

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-025485- -00004-0000

Fecha: 2013-03-14 16:10:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 29

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 al Oficio No. **2764** dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista de 19 de Febrero de 2013.
2. Atentamente me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar, en forma voluntaria, un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza al originalmente presentado, el cual ahora consta de **21** reivindicaciones, y en el que se han realizado las siguientes modificaciones.

En la siguiente tabla, ese Despacho podrá encontrar el sustento adecuado dentro del capítulo reivindicatorio original de 106 reivindicaciones, para cada una de las reivindicaciones que conforman el nuevo capítulo reivindicatorio ahora presentado:

Nueva reivindicación No.	Sustento
1	Antigua reivindicación 6; páginas 4-5 y tabla 2 de la memoria descriptiva.
2	Antigua reivindicación 24; páginas 4-5 y tabla 2 de la memoria descriptiva.
3	Antigua reivindicación 6; tablas 2-4 de la memoria descriptiva.
4	Tabla 4 de la memoria descriptiva.
5	Antiguas reivindicaciones 8-11, y 33; páginas 5 y 70 de la memoria descriptiva.
6	Antiguas reivindicaciones 29- 32
7	Antigua reivindicación 37
8	Antiguas reivindicaciones 38 y 39
9	Antiguas reivindicaciones 40-50
10	Antigua reivindicación 55
11	Antigua reivindicación 56
12	Antiguas reivindicaciones 57-58
13	Antiguas reivindicaciones 59-60
14	Antigua reivindicación 61

15	Antiguas reivindicaciones 76 y 82
16	Antiguas reivindicaciones 77 y 83
17	Antiguas reivindicaciones 78 y 84
18	Antiguas reivindicaciones 79-81 y 85-87
19	Antigua reivindicación 88
20	Antiguas reivindicaciones 2, 4, y 7; tabla 2 de la memoria descriptiva.
21	tablas 12 y 19 de la memoria descriptiva

En relación con este nuevo capítulo reivindicatorio, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que el mismo **no amplía** de manera alguna el alcance de la presente invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que este solamente se presenta con el fin de definir en forma más clara y concisa el objeto de la presente invención.

Adicionalmente, dicho nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra perfectamente sustentado en los capítulos descriptivo y reivindicatorio actualmente presentados para la solicitud, tal como se expuso anteriormente.

3. Por otra parte, atentamente me permito allegar los recibos de pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales de la solicitud arriba mencionada.

Me permito aclarar que dicho pago corresponde a las reivindicaciones **11 a 21** del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual deberá ser estudiado junto con la presente solicitud.

4. Anexo me permito presentar:

- (a) Formulario único de correcciones y modificaciones;
- (b) Recibo número 13-0018630, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones causadas por la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio;
- (c) Recibo número 13-0024171, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa correspondiente a las reivindicaciones **11 a 21**; y
- (d) Copia de las páginas **421 a 445** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de **21** reivindicaciones.

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

**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		Fax
notificacionespatentes@lloredacamacho.com		6069701
		Número Telefónico
		3264270

☒ 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, sirvase 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.

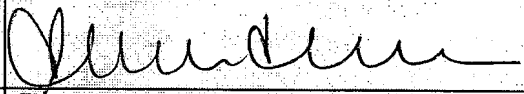
☐ Modificación a los Dibujos.

☐ 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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0018630
		Bogotá D.C., Febrero 25 de 2013 - 14:47:03

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	495400916	25/02/2013	8.008.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y 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
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0024171
		Bogotá D.C., Marzo 11 de 2013 - 16:28:26

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	194846400	11/03/2013	6.430.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	330.000.00 330.000.00
			\$330.000.00
=====			

SON: **TRESCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Reivindicaciones Modificadas para Fase Nacional

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 con la condición que no sea CH1;

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:

