

REPÚBLICA DE COLOMBIA



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PUBLICACIÓN DE RECTIFICACIÓN

EXPEDIENTE No. 08 133.314

De acuerdo a la solicitud de fecha 21/07/2010

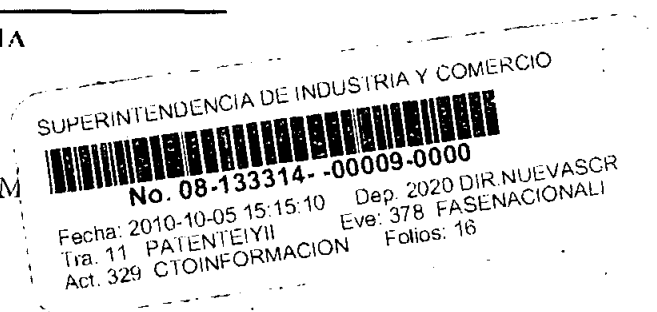
Se publicó en la sección de rectificaciones gaceta No. 620
de fecha 20/09/2010

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

P-2063

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



Ref.: Expediente No. 08.133.314

Solicitud de Patente a nombre de **TRUBION PHARMACEUTICALS INC., y WYETH.**

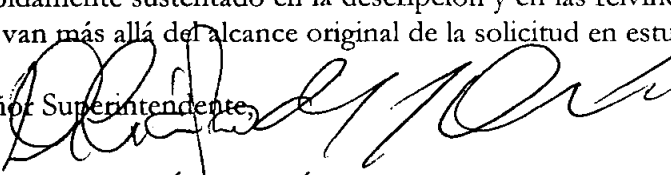
Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Cra. 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **TRUBION PHARMACEUTICALS INC., y WYETH**, domiciliadas en New Jersey Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, me permito informar lo siguiente:

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 nuevo pliego reivindicatorio que consta de 80 reivindicaciones, en donde se cancelaron las antiguas reivindicaciones 53 a 70 y 84 a 92 que estaban relacionadas con métodos de producción de la proteína, métodos de tratamiento y las reivindicaciones 71 y 98 que estaban dirigidas a un kit.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No 10-80,145 del 24 de septiembre de 2010 con el cual, queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente.

Sobre este particular, nos permitimos decir que el nuevo juego de reivindicaciones se encuentra debidamente sustentado en la descripción y en las reivindicaciones originalmente presentadas y no van más allá del alcance original de la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá.
T.P. 20824

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE:

- 1 ☐ Corrección de error material ☒ Modificación a una solicitud.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: TRUBION PHARMACEUTICALS INC.
Y WYETH
Dirección: 2401 Fourth Avenue, Suite 1050,
Seattle, Washington 98121, Estados Unidos de
América y 5 Giralda Faros, Madison, New
Jersey 07940, Estados Unidos de América
Nacionalidad o domicilio: Seattle, Washington,
Estados Unidos de América y Madison, New
Jersey, Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América

Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3
**REPRESENTANTE
O APODERADO**
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN
Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6
Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4 Número del expediente: 08.133.314

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Que se anote: Nuevo pliego reivindicatorio que consta de 80 reivindicaciones, en donde se cancelaron las antiguas reivindicaciones 53 a 70 y 84 a 92 que estaban relacionadas con métodos de producción de la proteína y métodos de tratamiento y las reivindicaciones 71 y 98 que estaban dirigidas a un kit.

Comprobante de pago No. 10-80,145 de septiembre 24 de 2010.

7 Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
☐ Poderes si fuese el caso
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8
NOMBRE : DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 80,145
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133314- -00009-0000

Fecha: 2010-10-05 15:15:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 16

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353205366	24/09/2010	90,750,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

12-2063 3

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de enlace monocatenaria que comprende desde un terminal amino hasta un terminal carboxi:

a. un primer dominio de enlace que comprende regiones variables de una molécula de inmunoglobulina o una similar a inmunoglobulina;

b. un primer péptido ligador;

c) una sub-región constante de inmunoglobulina que comprende dominios CH2 y CH3 de inmunoglobulina humana;

d) un segundo péptido ligador; y

e) un segundo dominio de enlace que comprende regiones variables de una molécula de inmunoglobulina o una similar a inmunoglobulina; y

en donde los péptidos ligadores primero y segundo son individualmente (i) de 5 a 45 aminoácidos en longitud; (ii) tienen la misma o diferente secuencia o longitud de aminoácidos y (iii) son cualquiera de los dos una región de bisagra de una molécula de inmunoglobulina o una similar a inmunoglobulina o una región de tallo de C-lectina de tipo II

2. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE los dominios de enlace primero y segundo específicamente enlazan diferentes moléculas diana.

3. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE los dominios de enlace primero y segundo específicamente enlazan la misma molécula diana.

4. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE los dominios de enlace primero y segundo específicamente enlazan el mismo epítipo.

5. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE los dominios de enlace primero y segundo específicamente enlazan diferentes epítipos.

6. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE los dominios primero y segundo específicamente enlazan diferentes moléculas diana sobre la misma célula eucariota, célula procariota, virus, portador u objeto.

7. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el primer dominio de enlace y el segundo dominio de enlace enlaza diferentes dianas moleculares asociadas con células eucariotas, células procariotas, virus, portadores u objetos físicamente distintos.

8. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE al menos uno del primer dominio de enlace y el segundo dominio de enlace específicamente enlaza una diana molecular no asociada con una célula eucariótica, célula procariótica, virus, portador u objeto.

9. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el primer dominio de enlace específicamente enlaza diferentes moléculas diana sobre la misma célula eucariota, célula procariota, virus, portador u objeto y el segundo dominio de enlace específicamente enlaza una molécula diana no asociada con una célula eucariota, célula procariota, virus, portador u objeto.

10. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE al menos uno del primer dominio de enlace y el segundo dominio comprende una región ligera variable derivada de una primera inmunoglobulina y una región pesada variable derivada de una segunda inmunoglobulina.

11. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARCATERIZADA PORQUE al menos uno de los dominios de enlace primero y segundo comprende una región ligera variable y una región pesada variable derivada de la misma inmunoglobulina.

12. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el primer dominio de enlace, el segundo dominio de enlace y la sub-región constante son cada una derivadas de una inmunoglobulina humana.

13. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE al menos uno del primer dominio de enlace y el segundo dominio de enlace comprende un scFv.

14. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARCATERIZADA PORQUE el primer dominio de enlace y el segundo dominio de enlace cada uno comprende un scFv.

15. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE al menos uno de los dominios de enlace primero y segundo comprende un dominio variable de inmunoglobulina de mamífero humanizado, humano ó no humano.

16. La proteína de enlace según la reivindicación 12, CARACTERIZADA PORQUE al menos uno del primer dominio de enlace y el segundo dominio de enlace específicamente enlaza una diana seleccionada de un antígeno tumoral, una diana de los linfocitos B, un miembro de la superfamilia del receptor TNF, un miembro de la familia Hedgehog, una tirosina quinasa receptora, una molécula relacionada con proteoglicano, un miembro de la superfamilia TGF-beta, una molécula relacionada con Wnt, un ligador receptor, una diana de los linfocitos T, una diana de células dendríticas, una diana de células NK, una diana de células monocíticas/macrófagas, una diana de célula mieloide ó una diana de la angiogénesis.

17. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE al menos uno de los dominios de enlace específicamente enlaza una molécula diana sobre una célula cancerosa.

18. La proteína de enlace según la reivindicación 17, CARACTERIZADA PORQUE la célula cancerosa es una célula hematopoyética transformada.

19. La proteína de enlace según la reivindicación 18, CARACTERIZADA PORQUE al menos uno de los dominios de enlace específicamente enlaza una diana seleccionada del grupo que consiste de diana de célula B, diana de célula T, diana de célula dendrítica, diana de célula mieloide y diana de célula NK.

20. La proteína de enlace según la reivindicación 18, CARACTERIZADA PORQUE al menos uno de los dominios de enlace específicamente enlaza una diana que se selecciona de CD5, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD40, CD70, CD72, CD79a, CD79b; CD80, CD81, CD86, CD100,, TACI/TNFRSF13B, BCMA/TNFRSF17 o un péptido del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.

21. La proteína de enlace según la reivindicación 18, CARACTERIZADA PORQUE uno del primer dominio de enlace o del segundo dominio de enlace específicamente enlaza CD20.

