína Notch seleccionada del grupo que consiste de Notch-1, Notch-2, Notch-3, Notch-4, y combinaciones de las mismas.

34. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la proteína de unión es capaz de bloquear la interacción de DLL4 con Notch-1 y Notch-4.

35. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la proteína de unión es capaz de bloquear la interacción de DLL4 con Notch-1.
36. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la proteína de unión es capaz de bloquear la interacción de DLL4 con Notch-4.
37. La proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde la proteína de unión es capaz de modular una función biológica de DLL4.
38. La proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde dicha proteína de unión es capaz de neutralizar un DLL4.
39. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 38 en donde dicho DLL4 es seleccionado del grupo que consiste de: DLL4 humano, DLL4 de ratón, DLL4 cynomolgus, y DLL4 de rata.
40. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicha proteína de unión neutralizante disminuye la habilidad de DLL4 de unirse a su receptor.
41. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 38 en donde dicha proteína de unión neutralizante es capaz de reducir la angiogénesis normal.
42. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicha proteína de unión neutralizante tiene una constante de disociación (K_D) seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente 10^{-7} M; máximo aproximadamente 10^{-8} M; máximo

aproximadamente 10^{-9} M; máximo aproximadamente 10^{-10} M; máximo aproximadamente 10^{-11} M; máximo aproximadamente 10^{-12} M; y máximo 10^{-13} M.

43. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicha proteína de unión neutralizante tiene una velocidad de asociación seleccionada del grupo que consiste de: al menos aproximadamente $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; al menos aproximadamente $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; al menos aproximadamente $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; al menos aproximadamente $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; y al menos aproximadamente $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

44. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicha proteína de unión neutralizante tiene una velocidad de disociación seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente 10^{-3} s^{-1} ; máximo aproximadamente 10^{-4} s^{-1} ; máximo aproximadamente 10^{-5} s^{-1} ; y máximo aproximadamente 10^{-6} s^{-1} .

45. Una proteína de unión marcada que comprende una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde dicha proteína de unión está conjugada a un marcador detectable.

46. La proteína de unión marcada de la reivindicación 45, 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.

47. La proteína de unión marcada de la reivindicación 46, en donde dicho marcador es un radiomarcador 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 .

48. Un constructo de anticuerpo que comprende una proteína de unión descrita en cualquiera de las reivindicaciones 1-32 y que comprende además un polipéptido enlazante o un dominio constante de inmunoglobulina.

49. El constructo de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 48, 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, y
- un anticuerpo biespecífico

50. El constructo de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 48, en donde dicho constructo de anticuerpo 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.

51. El constructo de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 48, 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.

52. Un conjugado de anticuerpo que comprende un constructo de anticuerpo descrito en la reivindicación 48, en donde dicho constructo de anticuerpo está conjugado a un agente terapéutico o citotóxico.

53. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 52, en donde dicho 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.

54. Un ácido nucleico aislado que codifica para un polipéptido seleccionado del grupo que consiste de: un polipéptido que comprende un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una o más de CDR-H1, una CDR-H2, o una CDR-H3 descritas en la reivindicación 1; un polipéptido que comprende un dominio variable de cadena ligera, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende una o más de

CDR-L1, una CDR-L2, o una CDR-L3 descritas en la reivindicación 1; o una combinación de ambos polipéptidos.

55. Un vector que comprende un ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 54.

56. El vector de La reivindicación 55 en donde dicho vector es seleccionado del grupo que consiste de: pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pHybE y pBJ.

57. Una célula hospedera que comprende un vector de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 55 y 56.

58. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 57, en donde dicha célula hospedera es una célula procariótica.

59. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 58, en donde dicha célula hospedera es *Escherichia coli*.

60. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 59, en donde dicha célula hospedera es una célula eucariótica.

61. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 60, en donde dicha célula eucariótica es seleccionada del grupo que consiste de: una célula de protisto, una célula animal, una célula de planta, y una célula fúngica.

62. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 61, en donde dicha célula eucariótica es una célula animal seleccionada del grupo que consiste de: una célula mamífera, una celular aviar y una célula de insecto.

63. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 62, en donde dicha célula mamífera es una célula CHO.
64. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 62, en donde dicha célula mamífera es una célula COS.
65. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 61, en donde dicha célula fúngica es *Saccharomyces cerevisiae*.
66. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 62, en donde dicha célula de insecto es una célula Sf9.
67. Un método para producir una proteína de unión que se une a DLL4 humano, que comprende cultivar la célula hospedera de una cualquiera de las reivindicaciones 57-66 en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir una proteína de unión que se une a DLL4 humano.
68. Una proteína de unión producida de acuerdo con el método de la reivindicación 67.
69. Una proteína de unión cristalizada que comprende una proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde dicha proteína de unión existe como un cristal.
70. La proteína de unión cristalizada de acuerdo con la reivindicación 69, en donde dicho cristal es un cristal farmacéutico de liberación controlada libre de vehículo.