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

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

tres CDR de ID de SEQ NO.: 86 y tres CDR de ID de SEQ NO.: 87, y

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

tres CDR de ID de SEQ NO.: 46 y tres CDR de ID de SEQ NO.: 47,

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

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

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

tres CDR de ID de SEQ NO.: 86 y tres CDR de ID de SEQ NO.: 87, y

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

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

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

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

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

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

tres CDR de ID de SEQ NO.: 86 y tres CDR de ID de SEQ NO.: 87, y

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

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

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

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

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

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

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

tres CDR de ID de SEQ NO.: 86 y tres CDR de ID de SEQ NO.: 87, y

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

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

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

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

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

tres CDR de ID de SEQ NO.: 86 y tres CDR de ID de SEQ NO.: 87, y

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

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

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

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

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

tres CDR de ID de SEQ NO.: 86 y tres CDR de ID de SEQ NO.: 87, y

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

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

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

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

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

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

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

tres CDR de ID de SEQ NO.: 86 y tres CDR de ID de SEQ NO.: 87, y

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

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

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

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

tres CDR de ID de SEQ No.: 60 y tres CDR de ID de SEQ No.: 61, o

tres CDR de ID DE SEQ No.: 86 y tres CDR de ID DE SEQ No.: 87, y

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

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

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

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

tres CDR de ID de SEQ No.: 60 y tres CDR de ID de SEQ No.: 61, o

tres CDR de ID de SEQ NO.: 86 y tres CDR de ID de SEQ NO.: 87, y

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

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

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

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

tres CDR de ID de SEQ No.: 60 y tres CDR de ID de SEQ No.: 61, o

tres CDR de ID de SEQ No.: 86 y tres CDR de ID de SEQ No.: 87, y

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

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

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

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

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

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

tres CDR de ID de SEQ No.: 60 y tres CDR de ID de SEQ No.: 61, o

tres CDR de ID de SEQ NO.: 86 y tres CDR de ID de SEQ NO.: 87, y

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

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

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

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

tres CDR de ID de SEQ No.: 60 y tres CDR de ID de SEQ No.: 61, o

tres CDR de ID de SEQ No.: 86 y tres CDR de ID de SEQ No.: 87, y

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

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

o

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

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

tres CDR de ID de SEQ No.: 60 y tres CDR de ID de SEQ No.: 61, o

tres CDR de ID de SEQ No.: 86 y tres CDR de ID de SEQ No.: 87, y

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

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

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

2. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proteína de unión comprende dos primeras y dos segundas 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 con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1,

en donde los dominios VD1 en cada par de las primeras y segundas cadenas de polipéptido forman un primer sitio blanco de unión funcional y

los dominios VD2 en cada par de las primeras y segundas cadenas de polipéptido forman un segundo sitio blanco de unión funcional.

3. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, 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 primer conector con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1; y

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 del constante de cadena liviana;

X1 es un segundo conector con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc;

n es 0 ó 1, 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.

4. La proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde

(a) la proteína de unión es capaz de unir NGF e IGF1, 2, y 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) la proteína de unión es capaz de unir NGF y RON, y 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) la proteína de unión es capaz de unir NGF y ErbB3, y 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 $4,2 \times 10^{-12}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

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

la proteína de unión es capaz de unirse 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) la proteína de unión es capaz de unir NGF y DLL4, y 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 $3,80 \times 10^{-10}$ M, medida por resonancia de plasmón superficial;

(h) la proteína de unión es capaz de unir NGF y P1GF, y 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) la proteína de unión es capaz de unir NGF y CD-20, y 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) la proteína de unión es capaz de unir NGF y EGFR, y 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) la proteína de unión es capaz de unir NGF y HER 2, y 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) la proteína de unión es capaz de unir NGF y c-MET, y 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) la proteína de unión es capaz de unir NGF y NRP1, y 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.

5. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde:

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

(b) X1 no es CL.

(c) (X1) n es (X1) 0 y/o (X2) n es (X2) 0 .

(d) la proteína de unión comprende dos primeras cadenas de polipéptido y dos segundas cadenas de polipéptido,

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

(f) 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.

6. Un conjugado de proteína de unión que comprende una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, dicho conjugado proteína de unión comprende además una molécula de inmunoadhesión, un agente de aplicaciones de imagen, un agente terapéutico, o un agente citotóxico,

opcionalmente en donde dicho agente de aplicaciones de imagen es un radiomarcador, una enzima, un marcador fluorescente, un marcador luminiscente, un marcador bioluminiscente, un marcador magnético, o biotina, opcionalmente en donde dicho radiomarcador es: ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho o ^{153}Sm , u

opcionalmente en donde dicho agente terapéutico o citotóxico es: 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, o un agente apoptótico.

7. Un ácido nucleico aislado que codifica una secuencia de aminoácidos de proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5.

