

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-025485- -00009-0000

Fecha: 2013-11-12 16:46:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 26

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**ABBVIE, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional para
"PROTEINAS DE UNIÓN DE DOMINIO VARIABLE DUAL QUE SE UNEN A
NGF Y A AL MENOS UN BLANCO ADICIONAL, Y MÉTODOS PARA HACER Y
USAR DICHAS PROTEINAS DE UNIÓN".-Clase A61K 39/00.-Expediente
número 13-025.485.-

1. Me refiero a mi memorial de 14 de Marzo de 2013.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial Número **667** de 15 de Mayo de 2013, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Por otro lado, atentamente me permito manifestar a usted que en el extracto de la solicitud arriba nombrada, publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial número 667 de 15 de Mayo de 2013, página 254, el título de la solicitud aparece publicado en forma incorrecta. El título correcto es:

PROTEINAS DE UNIÓN DE DOMINIO VARIABLE DUAL QUE SE UNEN A NGF Y A AL MENOS
UN BLANCO ADICIONAL, Y MÉTODOS PARA HACER Y USAR DICHAS PROTEINAS DE UNIÓN

En vista de lo anterior, muy comedidamente solicito a usted que las aclaraciones correspondientes sean incluidas en la Fe de Erratas de la próxima Gaceta de la Propiedad Industrial.

4. De otra parte, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar, en forma voluntaria, un nuevo capítulo reivindicatorio que remplaza al originalmente presentado, el cual ahora consta de **19** reivindicaciones, y encuentra pleno soporte en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado y en la descripción de la presente solicitud, tal y como se muestra a continuación:

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

Nueva Reivindicación	Soporte
1	Reivindicación 6 inicialmente presentada, Reivindicación 1 actualmente presentada y páginas 41 a 43 y 45 a 47 del capítulo descriptivo.
2	Reivindicación 6 inicialmente presentada, Reivindicación 20 actualmente presentada, páginas 7 a 11 y Tabla 2 del capítulo descriptivo.
3	Reivindicación 2 actualmente presentada.
4	Reivindicación 3 actualmente presentada, páginas 13 a 15 del capítulo descriptivo.
5	Reivindicación 4 actualmente presentada.
6	Reivindicación 5 actualmente presentada.
7	Reivindicación 20 actualmente presentada.
8	Reivindicación 21 actualmente presentada.
9	Reivindicación 6 actualmente presentada.
10	Reivindicación 7 actualmente presentada.
11	Reivindicación 8 actualmente presentada.
12	Reivindicación 9 actualmente presentada.
13	Reivindicación 10 actualmente presentada.
14	Reivindicación 11 actualmente presentada.
15	Reivindicación 12 actualmente presentada.
16	Reivindicación 15 actualmente presentada.
17	Reivindicación 16 actualmente presentada.
18	Reivindicación 17 actualmente presentada.
19	Reivindicación 19 actualmente presentada.

De lo anterior es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de ninguna manera amplían el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

5. Anexo me permito presentar:
- (a) Formulario nico de modificaciones y correcciones;
 - (b) Recibo número 13-109465, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
 - (c) Recibo número 13-104007, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa; y
 - (d) Copia de las páginas **421** a **441** que corresponde al nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por **19** reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED RICAURTE

T.P.53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloedacamacho.com**



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Error material
- ☒ Modificación a una Solicitud en trámite
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

ABBVIE, INC.

Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de Identificación ☒ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número **39.690.713**

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Estado de Delaware, Estados Unidos de América	1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, Estados Unidos de América	North Chicago
Dirección Electrónica		Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com		3264270
Fax		
6069701		

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apellidos y Nombre

C.C. 39.690.713

Documento de Identificación

53.215

Tarjeta Profesional

Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4.

Datos del Trámite

Corrección:

Expediente No.

13-025.485

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ Modificación al Capítulo Reivindicatorio.

☐ Modificación al Capítulo Descriptivo.

☐ Modificación al Resumen.

☐ Modificación a los Dibujos.

☐ Modificación al Solicitante.

5.

