



No. 08-133314-00017-0000

Fecha: 2013-05-08 15:18:30

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act: 523 RESPUESTA

Folios: 14

Clarke, Mod.

COLOMBIA

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. 23657 notificado por fijación en lista el 25 de diciembre de 2012, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 20 de marzo de 2013, 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 76 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. No se anexa recibo por reivindicaciones adicionales, ya que el capítulo adjunto tiene menos reivindicaciones de las presentadas originalmente con la solicitud.

2. Claridad de la solicitud

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, con el cual considera subsanadas las objeciones presentadas a la claridad por el examinador. Aún así, el solicitante quisiera hacer las siguientes observaciones:

- Se corrige la reivindicación 1 para establecer que el péptido enlazante escorpión comprende la región tallo de una lectina C tipo II. El experto con habilidad en la materia reconocerá la región de tallo de la lectina C tipo II

P-2063

como la región entre el domino trans-membrana y el domino extracelular semejante a la lectina, el cual contiene el dominio de reconocimiento de carbohidratos. Por lo tanto, dicho experto podrá determinar fácilmente si un péptido tiene al menos cinco aminoácidos de la región tallo de la lectina C tipo II, identificando así la materia sobre la cual se busca protección.

- Respecto a los comentarios del examinador, relacionados con el alcance de las reivindicaciones, el solicitante quisiera anotar que el propósito de un péptido enlazante particular es principalmente el de proporcionar flexibilidad óptima y separación entre dos dominios enlazantes tal que el polipéptido pueda efectivamente unirse a objetivos mediante ambos dominios enlazantes. Los solicitantes han suministrado datos en la descripción para polipéptidos que comprenden un enlazante derivado de cinco miembros diferentes de la familia de lectinas-C tipo II que exhiben las características de unión deseadas. Específicamente, los datos muestran que las moléculas que comprenden diferentes enlazantes derivados de lectinas C tipo II CD69, CD72, CD94, NKG2A y NKG2D pueden expresarse en células COS y son resistentes al rompimiento proteolítico. Adicionalmente, las moléculas que comprenden enlazantes derivados de las regiones de tallo de estas cinco proteínas de lectina C tipo II exhiben unión a moléculas de la superficie de la célula así como también función de efector. Las secuencias de las regiones de tallo de los cinco miembros diferentes de la familia de las lectinas C tipo II de donde se derivan los enlazantes difieren significativamente y aún así cada péptido enlazante exhibe características funcionales similares. Por lo tanto, el solicitante ha suministrado evidencia experimental en la descripción para los enlazantes derivados de cinco miembros diversos de la familia de las lectinas C tipo II. Se le recuerda al examinador lo establecido en el artículo 51 de la decisión 486, el cual dice: “El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción y los dibujos, o en su caso, el material biológico depositado, servirán para interpretarlas” (Resaltado fuera del texto).

En vista de lo anterior, el capítulo reivindicatorio adjunto cumple cabalmente con el requisito de claridad y suficiencia de acuerdo a lo establecido por la Decisión 486.

3. 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. El nuevo capítulo reivindicatorio adjunto restringe la solicitud al grupo 2 identificado por el examinador, quedando así subsanada la

2

objeción del examinador.

4. Falta de Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud, argumentando que el grupo 2 es obvio a la luz de lo divulgado por las anterioridades D1, D4 y D5. De acuerdo con el examinador, la diferencia entre D1 y la presente solicitud no parece conceder ninguna ventaja técnica inesperada o efecto sorprendente. Por otro lado, la anterioridad D4 enseña que el tallo de la lectina C tipo II es la parte más flexible del receptor, mientras que la anterioridad D5 enseña regiones del tallo de lectina C tipo II. Por lo tanto, para el experto con habilidad ordinaria en la materia, sería obvio seleccionar una región de tallo de la lectina C tipo II de acuerdo a D4 o D5 e incorporarla en los péptidos enlazantes de D1 para obtener lo reclamado en la presente solicitud.

Al respecto, el solicitante quisiera anotar lo siguiente:

La estructura de las proteínas de lectina C tipo II es bien conocida en el estado del arte y el experto con habilidad en la materia podría localizar la región de tallo de cualquier proteína de lectina C tipo II y preparar un péptido enlazante que comprenda cinco o más aminoácidos de esta región para incorporarlos en las moléculas de péptidos reivindicadas de acuerdo con la guía proporcionada por la descripción. Basándose en la evidencia experimental suministrada para los enlazantes derivados de cinco miembros diversos de la familia de la lectina C tipo II, el experto con habilidad en la materia podría esperar que los enlazantes derivados de las regiones de tallo de otros miembros de la familia de la lectina C tipo II funcionaran de la misma forma a los ejemplificados en la descripción.