71. La proteína de unión cristalizada de acuerdo con la reivindicación 69, en donde dicha proteína de unión tiene una vida media mayor *in vivo* que la contraparte soluble de dicha proteína de unión.

72. La proteína de unión cristalizada de acuerdo con la reivindicación 69, en donde dicha proteína de unión retiene la actividad biológica.

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

- (a) una formulación, en donde dicha formulación comprende una proteína de unión cristalizada, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 69-72, y un ingrediente; y
- (b) al menos un vehículo polimérico.

74. La composición de acuerdo con la reivindicación 73, en donde dicho 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, mezclas y copolímeros de los mismos.

75. La composición de acuerdo con la reivindicación 73, en donde dicho ingrediente es seleccionado del grupo que consiste de albúmina, sacarosa,

trehalosa, lactitol, gelatina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, metoxipolietilen glicol y polietilen glicol.

76. Un método para el tratamiento de un mamífero que comprende el paso de administrar al mamífero una cantidad efectiva de la composición de acuerdo con la reivindicación 73.

77. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

78. La composición farmacéutica de la reivindicación 77 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional para el tratamiento de un trastorno en el cual la actividad de DLL4 es perjudicial.

79. La composición farmacéutica de la reivindicación 78, en donde dicho agente adicional es seleccionado del grupo que consiste de: inhibidores de angiogénesis; inhibidores de quinasa; bloqueadores de molécula de co-estimulación; bloqueadores de molécula de adhesión; anticuerpo anti-citoquina o fragmento funcional del mismo; metotrexato; corticosteroides; ciclosporina; rapamicina; FK506; y agentes anti-inflamatorios no esteroideos.

80. Un método para reducir la actividad de DLL4 humano, que comprende contactar DLL4 humano con la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32 de forma que se reduce la actividad de DLL4 humano.

81. Un método para reducir la actividad de DLL4 humano en un humano que sufre de un trastorno en el cual la actividad de DLL4 es perjudicial, que comprende administrar al sujeto humano la proteína de unión de una

cualquiera de las reivindicaciones 1-32 de forma que se reduce la actividad de IL- 17 humana en el sujeto humano.

82. Un método para el tratamiento de un sujeto para una enfermedad o un trastorno en el cual la actividad de DLL4 es perjudicial, mediante la administración al sujeto de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32 de forma que se logra tratamiento.

83. El método de la reivindicación 82, en donde dicho trastorno es seleccionado del grupo que consiste de: cáncer de seno, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pulmonar, cáncer orofaríngeo, cáncer hipofaríngeo, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula, cáncer de ducto biliar, cáncer de intestino delgado, cáncer del tracto urinario, cáncer de tracto genital femenino, cáncer del tracto genital masculino, cáncer de glándula endocrina, cáncer de piel, hemangiomas, melanomas, sarcomas, tumor cerebral, cáncer de nervio, tumores oculares, cáncer de meninges, tumores sólidos de malignancias hematopoyéticas, metástasis de tumor, neovascularización ocular, edema, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, placas ateroscleróticas, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, ascitis refractaria, soriasis, sarcoidosis, arteriosclerosis arterial, sepsis, úlceras pépticas, quemaduras, y pancreatitis, enfermedad de ovario poliquístico (POD), endometriosis, fibroides uterinos, hipertrofia prostática benigna, y otras enfermedades independientes y dependientes de angiogénesis caracterizadas por actividad aberrante de DLL4.

84. El método de acuerdo con la reivindicación 83, en donde el trastorno es un cáncer primario y metastásico.

85. El método de acuerdo con la reivindicación 83, en donde el cáncer de tracto urinario es seleccionado del grupo que consiste de cáncer renal, cáncer de vejiga, y cáncer de urotelio.
86. El método de acuerdo con la reivindicación 83, en donde el cáncer de tracto genital femenino es seleccionado del grupo que consiste de cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer de ovario, coriocarcinoma, y enfermedad trofoblástica gestacional.
87. El método de acuerdo con la reivindicación 83, en donde el cáncer del tracto genital masculino es seleccionado del grupo que consiste de cáncer de próstata, cáncer de vesícula seminal, cáncer testicular, y tumor de célula germinal.
88. El método de acuerdo con la reivindicación 83, en donde el cáncer de glándula endocrina es seleccionado del grupo que consiste de cáncer de tiroides, cáncer adrenal, y cáncer de glándula pituitaria.
89. El método de acuerdo con La reivindicación 83, en donde el sarcoma es seleccionado del grupo que consiste de un sarcoma óseo, un sarcoma de tejido blando, y sarcoma de Kaposi.
90. El método de acuerdo con la reivindicación 83, en donde el cáncer de meninges es seleccionado del grupo que consiste de un astrocitoma, un glioma, un glioblastoma, un retinoblastoma, un neuroma, un neuroblastoma, un Schwannoma, y meningiomas.
91. El método de acuerdo con la reivindicación 83, en donde el tumor sólido de una malignancia hematopoyética es una leucemia, una leucemia de

