

Clarke, M
COLO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133314- -00014-0000

Fecha: 2012-12-05 15:28:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

1

P-2063

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **08.133.314**
Solicitud de patente a nombre de **TRUBION PHARMACEUTICALS INC., Y WYETH**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de las sociedades **TRUBION PHARMACEUTICALS INC., Y WYETH**, domiciliadas en Washington, Estados Unidos, y New Jersey, Estados Unidos, respectivamente, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 13055 notificado por fijación en lista el 27 de julio de 2012, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 22 de octubre de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio el cual comprende 1 a 83 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo anterior.

Las reivindicaciones se corrigen para subsanar las objeciones presentadas a la claridad, unidad de invención, y novedad de la solicitud en estudio.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud.

2. Reivindicaciones relativas al uso

El solicitante elimina la reivindicación 80, con lo cual queda subsanada la objeción presentada por el examinador.

3. Claridad de la solicitud

El examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio; a lo cual el solicitante quisiera hacer los siguientes comentarios:

El Examinador objeta las reivindicaciones 1, 69, 70, y 77-79 por carecer de claridad, argumentando que las proteínas se deben definir por secuencias

P-1964

específicas de aminoácidos.

Como se explicó en respuesta a la oposición, la invención se refiere a una tecnología de plataforma en la que los dominios de unión que comprenden regiones variables de inmunoglobulina diferente o moléculas similares a inmunoglobulinas se pueden fusionar con dominios CH2 y CH3 de la inmunoglobulina a través de péptidos de unión para crear las proteínas de unión de cadena quimérica única de la invención, que tienen propiedades de unión multivalentes y la función efectora.

Los componentes de las proteínas de cadena única reivindicadas son modulares, y los dominios de unión de diversas inmunoglobulinas que tienen especificidad de unión para un objetivo particular se pueden combinar con los otros componentes para producir las proteínas de cadena única reivindicadas utilizando técnicas estándar conocidas en el arte. Así, se pueden aislar las regiones variables a partir de cualquier inmunoglobulina conocida o molécula similar a inmunoglobulina y se incorporan en la proteína de unión de cadena única reivindicada utilizando los métodos descritos en la especificación (*ver* los Ejemplos 1, 3 y 7).

La secuencia de las regiones variables de las cadenas de inmunoglobulina pesada y liviana de interés no es necesario conocerlas para clonar las regiones de los anticuerpos conocidos usando técnicas estándar. De hecho, la solicitud describe la clonación de regiones variables de diversos anticuerpos que tienen especificidad de antígeno diferente. Por lo tanto, la invención no se limita a proteínas de cadena única con una secuencia particular de aminoácidos. Más bien, se refiere en general a la combinación de los componentes estructurales particulares enunciados en las reivindicaciones de proteínas de unión multivalente novedosas.

Además, cada uno de los componentes estructurales reivindicados se describe en detalle en la solicitud. Por ejemplo, el péptido enlazante escorpión se describe ampliamente en la solicitud. De manera similar, las regiones variables de una inmunoglobulina y la sub-región constante que comprenden los dominios de CH2 y CH3 de la inmunoglobulina se describen en varias secciones de la solicitud. Además, estos componentes de inmunoglobulinas son conocidos por aquellos versados en el arte y el experto con habilidad en la materia sería capaz de determinar las regiones variables, regiones bisagra, y dominios CH2 y CH3 de cualquier inmunoglobulina conocida e incorporar estas regiones en la proteína de unión de cadena única.

Por lo tanto, creemos que, dada la descripción detallada que se hace de la invención, la naturaleza modular de los componentes de la proteína de unión de cadena única, y el conocimiento de aquel versado en el arte, las reivindicaciones

son claras, sin limitación a una secuencia específica de aminoácidos.

4. Unidad de Invención

El Examinador afirma que no existe el concepto inventivo común entre las proteínas porque las proteínas no se definen por la secuencia y parece que tienen diferentes actividades.

La reivindicación 1 especifica que el enlazante escorpión entre la sub-región constante y el segundo dominio de unión en la proteína de unión multiespecífica de cadena única tiene una secuencia de aminoácido derivada a partir de una bisagra de una inmunoglobulina o molécula similar a la inmunoglobulina o una región tallo a partir de una lectina C tipo II. La elección del péptido enlazante escorpión es importante para el posicionamiento correcto del segundo dominio de unión en relación con la sub-región constante y el primer dominio de unión de tal manera que la proteína de cadena única puede unirse eficazmente a los objetivos a través de ambos dominios de unión y retener la función efectora.

Tal proteína de unión multiespecífica de cadena única que tenga este tipo de secuencias de enlazante en particular no se enseña o sugiere en la técnica anterior. Así, las secuencias del enlazante son características técnicas novedosas que unifican las reivindicaciones para formar un único concepto inventivo general.

5. Novedad

El examinador alega que las reivindicaciones carecen de novedad sobre la patente U.S. publicación N° 2006/0104971 de Garber *et al.* (D1).