Ahora bien, como se explicó en la respuesta a la acción oficial anterior, los enlazantes que unen los dominios de unión y una subregión constante de la inmunoglobulina en los constructos de anticuerpos multivalentes de D1 parecen ser enlazantes de glicina-serina (Ver ejemplos 1 y 4, figuras 6A y 6B). Los solicitantes han demostrado que tales enlazantes de serina-glicina son susceptibles al rompimiento cuando se expresan en células de mamíferos.

En contraste, las proteínas enlazantes de cadena sencilla que comprenden enlazantes derivados de las regiones de tallo de la lectina C tipo II pueden expresarse en células COS y son resistentes al rompimiento proteolítico. Adicionalmente, las moléculas que comprenden estos enlazantes exhiben unión a moléculas de la superficie de la célula así como funciones de efector. Por lo tanto, los datos presentados en la solicitud en estudio demuestran claramente para el experto con habilidad ordinaria en la materia que los enlazantes derivados de la región de tallo de las lectinas C tipo II tienen una ventaja sorprendente sobre los

}

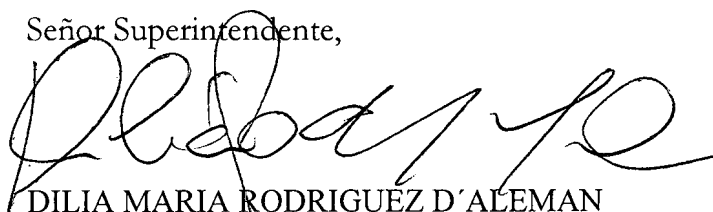
enlazantes empleados en las moléculas de D1.

Por su parte, las anterioridades D4 y D5, simplemente se limitan a describir la estructura de proteínas de lectina C particulares y su función en el sistema inmune. No existe sugerencia o enseñanza alguna en D4 o D5 que alguna de las regiones allí descritas puedan emplearse como enlazantes de péptidos. Contrario a lo establecido por el examinador, el experto con habilidad en la materia no podría derivar de las enseñanzas de D4 y D5 la sustitución del enlazante de glicina-serina de D1 por alguna de las proteínas descritas en dichos documentos D4 y D5. Al momento de la presentación de la solicitud prioritaria no se conocía ninguna región de lectina C tipo II que pudiera ser utilizada como enlazante de péptidos y mucho menos que las regiones de tallo de la lectina C tipo II pudieran ser empleadas como enlazantes de péptido. Esto, sumado al hecho que el experto con habilidad en la materia no tendría cómo saber que cinco miembros diversos de la región de tallo de la lectina C tipo II tendrían la misma funcionalidad, es claro indicio del estudio retrospectivo de la solicitud.

Es importante anotar, además, que el examinador no está motivando adecuadamente sus objeciones, ya que simplemente se limita a argumentar que sería obvio realizar una sustitución por otra, sin demostrar de manera clara y completa las enseñanzas del arte previo que motivarían al experto con habilidad en la materia a realizar dicha sustitución. Como se explica arriba, la presente solicitud le permite a cualquier experto con habilidad obtener un péptido enlazante empleando fragmentos de la región de tallo de la lectina C tipo II, pero ninguna de las anterioridades enseña o sugiere tal posibilidad.

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 nivel inventivo respecto a la proteína de unión divulgada 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 MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20824 del C.S.J.

notificaciones@clarkemodet.com.co

u

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;
 - (b) una sub-región constante que comprende los dominios CH2 y CH3 de la inmunoglobulina;
 - (c) un péptido enlazante escorpión que comprende la región tallo de una lectina C tipo II; y
 - (d) 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, una 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 inhibitorio 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, Endoglin/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, TL1A/TNFSF15, Ligando GITR/TNFSF18, Amfregulin, 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 1, 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 R1I, 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-1 γ , 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, C1q 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, Aag, 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, Kininostatina, 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 comprende una secuencia de aminoácido como se muestra en la SEQ ID NO: 373, 374, 375, 376, o 377.

59. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 56, en la que el primer péptido enlazante se deriva de una bisagra de inmunoglobulina.
60. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 59, 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.
61. 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.
62. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 61, en la que el dominio CH2 de la inmunoglobulina IgG1 comprende una mutación Asn 297 que altera el patrón de glicosilación.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Un ácido nucleico que codifica una proteína de unión de cadena única de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-76.

70. Un vector que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 69.

71. Una célula huésped que comprende un vector según la reivindicación 70.

72. 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.

73. 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.

74. 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.

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

76. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el péptido enlazante escorpión tiene entre cinco y cuarenta y cinco aminoácidos de longitud.