Hodgkin, una leucemia diferente de Hodgkin, un linfoma, un linfoma de Hodgkin, y linfomas diferentes de Hodgkin.

92. El método de acuerdo con La reivindicación 83, en donde la neovascularización ocular es seleccionada del grupo que consiste de ceguera diabética, una retinopatía, una degeneración macular inducida por la edad, y una rubeosis.

93. Un método para tratar un paciente que sufre de un trastorno en el cual DLL4 es perjudicial, que comprende el paso de administrar la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-32 antes, concurrente con, o después de la administración de un segundo agente, en donde el segundo agente es seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo o fragmento del mismo capaz de unirse a VEGFR2 humano; metotrexato; un anticuerpo, o fragmento del mismo, capaz de unirse a TNF humano; corticosteroides, ciclosporina, rapamicina, FK506, y agentes antiinflamatorios no esteroideos.

94. 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 al menos una o más CDRs seleccionadas del grupo que consiste de:

CDR-H1: X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 (SEQ ID NO: 105), en donde;

X_1 es S, N, o D;

X_2 es H o Y;

X_3 es W;

X_4 es M;

X_5 es S o H;

CDR-H2: X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} - X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} - X_{15} - X_{16} - X_{17}

(SEQ ID NO: 106), en donde;

X_1 es I, D, M, o T;
 X_2 es I;
 X_3 es S;
 X_4 es Y, N, S, Q, V, T, H, o D;
 X_5 es D;
 X_6 es G;
 X_7 es S, R, I, T, G, K, H, o N;
 X_8 es N, Y, S, I, o T;
 X_9 es K, M, N, Q, E, T, R, S, A, o L;
 X_{10} es Y, D, o E;
 X_{11} es S o Y;
 X_{12} es A;
 X_{13} es D;
 X_{14} es S;
 X_{15} es V;
 X_{16} es K; y
 X_{17} es G;

CDR-H3: X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - X_9 - X_{10} (SEQ ID NO: 107), en donde;

X_1 es A;
 X_2 es G, A, o R;
 X_3 es G;
 X_4 es G, S, o A;
 X_5 es N;
 X_6 es V o M;
 X_7 es G;
 X_8 es F, L, Y, o M;
 X_9 es D; y
 X_{10} es I, S, o L;

CDR-L1: X₁-X₂-X₃-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁ (SEQ ID NO: 108), en donde;

- X₁ es S;
- X₂ es A o G;
- X₃ es D;
- X₄ es K, N, L, Q, M, E, S, T, G, o D;
- X₅ es L;
- X₆ es G;
- X₇ es T, S, N, A, G, o E;
- X₈ es K, Q, N, o R;
- X₉ es Y;
- X₁₀ es V o I; y
- X₁₁ es S;

CDR-L2 X₁-X₂-X₃-X₄-X₅-X₆-X₇ (SEQ ID NO: 109), en donde;

- X₁ es Q;
- X₂ es D;
- X₃ es A, G, W, S, o D;
- X₄ es K, M, Q, N, L, T, I, o E;
- X₅ es R;
- X₆ es P; y
- X₇ es S;

y

CDR-L3: X₁-X₂-X₃-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉ (SEQ ID NO: 110), en donde;

- X₁ es Q;
- X₂ es S o A;
- X₃ es W;
- X₄ es D;
- X₅ es R, S, Q, P, A, V, W, o M;
- X₆ es S, G, I, N, R, o T;
- X₇ es D o G;

X_8 es V, A, P, o E; y

X_9 es V.