8. Un vector que comprende un ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho vector es opcionalmente pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pcDNA3.1 TOPO, pEF6, pHybE, TOPO o pBJ.

9. Una célula huésped que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha célula huésped es 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 o una célula COS.

10. Un método para producir una proteína de unión, que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 9 en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir la proteína de unión.

11. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un portador farmacéuticamente aceptable.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 que comprende además por lo menos un agente terapéutico adicional,

en donde dicho agente terapéutico adicional es opcionalmente: un agente de aplicaciones de imagen, un agente citotóxico, un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor de quinasas, 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, o un antagonista de citoquina.

13. El uso de una proteína de unión de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto contra una enfermedad o un trastorno, mediante la administración al sujeto de la proteína de unión, de tal manera que se logre el tratamiento,

opcionalmente, en donde dicho trastorno es artritis reumatoide, osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis

psoriática, artritis reactivo, espondiloartropatía, lupus eritomatoso sistémico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus dependiente de insulina, tiroiditis, asma, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis escleroderma, enfermedad de injerto versus huésped, rechazo de trasplante de órganos, enfermedad inmune aguda o crónica asociada con el trasplante de órganos, sarcoidosis, aterosclerosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Grave, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch- Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis activa crónica, uveitis, shock séptico, síndrome de shock tóxico, síndrome de sepsis, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasitarias, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, malignidades, deficiencia cardíaca, infarto del miocardio, enfermedad de Addison, deficiencia poliglandular esporádica tipo I y deficiencia poliglandular tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (aguda), alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía psoriática, artropatía colítica ulcerosa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonela, espondiloartropatía, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, alergia atópica, enfermedad bullosa autoinmune, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo, enfermedad por IgA lineal, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica positiva de Coombs, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, encefalitis miálgica/enfermedad Royal Free, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de células gigantes, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido, enfermedades relacionadas con la Inmunodeficiencia Adquirida, Hepatitis B, Hepatitis C, inmunodeficiencia variada común (hipogammaglobulinemia variable común), cardiomiopatía dilatada, infertilidad femenina, deficiencia ovárica, deficiencia ovárica prematura, enfermedad pulmonar fibrótica, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial asociada con la enfermedad del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con la enfermedad del tejido conectivo mixto, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico,

dermatomiositis/enfermedad pulmonar asociada con polimiositis, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, fibrosis, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterante, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, enfermedad pulmonar intersticial post-infecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo 1 (hepatitis lupoide o autoinmune clásica), hepatitis autoinmune tipo-2 (hepatitis de anticuerpo anti-LKM), hipoglicemia autoinmune mediada, resistencia a la insulina de tipo B con acanthosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad inmune aguda asociada con el trasplante de órganos, enfermedad inmune crónica asociada con el trasplante de órganos, osteoartritis, colangitis esclerosante primaria, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, leucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal NOS, glomerulonefritis, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso discoide, infertilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad del espermatozoides, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmía simpática, hipertensión pulmonar secundaria a una enfermedad del tejido conectivo, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, arteritis/enfermedad de Takayasu, trombocitopenia autoinmune, trombocitopenia idiopática, enfermedad de tiroides autoinmune, hipertiroidismo, hipotiroidismo autoinmune bocioso (enfermedad de Hashimoto), hipotiroidismo autoinmune atrófico, mixoedema primario, uveítis facogénica, vasculitis primaria, vitíligo, enfermedad hepática aguda, enfermedades hepáticas crónicas, cirrosis por alcohol, lesión hepática inducida por alcohol, colestasis, enfermedad hepática idiosincrásica, hepatitis inducida por fármacos, esteatohepatitis no alcohólica, alergia y asma, infección por estreptococos del grupo B (GBS), trastornos mentales (por ejemplo, depresión y esquizofrenia), enfermedades mediadas del tipo Th1 y tipo Th2, dolor agudo y crónico (diferentes formas de dolor), y cánceres tales como, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer rectal, malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfoma), abetalipoproteinemia, acrocianosis, procesos infecciosos o parasitarios agudos y crónicos, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), infección bacteriana