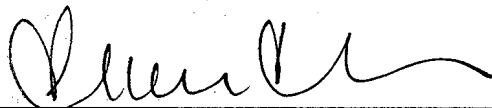
Anexos

☒ 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	Representante Apoderado	Firma
ALICIA LLORED A RICAURTE		
C.C. 39.690.713		Tarjeta Profesional 53.215

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 109465

Bogotá D.C., Octubre 29 de 2013 - 08:37:51

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA SA NI 83.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	590199083	28/10/2013	13.328.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-025485- -00009-0000
Fecha: 2013-11-12 16:46:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 26

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

Octubre 29 de 2013 - 08:37:57

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 104007

Bogotá D.C., Octubre 15 de 2013 - 13:32:29

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	590199002	15/10/2013	15.653.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVENSIÓN	505.000.00	505.000.00
				\$505.000.00

SON: **QUINIENTOS CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-025485-00009-0000
Fecha: 2013-11-12 16:46:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 26

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

, Octubre 15 de 2013 - 13:32:53

REIVINDICACIONES:

1. Una proteína de unión que comprende una primera y una segunda cadena de polipéptido, en donde cada una comprende independientemente $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, en donde

VD1 es un primer dominio variable;

VD2 es un segundo dominio variable;

C es un dominio constante;

X1 es un conector;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1;

en donde los dominios VD1 en la primera y la segunda cadena de polipéptido forman un primer sitio blanco de unión funcional y los dominios de VD2 en la primera y la segunda cadena de polipéptido forman un segundo sitio blanco de unión funcional, y en donde

(a) la proteína de unión es capaz de unir NGF e IGF1, 2, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para IGF1,2 comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 46 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 47;

(b) la proteína de unión es capaz de unir NGF y RON, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para RON comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 36 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 37, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 64 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 65;

(c) la proteína de unión es capaz de unir NGF y ErbB3, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para ErbB3 comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 72 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 73,

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 74 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 75, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 82 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 83;

(d) la proteína de unión es capaz de unir NGF e IGFR, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para IGFR comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 48 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 49;

(e) la proteína de unión es capaz de unir NGF y HGF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para HGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 50 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 51;

(f) la proteína de unión es capaz de unir NGF y VEGF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para VEGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 54 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 55,

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 78 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 79, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 80 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 81;

(g) la proteína de unión es capaz de unir NGF y DLL4, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para DLL4 comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 56 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 57;

(h) la proteína de unión es capaz de unir NGF y P1GF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 61, o

CDRs 1-3 de ID DE SEQ No.: 86 y CDRs 1-3 de ID DE SEQ No.: 87; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para P1GF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 70 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 71;

(i) la proteína de unión es capaz de unir NGF y CD-20, comprenden:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para CD-20 comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 28 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 29;

(j) la proteína de unión es capaz de unir NGF y EGFR, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 87; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para EGFR comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 32 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 33,

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 62 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 63, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 76 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 77;

(k) la proteína de unión es capaz de unir NGF y HER-2, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ NO.: 87; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para HER-2 comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 34 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 35;

(l) la proteína de unión es capaz de unir NGF y c-MET, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 87; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional a c-MET comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 52 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 53;

o

(m) la proteína de unión es capaz de unir NGF y NRP1, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 60 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 61, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 86 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 87; y/o

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NRP1 comprenden

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 58 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 59, o

CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 66 y CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 67.

2. Una proteína de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido, comprendiendo cada una de manera independiente $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, en donde

VD1 es un primer dominio variable;

VD2 es un segundo dominio variable;

C es un dominio constante;

X1 es un conector;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1;

en donde los dominios VD1 en la primera y segunda cadenas de polipéptido forman un primer sitio blanco de unión funcional y los dominios VD2 en la primera y segunda cadenas de polipéptido forman un segundo sitio blanco de unión funcional, y en donde:

a) la proteína de unión es capaz de unir NGF e IGF 1,2, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para IGF1,2, comprenden ID de SEQ No.: 46 y/o CDRs 1-3 de ID de SEQ No.: 47;

b) la proteína de unión es capaz de unir NGF y RON, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para RON comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 36, 37, 64 y 65;

c) la proteína de unión es capaz de unir NGF y ErbB3, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para ErbB3 comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 72-75, 82 y 83;