95. La proteína de unión de acuerdo con La reivindicación 94, en donde dicha al menos una CDR comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

residuos 31-35 de SEQ ID NO:112 (CDR-H1); residuos 50-66 de SEQ ID NO:112 (CDR-H2); residuos 99-108 de SEQ ID NO:112 (CDR-H3);
residuos 23-33 de SEQ ID NO:113 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID NO:113 (CDR-L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:113 (CDR-L3);
residuos 31-35 de SEQ ID NO:316 (CDR-H1); residuos 50-66 de SEQ ID NO:316 (CDR-H2); residuos 99-108 de SEQ ID NO:316 (CDR-H3);
residuos 31-35 de SEQ ID NO:317 (CDR-H1); residuos 50-66 de SEQ ID NO:317 (CDR-H2); residuos 99-108 de SEQ ID NO:317 (CDR-H3);
residuos 31-35 de SEQ ID NO:318 (CDR-H1); residuos 50-66 de SEQ ID NO:318 (CDR-H2); residuos 99-108 de SEQ ID NO:318 (CDR-H3);
residuos 31-35 de SEQ ID NO:319 (CDR-H1); residuos 50-66 de SEQ ID NO:319 (CDR-H2); residuos 99-108 de SEQ ID NO:319 (CDR-H3);
residuos 31-35 de SEQ ID NO:320 (CDR-H1); residuos 50-66 de SEQ ID NO:320 (CDR-H2); residuos 99-108 de SEQ ID NO:320 (CDR-H3);
residuos 31-35 de SEQ ID NO:321 (CDR-H1); residuos 50-66 de SEQ ID NO:321 (CDR-H2); residuos 99-108 de SEQ ID NO:321 (CDR-H3);
residuos 31-35 de SEQ ID NO:322 (CDR-H1); residuos 50-66 de SEQ ID NO:322 (CDR-H2); residuos 99-108 de SEQ ID NO:322 (CDR-H3);
residuos 31-35 de SEQ ID NO:323 (CDR-H1); residuos 50-66 de SEQ ID NO:323 (CDR-H2); residuos 99-108 de SEQ ID NO:323 (CDR-H3);
residuos 31-35 de SEQ ID NO:324 (CDR-H1); residuos 50-66 de SEQ ID NO:324 (CDR-H2); residuos 99-108 de SEQ ID NO:324 (CDR-H3);

residuos 31-35 de SEQ ID NO:325 (CDR-H1); residuos 50-66 de SEQ ID NO:325 (CDR-H2); residuos 99-108 de SEQ ID NO:325 (CDR-H3);
 residuos 31-35 de SEQ ID NO:326 (CDR-H1); residuos 50-66 de SEQ ID NO:326 (CDR-H2); residuos 99-108 de SEQ ID NO:326 (CDR-H3);
 residuos 23-33 de SEQ ID NO:327 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID NO:327 (CDR-L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:327 (CDR-L3);
 residuos 23-33 de SEQ ID NO:328 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID NO:328 (CDR-L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:328 (CDR-L3);
 residuos 23-33 de SEQ ID NO:329 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID NO:329 (CDR-L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:329 (CDR-L3);
 residuos 23-33 de SEQ ID NO:330 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID NO:330 (CDR-L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:330 (CDR-L3);
 residuos 23-33 de SEQ ID NO:331 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID NO:331 (CDR-L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:331 (CDR-L3);
 residuos 23-33 de SEQ ID NO:332 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID NO:332 (CDR-L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:332 (CDR-L3);
 residuos 23-33 de SEQ ID NO:333 (CDR-L1); residuos 49-55 de SEQ ID NO:333 (CDR-L2); residuos 88-96 de SEQ ID NO:333 (CDR-L3).

96. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 95, en donde dicha proteína de unión comprende al menos 3 CDRs.

97. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 96, en donde dichas al menos 3 CDRs comprenden un conjunto de CDR de dominio variable seleccionado del grupo que consiste de:

Conjunto de CDR VH A10

CDR-H1: residuos 31-35 de SEQ ID NO:112

CDR-H2: residuos 50-66 de SEQ ID NO:112

CDR-H3: residuos 99-108 de SEQ ID NO:112

Conjunto de CDR VL A10

- CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:113
- CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:113
- CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO: 113

Conjunto de CDR VH A10.3

- CDR-H1: residuos 31-35 de SEQ ID NO:316
- CDR-H2: residuos 50-66 de SEQ ID NO:316
- CDR-H3: residuos 99-108 de SEQ ID NO:316

Conjunto de CDR VL A10.3

- CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:327
- CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:327
- CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:327

Conjunto de CDR VH A10.K30

- CDR-H1: residuos 31-35 de SEQ ID NO:317
- CDR-H2: residuos 50-66 de SEQ ID NO:317
- CDR-H3: residuos 99-108 de SEQ ID NO:317

Conjunto de CDR VH A10.K42

- CDR-H1: residuos 31-35 de SEQ ID NO:318
- CDR-H2: residuos 50-66 de SEQ ID NO:318
- CDR-H3: residuos 99-108 de SEQ ID NO:318