aguda o crónica, pancreatitis aguda, deficiencia renal aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, complejo de demencia asociado al SIDA, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica de contacto, rinitis alérgica, rechazo de aloinjerto, deficiencia de antitripsina alfa-1, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, degeneración de células del asta anterior, terapia anti cd3, síndrome del antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, fibrilación atrial (sostenida o paroxismal), taquicardia auricular, bloqueo aurículoventricular, linfoma de células B, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de médula ósea (BMT), bloqueo de ramas de haz, linfoma de Burkitt, acidez estomacal, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta inflamatoria a bypass cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartilago, degeneraciones corticales en el cerebelo, trastornos en el cerebelo, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados con la quimioterapia, leucemia mielocítica crónica (CML), alcoholismo crónico, patologías inflamatorias crónicas, leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica por salicilato, carcinoma colorrectal, deficiencia cardíaca congestiva, conjuntivitis, dermatitis por contacto, cor pulmonale, enfermedad coronaria arterial, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados a la terapia con citoquinas, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre por dengue hemorrágico, dermatitis, condiciones dermatológicas, diabetes, diabetes mellitus, enfermedad ateriosclerótica por diabetes, enfermedad de cuerpos difusos de Lewy, cardiomiopatía congestiva dilatada, trastornos del ganglio basal, síndrome de Down en la edad madura, trastornos del movimiento inducidos por fármacos que son inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a los fármacos, eczema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, epiglottitis, infección por virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y de cerebelo, linfocitosis hematofagocítica familiar, rechazo al implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, sepsis fúngica, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, sepsia gramnegativa, sepsia grampositiva, granulomas debido a organismos intracelulares, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo del

trasplante de corazón, hemacromatosis, hemodialisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, hepatitis A, arritmias del haz de His, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, trastornos de movimiento hiperkinéticos, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipertensión, trastornos de movimiento hipocinéticos, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, enfermedad idiopática de Addison, fibrosis pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpos, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza A, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveitis/neuritis óptica, lesión por reperfusión-isquemia, accidente cerebrovascular isquémico, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, rechazo de trasplante de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, lipedema, rechazo de trasplante de hígado, limfedema, malaria, linfoma maligno, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococemia, migraña metabólica/idiopática, trastorno mitocondrial multisistema, enfermedad del tejido conectivo mixto, gammopatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de los sistemas múltiples (Mencel Dejerine-Thomas Shy-Drager y Machado-Joseph), miastenia grave, Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodiplásico, trastornos isquémicos del miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar neonatal crónica, nefritis, nefrosis, enfermedades neurodegenerativas, atrofia musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, linfoma no Hodgkins, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos arteriales oclusivos, terapia okt3, orquitis/epididimitis, procedimientos de reversión de orquitis/vasectomía, organomegalia, osteoporosis, rechazo de transplante de páncreas, carcinoma pancreático, síndrome paraneoplásico/hipercalcemia maligna, rechazo de transplante de paratiroides, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis perenne, enfermedad del pericardio, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, neumonía neumocistitis carinii, neumonía, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammopatía monoclonal y síndrome de cambios en la piel), síndrome de post-perfusión, síndrome postbomba, síndrome de cardiectomía post-MI, preeclampsia, parálisis supranuclear progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynoud, enfermedad de Refsum, taquicardia de QRS estrecho regular, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva,

sarcomas, escleroderma, corea senil, demencia senil del tipo cuerpos de Lewy, artropatías seronegativas, shock, anemia de células falsiformes, rechazo de aloinjertos de piel, síndrome de cambios en piel, rechazo de trasplante de intestino delgado, tumores sólidos, arritmias específicas, ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, miositis estreptocócica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, células T o FAB ALL, telangiectasia, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, toxicidad, trasplantes, traumatismo/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades de las válvulas cardíacas, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemaflagocítico asociado a virus, síndrome Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjertos de cualquier órgano o tejido, síndromes coronarios agudos, polineuritis idiopática aguda, polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda, isquemia aguda, enfermedad de Still del adulto, anafilaxia, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, anemia aplásica, eczema atópico, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, trastorno autoinmune asociado con infección por estreptococo, enteropatía autoinmune, pérdida de la audición autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), miocarditis autoinmune, falla ovárica prematura autoinmune, blefaritis, bronquiectasias, pénfigo bulloso, enfermedad cardiovascular, síndrome antifosfolípido catastrófico, enfermedad celíaca, espondilosis cervical, isquemia crónica, pénfigo de cicatriz, síndrome clínico aislado (CIS) con riesgo de esclerosis múltiple, trastorno psiquiátrico de inicio en la niñez, dacriocistitis, dermatomiositis, retinopatía diabética, hernia discal, prolapso discal, anemia hemolítica inmune inducida por fármacos, endometriosis, endoftalmitis, episcleritis, eritema multiforme, eritema multiforme mayor, pénfigo gestacional, síndrome de Guillain-Barré (GBS), fiebre del heno, síndrome de Hughes, enfermedad de Parkinson idiopática, neumonía intersticial idiopática, alergia mediada por IgE, anemia hemolítica inmune, miositis por cuerpos de inclusión, enfermedad inflamatoria ocular infecciosa, enfermedad inflamatoria desmielinizante, enfermedad inflamatoria del corazón, enfermedad inflamatoria del riñón, IPF/UIP, iritis, queratitis, queratoconjuntivitis seca, enfermedad de Kussmaul o enfermedad de Kussmaul-Meier, parálisis de Landry,