D1 se refiere a constructos de anticuerpos multivalentes específicos para el receptor beta linfotoxina (Ver Resumen). Los enlazantes que unen los dominios de unión y una sub-región constante de inmunoglobulina en los constructos de anticuerpos multivalentes de D1 parecen ser (Gly₄Ser)₂ (ver los Ejemplos 1 y 4, y las Figuras 6A y 6B), no una bisagra de una inmunoglobulina o moléculas similar a la inmunoglobulina o una región tallo de lectina C tipo II.

Además, los solicitantes han demostrado que los enlazantes reivindicados promueven la estabilidad y la expresión de la proteína multivalente de longitud completa, mientras que enlazantes de glicina/serina, tales como los descritos en D1, son susceptibles de escisión. Ver la página 130, renglón 9 hasta la página 131, renglón 4, Figura 8, página 180, renglón 7 a la página 181, renglón 7 y la tabla 14 de la especificación.

Por lo tanto, creemos que la invención ahora reivindicada es novedosa e inventiva

sobre D1.

En este sentido, me permito manifestar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada anteriormente, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la *totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes*. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que **TODA ELLA**, ha de estar contenida en el “conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial” como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de **forma total** con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis íntegro mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la anterioridad D1.

Es necesario resaltar que el examinador está considerando los aspectos generales de la invención, sin tener en cuenta que son las particularidades las que conceden la novedad.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica, no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: “*hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*” (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es mío).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios; y

Clarke, Modet & Cº

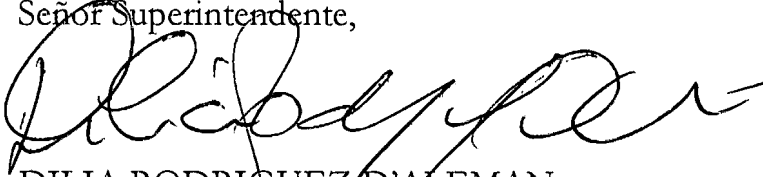
COLOMBIA

5

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 y el punto 2 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, unidad y novedad respecto al proceso divulgado en el capítulo reivindicatorio modificado adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión de cadena única que comprende desde el extremo amino-terminal al extremo carboxi terminal:
 - (a) un primer dominio de unión que comprende regiones variables de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina;
 - (c) una sub-región constante que comprende los dominios CH2 y CH3 de la inmunoglobulina;
 - (d) un péptido enlazante escorpión, en el que dicho enlazante escorpión comprende una secuencia de aminoácido derivada de una bisagra de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina o una región tallo de una lectina C tipo II; y
 - (e) un segundo dominio de unión que comprende regiones variables de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina.
2. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los dominios de unión primero y segundo se unen específicamente a diferentes moléculas objeto.
3. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los dominios de unión primero y segundo se unen específicamente a la misma molécula objeto.
4. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los dominios de unión primero y segundo se unen específicamente al mismo epítipo.
5. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los dominios de unión primero y segundo se unen específicamente a epítopos diferentes.
6. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los dominios de unión primero y segundo se unen específicamente a diferentes moléculas objeto en la misma célula eucariota, célula procariótica, virus, portador, o un objeto.
7. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los dominios de unión primero y segundo se unen específicamente a diferentes moléculas objeto asociadas con las células eucarióticas físicamente distintas, células procariotas, virus, portadores, o los objetos.
8. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos uno del primer dominio de unión y el segundo dominio de unión se unen específicamente a una molécula objeto no asociada con una célula eucariota, célula procariótica, virus, portador, o un objeto.
9. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer dominio de unión se une específicamente a una molécula objeto en una célula eucariota, célula procariótica, virus, portador, o un objeto, y el segundo dominio de unión se une específicamente a una molécula objeto no asociada con una célula eucariota, célula procariótica, virus, portador, o un objeto.
10. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos uno de los dominios de unión, el primero y segundo comprende una región

liviana variable derivada de una primera inmunoglobulina y una región pesada variable derivada de una segunda inmunoglobulina.

11. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos uno de los dominios de unión, el primero y segundo comprende una región liviana variable y una región pesada variable derivadas de la misma inmunoglobulina.

12. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer dominio de unión, el segundo dominio de unión, y la sub-región constante de inmunoglobulina son cada una derivadas de una inmunoglobulina humana.

13. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos uno del primer dominio de unión y el segundo dominio de unión comprende un scFv.

14. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer dominio de unión y el segundo dominio de unión comprenden cada uno un scFv.

15. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos uno de los dominios de unión, el primero y segundo comprenden un dominio variable de una inmunoglobulina humanizada, humana, o de mamífero no humano.

16. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 12, en la que al menos uno de los dominios de unión, el primero y segundo se unen específicamente a un objetivo seleccionado a partir de un antígeno de tumor, una célula B objeto, un miembro de la superfamilia de receptores de TNF, un miembro de la familia Hedgehog, un receptor tirosina quinasa, una molécula de proteoglicano relacionada, un miembro de la superfamilia TGF- β , una molécula relacionada con Wnt, un Ligando de receptor, una célula T objeto, células dendríticas objeto, un célula NK objeto, una célula de monocito/macrófago objeto, una célula mieloide de objeto, o en un angiogénesis objeto.

17. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos uno de los dominios de unión se une específicamente a una molécula objeto en una célula de cáncer.

18. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 17, en la que la célula cancerosa es una célula hematopoyética transformada.

19. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 18, en la que al menos uno de los dominios de unión se une específicamente a un objetivo seleccionado entre el grupo que consiste de células B objeto, una célula T objeto, una célula dendrítica objeto, una célula mieloides objeto, y una célula NK objeto.

20. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 18, en la que al menos uno de los dominios de unión se une específicamente a un objeto seleccionada entre CD5, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD40, CD70, CD72, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD86, CD100, TACI/TNFRSF13B, BCMA/TNFRSF17, o a un péptido clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

21. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 18, donde uno de los dominios de unión, el primero o el segundo dominio de unión se une específicamente a CD20.

22. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el otro dominio de unión se une específicamente a un objeto seleccionado entre CD5, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD40, CD70, CD72, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD86, CD100, TACI/TNFRSF13B, BCMA/TNFRSF17, o a un péptido clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

23. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 18, en la que uno de los dominios de unión, el primero o el segundo dominio de unión se une específicamente a CD79b.

24. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el otro dominio de unión se une específicamente a un objeto seleccionado entre CD5, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD40, CD70, CD72, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD86, CD100, TACI/TNFRSF13B, BCMA/TNFRSF17, o a un péptido clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

25. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 18, en la que uno de los dominios de unión, el primero o el segundo dominio de unión se une específicamente a un péptido clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

26. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el otro dominio de unión se une específicamente a un objeto seleccionado entre CD5, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD40, CD70, CD72, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD86, CD100, TACI/TNFRSF13B, BCMA/TNFRSF17, o a un péptido clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

27. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 18, en la que uno de los dominios de unión, el primero o el segundo dominio de unión se une específicamente a CD5 o CD100.

28. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 27, en la que el otro dominio de unión se une específicamente a un antígeno seleccionado de CD5, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD40, CD70, CD72, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD86, CD100, TACI/TNFRSF13B, BCMA/TNFRSF17, o a un péptido clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

29. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 18, en la que uno de los dominios de unión, el primero o el segundo dominio de unión se une específicamente a CD37.

30. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 29, en la que el otro dominio de unión se une específicamente a un antígeno seleccionado de CD5, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD40, CD70, CD72, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD86, CD100, TACI/TNFRSF13B, BCMA/TNFRSF17, o a un péptido clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

31. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 18, en la que la proteína de unión tiene al menos un efecto aditivo en un comportamiento de la célula objeto con respecto a la suma de los efectos de cada uno de los dominios de unión, y en la que la proteína de unión comprende un par de dominios de unión

que reconocen específicamente un par de antígenos seleccionados entre CD20-CD19, CD20-CD21, CD20-CD22, CD20-CD23, CD20-CD30, CD20-CD37, CD20-CD40, CD20-CD70, CD20-CD79a, CD20-CD79b, CD20-CD80, CD20-CD81, CD20-CD86, CD79b-CD19, CD79b-CD23, CD79b-CD30, CD79b-CD37, CD79b-CD72, CD79b-CD81, CD79b-complejo de histocompatibilidad mayor de clase II (CL II), CL II-CD19, CL II-CD30, CL II-CD37, CL II-CD72, CL II-CD79a, CL II-CD81, CD19-CD37, CD19-CD79a, CD37-CD79a, CD81-CD37, o CD81-CD72-.

32. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 18, en la que la proteína de unión tiene un efecto sinérgico en un comportamiento de la célula objeto con respecto a la suma de los efectos de cada uno de los dominios de unión, y en la que la proteína de unión comprende un par dominios de unión que reconoce específicamente un par de antígenos seleccionados entre CD20-CD19, CD20-CD21, CD20-CD22, CD20-CD79a, CD20-CD79b, CD20-CD81, CD79b-CD37, CL II-CD19, CL II-CD30, CL II-CD37, o CL II-CD72.

33. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 18, en la que la proteína de unión tiene un efecto inhibitor sobre el comportamiento de una célula objeto con respecto a la suma de los efectos de cada uno de los dominios de unión, y en la que la proteína de unión comprende un par dominios de unión que reconoce específicamente un par de antígenos seleccionados entre CD22-CD19, CD22-CD21, CD22-CD23, CD22-CD30, CD22-CD37, CD22-CD40, CD22-CD70, CD22-CD72, CD22-CD79a, CD22-CD79b, o CD22 o -CL II.

34. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el antígeno tumoral se selecciona de ANTÍGENO 1 DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS, ANTÍGENO 2 DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS, antígeno de carcinoma de ovario CA125, MUCINA 1, antígeno de tumor CTCL SE1-1, antígeno tumor CTCL SE14-3, antígeno tumor CTCL se20-4, antígeno de tumor CTCL se20-9, antígeno de tumor CTCL se33-1, antígeno de tumor CTCL SE37-2, antígeno de tumor CTCL se57-1, antígeno de tumor CTCL se89-1, antígeno de membrana específico de la próstata, glicoproteína trofoblasto oncofetal 5T4, herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi Orf73, antígeno MAGE-C1, antígeno MAGE-B1, antígeno MAGE-B2, antígeno MAGE-2, antígeno MAGE-4a, antígeno MAGE-4b, antígeno de cáncer de colon NY-CO-45, antígeno de cáncer de pulmón NY-LU-12 variante A, antígeno de superficie asociado al cáncer, antígeno de Adenocarcinoma ART, antígeno de cáncer cerebro-testículo asociado a la paraneoplasia, antígeno 2 ventral Neuro-oncológico, gen 520 del antígeno del carcinoma hepatocelular, ANTÍGENO ASOCIADO A TUMOR CO-029, antígeno asociado con el tumor MAGE-X2, sarcoma sinovial X punto de interrupción 2, antígeno de carcinoma de células escamosas reconocidos por células T, el antígeno 1 de cáncer de colon definido serológicamente, antígeno de cáncer de seno definido serológicamente NY-BR-15, antígeno de cáncer de seno definido serológicamente NY-BR-16, cromogranina A; proteína secretora paratiroidea 1, DUPAN-2, CA 19-9, CA 72-4, CA 195, o L6.

35. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la célula B objeto selecciona de CD5, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD38, CD39, CD40, CD72, CD73, CD74, CDw75, CDw76, CD77, CD78, CD79a/b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, CD86, CD89, CD98, CD100, CD126, CD127, CDw130, CD138, CDw150, TACI/TNFRSF13B o BCMA/TNFRSF17.

36. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el receptor el miembro de la superfamilia del receptor TNF se selecciona de TNF- α /TNFSF1A, TNFRI/TNFRSF1A, TNF- β /TNFSF1B, TNFRII/TNFRSF1B, Ligando OX40/TNFSF4, OX40/TNFRSF4, Ligando CD40/TNFSF5, CD40/TNFRSF5, Ligando Fas/TNFSF6, DcR3/TNFRSF6B, Ligando CD27/TNFSF7, CD27/TNFRSF7, Ligando CD30/TNFSF8, CD30/TNFRSF8, Ligando 4-1BB/TNFSF9, 4-1BB/TNFRSF9, TRAIL/TNFSF10, TRAILR1/TNFRSF10A, TRAILR2/TNFRSF10B, TRAILR3/TNFRSF10C, TRAILR4/TNFRSF10D, TRANCE/TNFSF11, RANK/TNFRSF11A, Osteoprotegerin/TNFRSF11B, TWEAK/TNFSF12, TWEAKR/TNFRSF12, APRIL/TNFSF13, TACI/TNFRSF13B, BAFF/TNFSF13C, BAFF R/TNFRSF13C, LIGHT/TNFSF14, HVEM/TNFRSF14, TL1A/TNFSF15, NGFR/TNFRSF16, BCMA/TNFRSF17, Ligando GITR/TNFSF18, RELT/TNFRSF19L, DR6/TNFRSF21, DcTRAILR2/TNFRSF22, DcTRAILR1/TNFRSF23, DR3/TNFRSF25, Fas/TNFRSF6, TROY/TNFRSF19, GITR/TNFRSF18, EDA-A2, EDAR, XEDAR, Linfotóxina, Linfotóxina β /TNFSF3, o Linfotóxina β R/TNFRSF3.

37. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el miembro de la familia Hedgehog se selecciona de Patched o Smoothened.

38. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el receptor tirosina quinasa se selecciona de Axl, C1q R1/CD93, DDR1, DDR2, Dtk, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Eph, EphA1, EphA2, EphA3, EphA4, EphA5, EphA6, EphA7, EphA8, EphB1, EphB2, EphB3, EphB4, EphB6, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, HGFR, IGF-IR, IGF-IIR, INSRR, insulina R/CD220, M-CSFR, Mer, MSP R/Ron, MuSK, PDGFR α , PDGFR β , Ret, ROR1, ROR2, SCF R/c-kit, Tie-1, Tie-2, TrkA, TrkB, TrkC, VEGFR1/Flt-1, VEGFR2/Flk-1, Flt-3, o VEGFR3/Flt-4.

39. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la molécula relacionada con el proteoglicano se selecciona de proteoglicanos o reguladores de los mismos.

40. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el miembro de la superfamilia del factor de transformación de crecimiento (TGF) – β se selecciona de Activina RIA/ALK-2, Activina RIB/ALK-4, Activina RIIA, Activina RIIb, ALK-1, ALK-7, BMPR-IA/ALK-3, TGF- β RI/ALK-5, BMPR-IB/ALK-6, TGF- β RII, BMPR-II, TGF- β RIIb, TGF- β RII, Endoglina/CD105, GFR α -1, GFR α -2, GFR GFR α -4, MISRII, o Ret.

41. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, donde la molécula de Wnt-relacionada se selecciona de Frizzled-1, Frizzled-8, Frizzled-2, Frizzled-9, Frizzled-3, sFRP-1, Frizzled-4, sFRP-2, Frizzled-5, sFRP-3, Frizzled-6, sFRP-4, Frizzled-7, MFRP, LRP 5, LRP 6, Wnt-1, Wnt-8a, Wnt-3a, Wnt-10b, Wnt-4, Wnt-11, Wnt-5a, Wnt-9a, o Wnt-7a.

42. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el Ligando del receptor se selecciona de TNF- α /TNFSF1A, TNF- β /TNFSF1B, Linfotóxina, Linfotóxina β /TNFSF3, Ligando OX40/TNFSF4, Ligando CD40/TNFSF5, Ligando Fas/TNFSF6, Ligando CD27/TNFSF7, Ligando CD30/TNFSF8, Ligando 4-1BB/TNFSF9, TRAIL/TNFSF10, TRANCE/TNFSF11, TWEAK/TNFSF12, APRIL/TNFSF13, BAFF/TNFSF13C, LIGHT/TNFSF14, TLIA/TNFSF15, Ligando GITR/TNFSF18, Amfiregulin, NRG1 isoform GGF2, Bcellulin EDA-A2, EGF, Epigen, Epiregulin, NRG1 Isoform SMDF, NRG1- α /HRG1- α , NRG1- β 1/HRG1- β 1, Neuregulin-3, TGF- α , HB-EGF, TMEFF1/Tomoregulin-1, TMEFF2, IGF-I, IGF-II, Insulin, Activina A, Activina B, Activina AB, Activina C, BMP-2, BMP-5, BMP-7, BMP-3, BMP-6, BMP-8, BMP-3b/GDF-10, BMP-9, BMP-4, BMP-15, Decapentaplegic, GDF-1, GDF-8, GDF-3, GDF-9, GDF-5, GDF-11, GDF-6, GDF-15, GDF-7, GDNF, Artemin, Neurturin, Persefin, TGF- β , LAP (TGF- β 1),

Latente TGF- β 1, TGF- β 1.2, Latente TGF- β bp1, TGF- β 2, TGF- β 1, TGF- β 3, TGF- β 5, Lefty, Nodal, MIS/AMH, FGF ácido, FGF básico, FGF-3, FGF-4, FGF-5, FGF-6, KGF/FGF-7, FGF-8, FGF-9, FGF-10, FGF-11, FGF-12, FGF-13, FGF-16, FGF-17, FGF-19, FGF-20, FGF-21, FGF-23, Neuropilin-1, Neuropilin-2, PIGF, PIGF-2, PDGF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, PDGFD, PDGF-AB, VEGF, VEGFB, VEGFC, o VEGFD.

43. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el receptor de células T se selecciona de IL-1RI, IL-2R α , IL-2 β , cadena γ común/IL-2R γ , 4-1BB/TNFRSF9, ALCAM, B7-1/CD80, IL-4R, B7-H3, SLAM, 2B4/SLAMF4, BLAME/SLAMF8, BTLA, IL-6R, CCR3, IL-7R α , CCR4, CXCR1/IL-8RA, CCR5, CCR6, IL-10R α , CCR7, IL-10 R β , CCR8, IL-12 R β 1, CCR9, IL-12 R β 2, IL-13, IL-13R α , CD2, CD2F-10/SLAMF9, CD3, CD4, CD5, CD6, CD8, Fc γ RIII/CD16, CD27/TNFRSF7, CD28, CD30/TNFRSF8, CD31/PECAM-1, Ligando CD40/TNFSF5, CD43, CD45, CD69, CD83, CD84/SLAMF5, ILT2/CD85j, ILT3/CD85k, ILT4/CD85d, ILT5/CD85a, CD94, CD97, NKG2A, NKG2C, NKG2D, Integrina α 4/CD49d, ICAM-1/CD54, ICAM-2/CD102, Integrina α E/CD103, Integrina α M/CD11b, Integrina α X/CD11c, Integrina β 2/CD18, KIR/CD158, KIR2DL1, KIR2DL3, KIR2DL4/CD158d, KIR2DS4, LAG-3, LAIR1, LAIR2, Leucotrieno B4R1, NCAM-L1, CD229/SLAMF3, NT-4, NTB-A/SLAMF6, Granulisin, Osteopontin, PD-1, PSGL-1, CRACC/SLAMF7, CRTAM, CTLA-4, TNFRI/TNFRSF1A, TNFRII/TNFRSF1B, Ligando Fas/TNFSF6, Fas/TNFRSF6, TRAILR1/TNFRSF10A, TRAILR2/TNFRSF10B, TRAILR3/TNFRSF10C, TRAILR4/TNFRSF10D, RANK/TNFRSF11A, HVEM/TNFRSF14, GITR/TNFRSF18, CX3CR1, CX3CL1, CXCR3, CXCR4, CXCR6, L-Selectina, SIRP β 1, TCCR/WSX-1, DNAM-1, Timopoiatina, EMMPRIN/CD147, EphB6, TIM-1, TIM-2, TIM-3, TIM-4, TIM-6, IFN- γ R1, IFN- γ R2, TSLP, o TSLPR.

44. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el receptor de las células NK se selecciona de 2B4/SLAMF4, KIR2DS4, CD155/PVR, KIR3DL1, CD94, LMIR1/CD300A, CD69, LMIR2/CD300c, CRACC/SLAMF7, LMIR3/CD300LF, DNAM-1, LMIR5/CD300LB, Fc ϵ RII, LMIR6/CD300LE, Fc γ RI/CD64, MICA, Fc γ RIIB/CD32b, MICB, Fc γ RIIC/CD32c, MULT-1, Fc γ RIIA/CD32a, Nectin-2/CD112, Fc γ RIII/CD16, NKG2A, NKG2C, FcRH2/IRTA4, NKG2D, FcRH4/IRTA1, NKp30, FcRH5/IRTA2, NKp44, similar al receptor Fc 3/CD 16-2, NKp46/NCR1, NKp80/KLRF1, NTB-A/SLAMF6, Rae-1, Rae-1 α , Rae-1 β , Rae-1 delta, H60, Rae-1 epsilon, ILT2/CD85j, Rae-ly, ILT3/CD85k, TREM-1, ILT4/CD85d, TREM-2, ILT5/CD85a, TREM-3, KIR/CD158, TREML1/TLT-1, KIR2DL1, ULBP-1, KIR2DL3, ULBP-2, KIR2DL4/CD158d, o ULBP-3.

45. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el receptor celular de monocito/macrófago se selecciona de B7-1/CD80, ILT4/CD85d, B7-1/CD80, ILT4/CD85d, B7-H1, ILT5/CD85a, Cadena común β , Integrina α 4/CD49d, BLAME/SLAMF8, Integrina α X/CD11c, CCL6/C10, Integrina β 2/CD18, CD155/PVR, Integrina β 3/CD61, CD31/PECAM-1, Latexin, CD36/SR-B3, Leucotrieno B4 R1, CD40/TNFRSF5, LIMP2/SR-B2, CD43, LMIR1/CD300A, CD45, LMIR2/CD300c, CD68, LMIR3/CD300LF, CD84/SLAMF5, LMIR5/CD300LB, CD97, LMIR6/CD300LE, CD163, LRP-1, CD2F-10/SLAMF9, MARCO, CRACC/SLAMF7, MD-1, ECF-L, MD-2, EMMPRIN/CD147, MGL2, Endoglin/CD105, Osteoactivina/GPNMB, Fc γ RI/CD64, Osteopontin, Fc γ RIIB/CD32b, PD-L2, Fc γ RIIC/CD32c, Siglec-3/CD33, Fc γ RIIA/CD32a, SIGNR1/CD209, Fc γ RIII/CD16, SLAM, GM-CSFR α , TCCR/WSX-1, ICAM-2/CD102, TLR3, IFN- γ RI, TLR4, IFN- γ R2, TREM-1, IL-1RII, TREM-2, ILT2/CD85j, TREM-3, ILT3/CD85k, 2B4/SLAMF4, IL-10R α , ALCAM, IL-10R β , Aminopeptidasa N/ANPEP, ILT2/CD85j, ILT3/CD85k, Clq R1/CD93, ILT4/CD85d, CCR1, ILT5/CD85a, CCR2, CCR5, Integrina α M/CD11b, CCR8, CD14, LAIR1, LAIR2, Factor de Coagulación III/Factor Tisular, CX3CR1, CX3CL1, CXCR4, LRP-1, CXCR6, M-CSFR, DEP-1/CD148, DNAM-1, MMR, NCAM-L1, PSGL-1, RP105, G-CSFR, L-Selectina, HVEM/TNFRSF14, ICAM-1/CD54, TCCR/WSX-1, IL-6R, CXCR1/IL-8RA, o TREML1/TLT-1.

46. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el receptor de las células dendríticas se selecciona de CD36/SR-B3, LOX-1/SR-EI, CD68, MARCO, CD163, SR-AI/MSR, CD5L, SREC-I, CL-P1/COLEC12, SREC-II, LIMP2/SR-B2, RP105, TLR4, TLR1, TLR5, TLR2, TLR6, TLR3, TLR9, Ligando 4-1BB/TNFSF9, IL-12/IL-23 p40, 4-Amino-1,8-naftalimida, ILT2/CD85j, CCL21/6quina, ILT3/CD85k, 8-oxo-dG, ILT4/CD85d, 8D6A, ILT5/CD85a, A2B5, Integrina α 4/CD49d, A α g, Integrina β 32/CD18, AMICA, Langerina, B7-2/CD86, Leukotrieno B4 R1, B7-H3, LMIR1/CD300A, BLAME/SLAMF8, LMIR2/CD300c, C1q R1/CD93, LMIR3/CD300LF, CCR6, LMIR5/CD300LB, CCR7, LMIR6/CD300LE, CD40/TNFRSF5, MAG/Siglec-4a, CD43, MCAM, CD45, MD-1, CD68, MD-2, CD83, MDL-1/CLEC5A, CD84/SLAMF5, MMR, CD97, NCAM-L1, CD2F-10/SLAMF9, Osteoactivin/GPNMB, Chem 23, PD-L2, CLEC-1, RP105, CLEC-2, Siglec-2/CD22, CRACC/SLAMF7, Siglec-3/CD33, DC-SIGN, Siglec-5, DC-SIGNR/CD299, Siglec-6, DCAR, Siglec-7, DCIR/CLEC4A, Siglec-9, DEC-205, Siglec-10, Dectin-1/CLEC7A, Siglec-F, Dectin-2/CLEC6A, SIGNR1/CD209, DEP-1/CD148, SIGNR4, DLEC, SLAM, EMMPRIN/CD147, TCCR/WSX-1, Fc γ RI/CD64, TLR3, Fc γ RIIB/CD32b, TREM-1, Fc γ RIIC/CD32c, TREM-2, Fc γ RIIA/CD32a, TREM-3, Fc γ RIII/CD16, TREML1/TLT-1, ICAM-2/CD102, o Vanilloide R1.

47. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el objeto de la angiogénesis se selecciona de angiopoietina-1, similar a la angiopoietina 2, angiopoietina-2, similar a la angiopoietina 3, angiopoietina-3, similar a la angiopoietina 7/DDT, angiopoietina-4, Tie-1, similar a la angiopoietina 1, Tie-2, angiogenina, iNOS, Factor de Coagulación III/factor tisular, nNOS, CTGF/CCN2, NOV/CCN3, DANCE, OSM, EDG-1, Plfr, EG-VEGF/PK1, proliferina, endostatina, Robo4, eritropoyetina, trombospondina-1, Kininostatin, trombospondina-2, MFG-E8, trombospondina-4, óxido nítrico, VG5Q, eNOS, EphA1, EphA5, EphA2, EphA6, EphA3, EphA7, EphA4, EphA8, EphB1, EphB4, EphB2, EphB6, EphB3, efrina A1, Efrina-A4, Efrina-A2, Efrina A5, Efrina-A3, Efrina B1, Efrina B3-, Efrina B2-, FGF ácido, FGF básico, FGF-3, FGF -4, FGF-5, FGF-6, FGF-8, KGF/FGF-7, FGF-9, FGF-10, FGF-11, FGF-12, FGF-13, FGF-16, FGF-17, FGF-19, FGF-20, FGF-21, FGF-23, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, neuropilina-1, neuropilina-2, semaforina 3A, semaforina 6B, semaforina 3C, semaforina 6C, semaforina 3E, semaforina 6D, semaforina 6A, semaforina 7A, MMP, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13, MMP -14, MMP-15, MMP-16/MT3-MMP, MMP-24/MT5-MMP, MMP-25/MT6-MMP, TIMP-1, TIMP-3, TIMP-2, TIMP-4, ACE, IL-13R α 1, IL-13, C1qR1/CD93, integrina α 4/CD49d, VE-caderina, integrina β 2/CD18, CD31/PECAM-1, KLF4, CD36/SR-B3, LYVE-1, CD151, MCAM, CL-P1/COLEC12, Nectina-2/CD112, Factor de Coagulación III/factor tisular, E-selectina, D6, P-selectina, DC-SIGNR/CD299, SLAM, EMMPRIN/CD147, Tie-2, Endogлина/CD105, TNFRI/TNFRSF1A, EPCR, TNFRII/TNFRSF1B, eritropoyetina R, TRAILR1/TNFRSF10A, ESAM, TRAILR2/TNFRSF10B, FABP5, VCAM-1, ICAM-1/CD54, VEGFR2/Fik-1, ICAM-2/CD102, VEGFR3/Flt -4, IL-1 RI, o VG5Q.

48. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos uno del primer dominio de unión y el segundo dominio de unión se une específicamente a un objeto seleccionado entre IL-2R α , IL-2R β , IL-4R, B7-H3, IL-6R, IL-10R α , IL-10 β , IL-12 β 1, IL-12 β 2, IL-13R α 1, IL-13, Osteopontina, PD-1, CTLA-4, RANK/TNFRSF11A, IFN- γ R1, IFN- γ R2, Receptor de productos finales de la glicación avanzada, IL-22, IL-22R, IL-21, o IL-4.

49. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 48, en la que un dominio de unión se une específicamente a IL-4 y el otro dominio de unión se une específicamente a IL-13.

50. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 48, en la que un dominio de unión se une específicamente a IL-21 y el otro dominio de unión se une específicamente a IL22.

51. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 48, en la que un dominio de unión se une específicamente a IL-21 y el otro dominio de unión se une específicamente a p40.

52. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 48, en la que un dominio de unión se une específicamente a IL-22 y el otro dominio de unión se une específicamente a p40.

53. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos uno del primer dominio de unión o del segundo dominio de unión se une específicamente a CD3.

54. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 53, en la que el otro dominio de unión se une específicamente a un objeto seleccionado de Axl, C1qR1/CD93, DDR1, DDR2, HGFR, Dtk, IGF-IR, IGF-IIR, Eph, INSRR, Insulina R/CD220, antígeno de membrana específico de la próstata M-CSFR, Mer, MSPR/Ron, MuSK, PDGFR α , PDGFR β , EphA1, EphA2, EphA3, EphA4, EphA5, EphA6, EphA7, EphA8, Ret, ROR1, ROR2, EphB1, EphB2, EphB3, EphB4, EphB6, SCF R/c-kit, Tie-1, Tie-2, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, TrkA, TrkB, TrkC, FGFR1, FGFR2, FGFR4, FGFR5, FGFR3, VEGFR1/Flt-1, VEGFR2/Flk-1, Flt-3, o VEGFR3/Flt-4.

55. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la afinidad de unión de al menos uno del primer dominio de unión y el segundo dominio de unión es de aproximadamente 10^{-6} a 10^{-9} M.

56. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un enlazante de al menos 5 aminoácidos unidos a la sub-región constante y unido al primer dominio de unión, con lo que localiza el enlazante entre la sub-región constante y el primer dominio de unión.

57. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 56, en la que el péptido enlazante comprende una primera secuencia de aminoácido mostrada en la SEQ ID NO: 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 165, 231, 233, 235, 237, 241, 243, 245, 251, 255, 259, 263, 267, 271, 275, 279, 283, 297, 299, 301, 305, 307, 309, 316, 317, o 346.

58. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el péptido enlazante escorpión se deriva de una región inter-dominio de un miembro de la superfamilia de inmunoglobulina.

59. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el péptido enlazante escorpión se deriva de una bisagra de inmunoglobulina.

60. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el péptido enlazante escorpión comprende una secuencia de aminoácido mostrada en la SEQ ID NO: 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 165, 231, 233, 235, 237, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 297, 299, 301, 305, 307, 309, 310, 311, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 346, 373, 374, 375, 376, o 377.

61. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 59, en la que el péptido enlazante escorpión tiene un número reducido, pero no cero, de cisteínas en relación con la bisagra de la que se deriva el péptido enlazante escorpión.
62. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 61, en la que el péptido enlazante escorpión se deriva de una región bisagra de IgG1 y comprende 1 o 2 cisteínas.
63. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el péptido enlazante escorpión se deriva de la región tallo de una lectina tipo C tipo II.
64. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el péptido enlazante escorpión comprende SEQ ID NO: 165.
65. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el péptido enlazante escorpión comprende una secuencia de aminoácido como se muestra en la SEQ ID NO: 373, 374, 375, 376, o 377.
66. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación [[1]] 56, en la que el primer péptido enlazante se deriva de una bisagra de inmunoglobulina y el segundo péptido enlazante escorpión se deriva de una región tallo de una lectina tipo C tipo II.
67. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 66, en la que el primer péptido enlazante comprende una secuencia de aminoácido mostrada en el SEQ ID NO: 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 231, o 233 y el péptido enlazante escorpión comprende una secuencia de aminoácido como se muestra en la SEQ ID NO: 373, 374, 375, 376, o 377.
68. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 66, en la que el primer péptido enlazante comprende una secuencia de aminoácido mostrada en el SEQ ID NO: 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 231, o 233 y el péptido enlazante escorpión comprende una secuencia de aminoácido como se muestra en la SEQ ID NO: 165.
69. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sub-región constante de la inmunoglobulina comprende los dominios CH2 y CH3 de una inmunoglobulina IgG1.
70. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 69, en la que el dominio CH2 de la inmunoglobulina IgG1 comprende una mutación Asn 297 que altera el patrón de glicosilación.
71. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sub-región constante de la inmunoglobulina proporciona una función efectora seleccionada de citotoxicidad mediada por células anticuerpo-dependientes (ADCC), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), fijación del complemento, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP), la unión a receptores de Fc, y a la proteína A de unión.

72. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sub-región constante de la inmunoglobulina reconoce un receptor Fc de la célula efectora.

73. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sub-región constante de la inmunoglobulina reconoce una proteína de superficie celular efectora seleccionada del grupo que consiste de CD16, CD32a, CD32b, CD64, CD89, FcγR1, FcγRn, y plgR.

74. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el dominio CH3 se trunca y comprende una secuencia C-terminal seleccionada de entre SEC ID NO: 366, 367, 368, 369, 370, o 371.

75. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la vida media in vivo de la proteína de unión es de al menos 28 horas en un humano.

76. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión de cadena única de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un adyuvante farmacéuticamente aceptable, vehículo o excipiente.

77. Un ácido nucleico que codifica una proteína de unión de cadena única de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-76.

78. Un vector que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 77.

79. Una célula huésped que comprende un vector según la reivindicación 78.

80. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sub-región constante no comprende un dominio CH1 de una inmunoglobulina.

81. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sub-región constante comprende una región bisagra, un dominio CH2, y un dominio CH3 derivados de una inmunoglobulina.

82. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la lectina C tipo II es CD69, CD72, CD94, NKG2A, o proteína NKG2D.

83. Un dímero de proteína que comprende dos proteínas de unión de cadena única de acuerdo con la reivindicación 1.