Conjunto de CDR VH A10.9A

- CDR-H1: residuos 31-35 de SEQ ID NO:319
- CDR-H2: residuos 50-66 de SEQ ID NO:319
- CDR-H3: residuos 99-108 de SEQ ID NO:319

Conjunto de CDR VH A10.8A

CDR-H1: residuos 31-35 de SEQ ID NO:320

CDR-H2: residuos 50-66 de SEQ ID NO:320

CDR-H3: residuos 99-108 de SEQ ID NO:320

Conjunto de CDR VH A10.1A

CDR-H1: residuos 31-35 de SEQ ID NO:321

CDR-H2: residuos 50-66 de SEQ ID NO:321

CDR-H3: residuos 99-108 de SEQ ID NO:321

Conjunto de CDR VH A10.5D

CDR-H1: residuos 31-35 de SEQ ID NO:322

CDR-H2: residuos 50-66 de SEQ ID NO:322

CDR-H3: residuos 99-108 de SEQ ID NO:322

Conjunto de CDR VH A10.3A

CDR-H1: residuos 31-35 de SEQ ID NO:323

CDR-H2: residuos 50-66 de SEQ ID NO:323

CDR-H3: residuos 99-108 de SEQ ID NO:323

Conjunto de CDR VL A10.3A

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:330

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:330

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:330

Conjunto de CDR VH A10.6B

CDR-H1: residuos 31-35 de SEQ ID NO:324

CDR-H2: residuos 50-66 de SEQ ID NO:324

CDR-H3: residuos 99-108 de SEQ ID NO:324

Conjunto de CDR VL A10.6B

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:331

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:331

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:331

Conjunto de CDR VH A10.3D

CDR-H1: residuos 31-35 de SEQ ID NO:325

CDR-H2: residuos 50-66 de SEQ ID NO:325

CDR-H3: residuos 99-108 de SEQ ID NO:325

Conjunto de CDR VL A10.3D

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:332

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:332

CDR-L3 : residuos 88-96 de SEQ ID NO:332

Conjunto de CDR VH A10.4C

CDR-H1: residuos 31-35 de SEQ ID NO:326

CDR-H2: residuos 50-66 de SEQ ID NO:326

CDR-H3: residuos 99-108 de SEQ ID NO:326

Conjunto de CDR VL A10.4C

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:333

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:333

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:333

Conjunto de CDR VL A10.L45

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:328

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:328

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:328

Conjunto de CDR VL A10.L73

CDR-L1: residuos 23-33 de SEQ ID NO:329

CDR-L2: residuos 49-55 de SEQ ID NO:329

CDR-L3: residuos 88-96 de SEQ ID NO:329

98. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 97, que comprende al menos dos conjuntos de CDR de dominio variable.

99. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 98, en donde dichos al menos dos conjuntos de CDR de dominio variable se seleccionan de un grupo que consiste de:

Conjunto de CDR VH A10 y Conjunto de CDR VL A10;
Conjunto de CDR VH A10.3 y Conjunto de CDR VL A10.3;
Conjunto de CDR VH A10.3A y Conjunto de CDR VL A10.3A;
Conjunto de CDR VH A10.6B y Conjunto de CDR VL A10.6B;
Conjunto de CDR VH A10.3D y Conjunto de CDR VL A10.3D;
Conjunto de CDR VH A10.4C y Conjunto de CDR VL A10.4C;
Conjunto de CDR VH A10.K30 y Conjunto de CDR VL A10.3;
Conjunto de CDR VH A10.K42 y Conjunto de CDR VL A10.3;
Conjunto de CDR VH A10.3 y Conjunto de CDR VL A10.L45;
Conjunto de CDR VH A10.3 y Conjunto de CDR VL A10.L73;
Conjunto de CDR VH A10.9A y Conjunto de CDR VL A10.3;
Conjunto de CDR VH A10.8A y Conjunto de CDR VL A10.3;
Conjunto de CDR VH A10.1A y Conjunto de CDR VL A10.3; y
Conjunto de CDR VH A10.5D y Conjunto de CDR VL A10.3.

100. La proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 94-99, que comprende además un marco aceptor humano.

101. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 100, en donde dicho 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.

102. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 100 o la reivindicación 101, en donde dicho 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 de dicho marco aceptor humano y comprende al menos 70 residuos de amino ácido idénticos a dicho marco aceptor humano.

103. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 101, en donde dicho marco aceptor humano comprende al menos una sustitución de amino ácido de región de marco en un residuo clave, dicho 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 una región variable de cadena pesada y 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 variable definida por Chothia y un marco de cadena pesada primero definido por Kabat.

104. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 103, en donde el residuo clave seleccionado 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, 95L.

105. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 104, en donde la proteína de unión es un dominio variable humano de consenso.

106. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 94, en donde dicha proteína de unión comprende al menos un dominio variable que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NOS: 112, 113, 316, 327, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 330, 324, 331, 325, 332, 326, 333, 328, y 329.

107. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 106, en donde dicha proteína de unión comprende dos dominios variables, en donde dichos dos dominios variables tienen secuencias de amino ácido seleccionadas del grupo que consiste de:

SEQ ID NOS:112 y 113, SEQ ID NOS:316 y 327, SEQ ID NOS:323 y 330, SEQ ID NOS:324 y 331, SEQ ID NOS:325 y 332, y SEQ ID NOS:326 y 333.

108. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 104, en donde dicha proteína de unión comprende al menos un dominio variable que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NOS: 112, 113, 316, 327, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 330, 324, 331, 325, 332, 326, 333, 328, y 329.

109. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 95 en donde dicho dominio de unión a antígeno comprende un V_H .

110. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 109 en donde dicho V_H comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NOS: 112, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, y 326.

111. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 95, en donde dicho dominio de unión a antígeno comprende un V_L .

112. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 111 en donde dicho V_L comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NOS: 113, 327, 328, 329, 330, 331, 332, y 333.

113. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 95, en donde dicho dominio de unión a antígeno comprende un V_H y un V_L .

114. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 112, que comprende además un V_H en donde dicho V_H comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NOS: SEQ ID NOS: 112, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, y 326.

115. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicho V_L comprende una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NOS: 113, 327, 328, 329, 330, 331, 332, y 333.

116. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 95, 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.

117. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 117, en donde dicho dominio de región constante de inmunoglobulina de cadena pesada es un dominio constante de IgG1 humana.

118. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 117, en donde dicho dominio constante de IgG1 humana comprende secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3.

119. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 95, que comprende además un dominio constante de inmunoglobulina de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste de: un dominio constante kappa de lh humana y un dominio constante lambda de Ig humana.

120. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 119, 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.

121. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 119, 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.

122. La proteína de unión de acuerdo con La reivindicación 94 en donde dicha 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 dominio sencillo, un diacuerpo, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo biespecífico, y un anticuerpo específico dual.

123. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 122, en donde dicha proteína de unión es un anticuerpo humano.

124. Una proteína de unión capaz de unirse a DLL-4 humano, dicha proteína de unión comprende: una región pesada constante de Ig que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3;

una región ligera constante de Ig que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO:4 y SEQ ID NO:5;

una región pesada variable de Ig que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NOS: SEQ ID NOS: 112, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, y 326; y

una región ligera variable de Ig que tiene una secuencia de amino ácido seleccionada del grupo que consiste de:

SEQ ID NOS: 113, 327, 328, 329, 330, 331, 332, y 333.

125. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 124, en donde la región ligera constante de Ig es la SEQ ID NO:5.

126. La proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 94-125, en donde la proteína de unión es capaz de bloquear la interacción de DLL4 con una proteína Notch seleccionada del grupo que consiste de Notch-1, Notch-2, Notch-3, Notch-4, y combinaciones de las mismas.

127. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 126, en donde la proteína de unión es capaz de bloquear la interacción de DLL4 con Notch-1 y Notch-4.

128. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 126, en donde la proteína de unión es capaz de bloquear la interacción de DLL4 con Notch-1.

129. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 126, en donde la proteína de unión es capaz de bloquear la interacción de DLL4 con Notch-4.

130. La proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 94-125, en donde la proteína de unión es capaz de modular una función biológica de DLL4.

131. La proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 94-125, en donde dicha proteína de unión es capaz de neutralizar un DLL4.

132. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 131, en donde dicho DLL4 es seleccionado del grupo que consiste de: DLL4 humano, DLL4 de ratón, DLL4 cynomolgus, y DLL4 de rata.

133. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con La reivindicación 131, en donde dicha proteína de unión neutralizante disminuye la habilidad de DLL4 de unirse a su receptor.

134. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 131, en donde dicha proteína de unión neutralizante es capaz de reducir la angiogénesis normal.

135. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 131, en donde dicha proteína de unión neutralizante tiene una constante de disociación (K_D) seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente 10^{-7} M; máximo aproximadamente 10^{-8} M; máximo aproximadamente 10^{-9} M; máximo aproximadamente 10^{-10} M; máximo aproximadamente 10^{-11} M; máximo aproximadamente 10^{-12} M; y máximo 10^{-13} M.

136. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 131, en donde dicha proteína de unión neutralizante tiene una velocidad de asociación seleccionada del grupo que consiste de: al menos aproximadamente $10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; al menos aproximadamente $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; al menos aproximadamente $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; al menos aproximadamente $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; y al menos aproximadamente $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

137. La proteína de unión neutralizante de acuerdo con la reivindicación 131, en donde dicha proteína de unión neutralizante tiene una velocidad de disociación seleccionada del grupo que consiste de: máximo aproximadamente

10^{-3}s^{-1} ; máximo aproximadamente 10^{-4}s^{-1} ; máximo aproximadamente 10^{-5}s^{-1} ; y máximo aproximadamente 10^{-6}s^{-1} .

138. Una proteína de unión marcada que comprende una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 94-137, en donde dicha proteína de unión está conjugada a un marcador detectable.

139. La proteína de unión marcada de la reivindicación 138, 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.

140. La proteína de unión marcada de la reivindicación 139, dicho marcador es un radiomarcador 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 .

141. Un constructo de anticuerpo que comprende una proteína de unión descrita en cualquiera de las reivindicaciones 94- 137 y que comprende además un polipéptido enlazante o un dominio constante de inmunoglobulina.

142. El constructo de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 141, 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, y
- un anticuerpo biespecífico

143. El constructo de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 141, en donde dicho constructo de anticuerpo 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.

144. El constructo de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 141, 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.

145. Un conjugado de anticuerpo que comprende un constructo de anticuerpo descrito en la reivindicación 141, en donde dicho constructo de anticuerpo está conjugado a un agente terapéutico o citotóxico.

146. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 145, en donde dicho 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.

147. Un ácido nucleico aislado que codifica para un polipéptido seleccionado del grupo que consiste de: un polipéptido que comprende un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una o más de CDR-H1, una CDR-H2, o una CDR-H3 descritas en la reivindicación 94; un polipéptido que comprende un dominio variable de cadena ligera, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende una o más de CDR-L1, una CDR-L2, o una CDR-L3 descritas en la reivindicación 94; o una combinación de ambos polipéptidos.

148. Un vector que comprende un ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 147.

149. El vector de la reivindicación 148 en donde vector es seleccionado del grupo que consiste de: pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pHybE y pBJ.

150. Una célula hospedera que comprende un vector de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 148 y 149.

151. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 150, en donde célula hospedera es una célula procariótica.

152. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 151, en donde dicha célula hospedera es *Escherichia coli*.

153. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 152, en donde dicha célula hospedera es una célula eucariótica.

154. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 153, en donde dicha célula eucariótica es seleccionada del grupo que consiste de: una célula de protisto, una célula animal, una célula de planta, y una célula fúngica.

155. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 154, en donde dicha célula eucariótica es una célula animal seleccionada del grupo que consiste de: una célula mamífera, una celular aviar y una célula de insecto.

156. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 155, en donde dicha célula mamífera es una célula CHO.

157. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 155, en donde dicha célula mamífera es una célula COS.

158. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 154, en donde dicha célula fúngica es *Saccharomyces cerevisiae*.

159. La célula hospedera de acuerdo con la reivindicación 155, en donde dicha célula de insecto es una célula Sf9.

160. Un método para producir una proteína de unión que se une a DLL4 humano, que comprende cultivar la célula hospedera de una cualquiera de las

reivindicaciones 150-159 en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir una proteína de unión que se une a DLL4 humano.

161. Una proteína de unión producida de acuerdo con el método de la reivindicación 160.

162. Una proteína de unión cristalizada que comprende una proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 94-137, en donde dicha proteína de unión existe como un cristal.

163. La proteína de unión cristalizada de acuerdo con la reivindicación 162, en donde dicho cristal es un cristal farmacéutico de liberación controlada libre de vehículo.

164. La proteína de unión cristalizada de acuerdo con la reivindicación 162, en donde dicha proteína de unión tiene una vida media mayor *in vivo* que la contraparte soluble de dicha proteína de unión.

165. La proteína de unión cristalizada de acuerdo con la reivindicación 162, en donde dicha proteína de unión retiene la actividad biológica.

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

- (a) una formulación, en donde dicha formulación comprende una proteína de unión cristalizada, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 162-165, y un ingrediente; y
- (b) al menos un vehículo polimérico.

167. La composición de acuerdo con la reivindicación 166, en donde dicho 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, mezclas y copolímeros de los mismos.

168. La composición de acuerdo con la reivindicación 166, en donde dicho ingrediente es seleccionado del grupo que consiste de albúmina, sacarosa, trehalosa, lactitol, gelatina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, metoxipolietilen glicol y polietilen glicol.

169. Un método para el tratamiento de un mamífero que comprende el paso de administrar al mamífero una cantidad efectiva de la composición de acuerdo con la reivindicación 166.

170. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 94-137, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

171. La composición farmacéutica de la reivindicación 170 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional para el tratamiento de un trastorno en el cual la actividad de DLL4 es perjudicial.