histiocitosis de las células de Langerhan, Livido reticularis, degeneración macular, poliangitis microscópica, morbus Bechterev; trastorno motriz neuronal, pénfigo de la membrana mucosa, insuficiencia multiorgánica, síndrome mielodisplásico, miocarditis, trastornos de las raíces nerviosas, neuropatía, hepatitis no-A no-B, neuritis óptica, osteólisis, cáncer ovárico, JRA pauciarticular, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), enfermedad vascular periférica (PVD), enfermedad arterial periférica (PAD), flebitis, poliarteritis nodosa (o periarteritis nodosa), policondritis, polimialgia reumática, poliosis, JRA poliarticular, síndrome de deficiencia poliendocrina, polimiositis, síndrome de post-bomba, Parkinsonismo primario, cáncer de próstata y rectal y malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfoma), prostatitis, aplasia pura de glóbulos rojos, insuficiencia suprarrenal primaria, neuromielitis óptica recurrente, restenosis, enfermedad cardíaca reumática, SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteitis), esclerodermia, amiloidosis secundaria, pulmón colapsado, escleritis, ciática, insuficiencia suprarrenal secundaria, enfermedad del tejido conectivo asociada a siliconas, dermatosis de Sneddon-Wilkinson, espondilitis anquilosante, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arteritis temporal, retinitis toxoplásmica, necrólisis epidérmica tóxica, mielitis transversa, TRAPS (receptor del factor de necrosis tumoral), reacción alérgica Tipo 1, diabetes Tipo II, neumonía intersticial usual (UIP), conjuntivitis vernal, retinitis viral, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome VKH), degeneración macular húmeda, o cicatrización de heridas.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el medicamento es formulado para administración parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intrarticular, intrabronquial, intrabdominal, intracapsular, intracartilaginosa, intracavitaria, intracelial, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólica, intracervical, intragástrica, intrahepática, intramiocárdica, intraosteal, intrapélvica, intrapericardica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrapulmonar, intrarectal, intrarenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, intrauterina, intravesical, en bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal, o transdérmica.

15. 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 – 5.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además:

(i) 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;

(ii) 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

(iii) 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.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además:

(i) 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;

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

(iii) 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.

18. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 – 17, en donde la muestra de análisis es de un paciente y el método comprende además:

a) el diagnóstico, pronóstico, o evaluación de la eficiencia del tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente, y

en donde si el método comprende además la evaluación de la eficacia del tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente, el método comprende además opcionalmente la modificación del tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente según se requiera, para mejorar la eficacia.

b) El método está adaptado para el uso en un sistema automatizado o un sistema semiautomatizado, y/o

c) El método determina la presencia, cantidad o concentración de más de un blanco en la muestra.

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 – 5.

20. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en donde

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

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

los dominios variables que forman un sitio de unión blanco 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:

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

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:

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

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:

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

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:

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

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:

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

los dominios variables que forman un sitio de 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:

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

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:

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

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, en donde:

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

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:

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

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;

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:

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

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:

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

los dominios variables que forman un sitio blanco de unión funcional para 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:

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

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, o

21. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5, en donde la proteína de unión comprende cualquiera de:

DVD 1311-1320, 1323, 1324, 1326-1328, 1330-1340, 1349, 1351, 1352, 1362, 1369, 1370.