d) la proteína de unión es capaz de unir NGF e IGFR, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para IGFR comprenden ID de SEQ No.: 48 y/o ID de SEQ No.: 49;

e) la proteína de unión es capaz de unir NGF y HGF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para HGF comprenden ID de SEQ No.: 50 y/o ID de SEQ No.: 51;

f) la proteína de unión es capaz de unir NGF y VEGF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para VEGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 54, 55, y 78-81;

g) la proteína de unión es capaz de unir NGF y DLL4, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para DLL4 comprenden ID de SEQ No.: 56 y/o ID de SEQ No.: 57;

h) la proteína de unión es capaz de unir NGF y P1GF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para P1GF comprenden ID de SEQ No.: 70 y/o ID de SEQ No.: 71;

i) la proteína de unión es capaz de unir NGF y CD-20, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para CD-20 comprenden ID de SEQ No.: 28 y/o ID de SEQ No.: 29;

j) la proteína de unión es capaz de unir NGF y EGFR, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para EGFR comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 32, 33, 62, 63, 76 y 77;

k) la proteína de unión es capaz de unir NGF y HER-2, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para HER-2 comprenden ID de SEQ No.: 34 y/o ID de SEQ No.: 35;

l) la proteína de unión es capaz de unir NGF y c-MET, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para c-MET comprenden ID de SEQ No.: 52 y/o ID de SEQ No.: 53;

o

m) la proteína de unión es capaz de unir NGF y NRP1, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 60, 61, 86 y 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NRP1 comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de ID de SEQ No.: 58, 59, 66 y 67.

3. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proteína comprende dos primeras y dos segundas cadenas de polipéptido, y cuatro sitios de unión funcional.

4. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la primera cadena de polipéptido comprende un primer $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada;

C es un dominio constante de cadena pesada;

X1 es un conector;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1;

en donde la segunda cadena de polipéptido comprende un segundo $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena liviana;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena liviana;

C es un dominio constante de cadena liviana;

X1 es un conector;

n es 0 ó 1 para $(X1)_n$,

n es 0 para $(X2)_n$; y

en donde los dominios VD1 en la primera y la segunda cadena de polipéptido forman un primer sitio blanco de unión funcional y los dominios VD2 en la primera y la segunda cadena de polipéptido forman un segundo sitio blanco de unión funcional.

5. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

la proteína de unión es capaz de unir:

- (a) NGF e IGF1, 2, en donde la proteína de unión es capaz de inhibir NGF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0,0009 nM, medida mediante un ensayo de inhibición de NGF;
- (b) NGF y RON, en donde la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $6,20 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial, y/o es capaz de unir RON con una K_D de como máximo alrededor de $5,70 \times 10^{-9}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;
- (c) NGF y ErbB3, en donde la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,40 \times 10^{-9}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial, y/o es capaz de unir ErbB3 con una K_D de como máximo alrededor de 4.2×10^{-12} M, medida por resonancia de plasmón superficial;
- (d) NGF e IGFR, en donde la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $4,83 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;
- (e) NGF y HGF, en donde la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,90 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;
- (f) NGF y VEGF, en donde la proteína de unión es capaz de unirse a NGF con una K_D de como máximo alrededor de $5,4 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial, y/o es capaz de unir VEGF con una K_D de como máximo alrededor de $8,00 \times 10^{-11}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;
- (g) NGF y DLL4, en donde la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,80 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial, y/o capaz de unir DLL4 con una K_D de como máximo alrededor de 3.80×10^{-10} M, medida por resonancia de plasmón superficial;
- (h) NGF y P1GF, en donde la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $3,00 \times 10^{-10}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial, y/o es capaz de unir P1GF con una K_D de como máximo alrededor de $1,40 \times 10^{-09}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;
- (I) NGF y CD-20, en donde la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,6 \times 10^{-11}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

(j) NGF y EGFR, en donde la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $1,00 \times 10^{-11}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial, y/o es capaz de unir EGFR con una K_D de como máximo alrededor de $1,75 \times 10^{-08}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

(k) NGF y HER 2, en donde la proteína de unión es capaz de inhibir NGF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0,0006 nM, medida por un ensayo de inhibición de NGF;

(l) NGF y c-MET, en donde la proteína de unión es capaz de unir NGF con una K_D de como máximo alrededor de $5,3 \times 10^{-13}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

o

(m) NGF y NRP1, en donde la proteína de unión es capaz de inhibir NGF con una EC_{50} de como máximo alrededor de 0,2259 nM, medida por un ensayo de inhibición de NGF.

6. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) X1 es cualquiera de las ID de SEQ Nos.: 1-27,

(b) X1 no es CH1 o CL.

(c) la región Fc es una región Fc de secuencia variante,

(d) la región Fc es una región Fc de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, e IgD,

y/o

(g) la proteína de unión es una proteína de unión cristalizada.

7. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

(a) la proteína de unión es capaz de unir NGF e IGF1, 2, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para IGF1,2 comprenden

ID de SEQ NO.: 46 y ID de SEQ NO.: 47;

(b) la proteína de unión es capaz de unir NGF y RON, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para RON comprenden

ID de SEQ NO.: 36 y ID de SEQ NO.: 37, o

ID de SEQ NO.: 64 y ID de SEQ NO.: 65;

(c) la proteína de unión es capaz de unir NGF y ErbB3, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para ErbB3 comprenden

ID de SEQ NO.: 72 y ID de SEQ NO.: 73,

ID de SEQ NO.: 74 y ID de SEQ NO.: 75, o

ID de SEQ NO.: 82 y ID de SEQ NO.: 83;

(d) la proteína de unión es capaz de unir NGF e IGFR, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para IGFR comprenden

ID de SEQ NO.: 48 y ID de SEQ NO.: 49;

(e) la proteína de unión es capaz de unir NGF y HGF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para HGF comprenden

ID de SEQ NO.: 50 y ID de SEQ NO.: 51;

(f) la proteína de unión es capaz de unir NGF y VEGF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para VEGF comprenden

ID de SEQ NO.: 54 y ID de SEQ NO.: 55,

ID de SEQ NO.: 78 y ID de SEQ NO.: 79, o

ID de SEQ NO.: 80 y ID de SEQ NO.: 81;

(g) la proteína de unión es capaz de unir NGF y DLL4, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para DLL4 comprenden

ID de SEQ NO.: 56 y ID de SEQ NO.: 57;

(h) la proteína de unión es capaz de unir NGF y P1GF, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para P1GF comprenden

ID de SEQ No.: 70 y ID de SEQ No.: 71;

(i) la proteína de unión es capaz de unir NGF y CD-20, comprenden:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para CD-20 comprenden

ID de SEQ No.: 28 y ID de SEQ No.: 29;

(j) la proteína de unión es capaz de unir NGF y EGFR, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para EGFR comprenden

ID de SEQ No.: 32 y ID de SEQ No.: 33,

ID de SEQ No.: 62 y ID de SEQ No.: 63, o

ID de SEQ No.: 76 y ID de SEQ No.: 77;

(k) la proteína de unión es capaz de unir NGF y HER-2, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para HER-2 comprenden

ID de SEQ No.: 34 y ID de SEQ No.: 35;

(l) la proteína de unión es capaz de unir NGF y c-MET, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional a c-MET comprenden

ID de SEQ No.: 52 y ID de SEQ No.: 53;

o

(m) la proteína de unión es capaz de unir NGF y NRP1, en donde:

(1) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NGF comprenden

ID de SEQ NO.: 60 y ID de SEQ NO.: 61, o

ID de SEQ NO.: 86 y ID de SEQ NO.: 87; y

(2) los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para NRP1 comprenden

ID de SEQ No.: 58 y ID de SEQ No.: 59, o

ID de SEQ No.: 66 y ID de SEQ No.: 67.

8. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proteína de unión comprende cualquiera una de DVD 1311-1320, 1323, 1324, 1326-1328, 1330-1340, 1349, 1351, 1352, 1362, 1369 y 1370.