172. La composición farmacéutica de la reivindicación 171, en donde dicho agente adicional es seleccionado del grupo que consiste de: inhibidores de angiogénesis; inhibidores de quinasa; bloqueadores de molécula de co-estimulación; bloqueadores de molécula de adhesión; anticuerpo anti-citoquina o fragmento funcional del mismo; metotrexato; corticosteroides; ciclosporina; rapamicina; FK506; y agentes anti-inflamatorios no esteroidales.

173. Un método para reducir la actividad de DLL4 humano, que comprende contactar DLL4 humano con la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 94-137 de forma que se reduce la actividad de DLL4 humano.

174. Un método para reducir la actividad de DLL4 humano en un humano que sufre de un trastorno en el cual la actividad de DLL4 es perjudicial, que comprende administrar al sujeto humano la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 94-137 de forma que se reduce la actividad de IL- 17 humana en el sujeto humano.

175. Un método para el tratamiento de un sujeto para una enfermedad o un trastorno en el cual la actividad de DLL4 es perjudicial, mediante la administración al sujeto de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 94-137 de forma que se logra tratamiento.

176. El método de la reivindicación 175, en donde dicho trastorno es seleccionado del grupo que consiste de: cáncer de seno, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pulmonar, cáncer orofaríngeo, cáncer hipofaríngeo, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula, cáncer de ducto biliar, cáncer de intestino delgado, cáncer del tracto urinario, cáncer de tracto genital femenino, cáncer del tracto genital masculino, cáncer de glándula endocrina, cáncer de piel, hemangiomas, melanomas, sarcomas, tumor cerebral, cáncer de nervio, tumores oculares,

cáncer de meninges, tumores sólidos de malignancias hematopoyéticas, metástasis de tumor, neovascularización ocular, edema, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, placas ateroscleróticas, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, ascitis refractaria, soriasis, sarcoidosis, arteriosclerosis arterial, sepsis, úlceras pépticas, quemaduras, y pancreatitis, enfermedad de ovario poliquístico (POD), endometriosis, fibroides uterinos, hipertrofia prostática benigna, y otras enfermedades independientes y dependientes de angiogénesis caracterizadas por actividad aberrante de DLL4.

177. El método de acuerdo con la reivindicación 176, en donde el trastorno es un cáncer primario y metastásico.

178. El método de acuerdo con la reivindicación 176, en donde el cáncer de tracto urinario es seleccionado del grupo que consiste de cáncer renal, cáncer de vejiga, y cáncer de urotelio.

179. El método de acuerdo con la reivindicación 176, en donde el cáncer de tracto genital femenino es seleccionado del grupo que consiste de cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer de ovario, coriocarcinoma, y enfermedad trofoblástica gestacional.

180. El método de acuerdo con la reivindicación 176, en donde el cáncer del tracto genital masculino es seleccionado del grupo que consiste de cáncer de próstata, cáncer de vesícula seminal, cáncer testicular, y tumor de célula germinal.

181. El método de acuerdo con la reivindicación 176, en donde el cáncer de glándula endocrina es seleccionado del grupo que consiste de cáncer de tiroides, cáncer adrenal, y cáncer de glándula pituitaria.

182. El método de acuerdo con la reivindicación 176, en donde el sarcoma es seleccionado del grupo que consiste de un sarcoma óseo, un sarcoma de tejido blando, y sarcoma de Kaposi.

183. El método de acuerdo con la reivindicación 176, en donde el cáncer de meninges es seleccionado del grupo que consiste de un astrocitoma, un glioma, un glioblastoma, un retinoblastoma, un neuroma, un neuroblastoma, un Schwannoma, y meningiomas.

184. El método de acuerdo con la reivindicación 176, en donde el tumor sólido de una malignancia hematopoyética es una leucemia, una leucemia de Hodgkin, una leucemia diferente de Hodgkin, un linfoma, un linfoma de Hodgkin, y linfomas diferentes de Hodgkin.

185. El método de acuerdo con la reivindicación 176, en donde la neovascularización ocular es seleccionada del grupo que consiste de ceguera diabética, una retinopatía, una degeneración macular inducida por la edad, y una rubeosis.

186. Un método para tratar un paciente que sufre de un trastorno en el cual DLL4 es perjudicial, que comprende el paso de administrar la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 94-137 antes, concurrente con, o después de la administración de un segundo agente, en donde el segundo agente es seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo o fragmento del mismo capaz de unirse a VEGFR2 humano; metotrexato; un anticuerpo, o fragmento del mismo, capaz de unirse a TNF humano; corticosteroides, ciclosporina, rapamicina, FK506, y agentes antiinflamatorios no esteroideos.