9. Un conjugado de proteína de unión que comprende una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, el conjugado de proteína de unión

comprende además una molécula de inmunoadhesión, un agente de aplicaciones de imagen, un agente terapéutico, o un agente citotóxico,

en donde el agente de aplicaciones de imagen es opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de un radiomarcador, una enzima, un marcador fluorescente, un marcador luminiscente, un marcador bioluminiscente, un marcador magnético y biotina, en donde el radiomarcador es opcionalmente 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 , o

en donde el agente terapéutico o citotóxico es opcionalmente 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, una toxina y un agente apoptótico.

10. Un ácido nucleico aislado que codifica la secuencia de aminoácidos de proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8.

11. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho vector es opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pcDNA3.1 TOPO, pEF6, pHybE, TOPO y pBJ.

12. Una célula huésped aislada que comprende el vector de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha célula huésped es opcionalmente seleccionada del grupo que consiste de una célula procariota, *Escherichia Coli*, una célula eucariota, una célula de protista, una célula animal, una célula vegetal, una célula fúngica, una célula de levadura, una célula Sf9, una célula de mamífero, una célula de ave, una célula de insecto, una célula CHO y una célula COS.

13. Un método para producir una proteína de unión, que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 12 en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir la proteína de unión.

14. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 que comprende además por lo menos un agente terapéutico adicional,

en donde el agente terapéutico adicional es opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de un agente de aplicaciones de imagen, un agente citotóxico, un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor de quinasa, un bloqueador de la molécula de co-estímulo, un bloqueador de la molécula de adhesión, un anticuerpo anti-citoquina o un fragmento funcional del mismo, metotrexato, ciclosporina, rapamicina, FK506, una marca o reportero detectables, un antagonista de TNF, un agente antirreumático, un relajante muscular, un narcótico, un fármaco antiinflamatorio no-esteroidal (AINE), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un agente antimicrobiano, un antipsoriático, un corticosteroide, un esteroide anabólico, una eritropoyetina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona de crecimiento, un fármaco de reemplazo hormonal, un radiofármaco, un antidepresivo, un antipsicótico, un estimulante, un medicamento para el asma, un agonista beta, un esteroide inhalado, un epinefrina o análogo, una citoquina y un antagonista de citoquina.

16. Un método *in vitro* para determinar la presencia, cantidad o concentración de por lo menos un blanco o fragmento del mismo en una muestra de análisis mediante un inmunoensayo,

en donde el inmunoensayo comprende poner en contacto la muestra de análisis con por lo menos una proteína de unión y por lo menos una marca detectable,

en donde la por lo menos una proteína de unión comprende la proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende además:

(a) poner en contacto la muestra de análisis con la por lo menos una proteína de unión, en donde la proteína de unión se une a un epítotope en el blanco o fragmento del mismo para formar un primer complejo;

(b) poner en contacto el complejo con la por lo menos una marca detectable, en donde la marca detectable se une a la proteína de unión o un epítotope en el blanco o fragmento del mismo que no se une a la proteína de unión para formar un segundo complejo; y

(c) detectar la presencia, cantidad o concentración del blanco o fragmento del mismo en la muestra de análisis con base en la señal generada por la marca detectable en el segundo complejo, en donde la presencia, cantidad o concentración del blanco o fragmento del mismo está directamente relacionada con la señal generada por la marca detectable.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende además:

(a) poner en contacto la muestra de análisis con la por lo menos una proteína de unión, en donde la proteína de unión se une a un epítotope en el blanco o fragmento del mismo para formar un primer complejo;

(b) poner en contacto el complejo con la por lo menos una marca detectable, en donde la marca detectable compete con el blanco o el fragmento del mismo para unirse a la proteína de unión para formar un segundo complejo; y

(c) detectar la presencia, cantidad o concentración del blanco o fragmento del mismo en la muestra de análisis con base en la señal generada por la marca detectable en el segundo complejo, en donde la presencia, cantidad o concentración del blanco o fragmento del mismo está indirectamente relacionada con la señal generada por la marca detectable.

19. Un kit para evaluar *in vitro* la presencia, cantidad, o concentración de un blanco o fragmento del mismo en una muestra de análisis,

en donde dicho kit comprende

(a) instrucciones para evaluar el blanco o fragmento del mismo en la muestra de análisis y

(b) por lo menos una proteína de unión que comprende la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8.