22. La proteína de enlace según la reivindicación 21, CARACTERIZADA PORQUE el otro dominio de enlace específicamente enlaza una diana que se selecciona de CD5, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD40, CD70, CD72, CD79a, CD79b; CD80, CD81, CD86, CD100,, TACI/TNFRSF13b, BCMA/TNFRSF17 o un péptido del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.

23. La proteína de enlace según la reivindicación 18, CARACTERIZADA PORQUE uno del primer dominio de enlace o del segundo dominio de enlace específicamente enlaza CD79b.

24. La proteína de enlace según la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE el otro dominio de enlace específicamente enlaza una diana seleccionada de CD5, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD40, CD70, CD72, CD79a, CD79b; CD80, CD81, CD86, CD100, TACI/TNFRSF13B, BCMA/TNFRSF17 o un péptido del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.

25. La proteína de enlace según la reivindicación 18, CARACTERIZADA PORQUE uno del primer dominio de enlace o el segundo dominio de enlace específicamente enlaza un péptido del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.

26. La proteína de enlace según la reivindicación 25, CARACTERIZADA PORQUE el otro dominio de enlace específicamente enlaza una diana seleccionada de CD5, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD40, CD70, CD72, CD79a, CD79b; CD80, CD81, CD86, CD100, TACI/TNFRSF13B, BCMA/TNFRSF17 o un péptido del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.

27. La proteína de enlace según la reivindicación 18, CARACTERIZADA PORQUE uno del primer dominio de enlace o del segundo dominio de enlace específicamente enlaza CD5 ó CD100.

28. La proteína de enlace según la reivindicación 27, CARACTERIZADA PORQUE el otro dominio de enlace específicamente enlaza un antígeno de CD5, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD40, CD70, CD72, CD79a, CD79b; CD80, CD81, CD86, CD100, TACI/TNFRSF13B, BCMA/TNFRSF17 o un péptido del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.

29. La proteína de enlace según la reivindicación 18, CARACTERIZADA PORQUE uno del primer dominio de enlace o del segundo dominio de enlace específicamente enlaza CD37.

30. La proteína de enlace según la reivindicación 29, CARACTERIZADA porque el otro enlace de dominio específicamente enlaza un antígeno que se selecciona de CD5, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD40, CD70, CD72, CD79a, CD79b; CD80, CD81, CD86, CD100, TACI/TNFRSF13B, BCMA/TNFRSF17 o un péptido del complejo mayor de histocompatibilidad clase II.

31. La proteína de enlace según la reivindicación 18, CARACTERIZADA PORQUE la proteína tiene al menos un efecto aditivo sobre un comportamiento de la célula diana en relación con la suma de los efectos de cada uno de los dominios de enlace y en donde la proteína comprende un par de dominio de enlace que específicamente reconoce un par de antígenos seleccionados de 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 mayor de histocompatibilidad 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 ó CD81-CD72.

32. La proteína de enlace según la reivindicación 18, CARACTERIZADA PORQUE la proteína tiene al menos un efecto sinérgico sobre un comportamiento de la célula diana en relación con la suma de los efectos de cada uno de los dominios de enlace y en donde la proteína comprende un par de dominio de enlace que específicamente reconoce un par de antígenos seleccionados de CD20-CD19, CD20-CD21, CD20-CD22, CD20-CD79a, CD20-CD79b, CD20-CD81, CD79b-CD37, CL II-CD19, CL II-CD30, CL II-CD37 ó CL II-D72.

33. La proteína de enlace según la reivindicación 18, CARACTERIZADA PORQUE la proteína tiene un efecto inhibitor sobre el comportamiento de la célula diana en relación con la suma de los efectos de cada uno de los dominios de enlace y en donde la proteína comprende un par de dominio de enlace que específicamente reconoce un par de antígenos seleccionados de CD22-CD19, CD22-CD21, CD22-CD23, CD22-CD30, CD22-CD37, CD22-CD40, CD22-CD70, CD22-CD72, CD22-CD79a, CD22-CD79b ó CD22-CL II.

34. La proteína de enlace según la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE el antígeno tumoral se selecciona de antígeno de carcinoma escamocelular 1; antígeno de carcinoma escamocelular 2; antígeno de carcinoma ovárico CA125; mucina 1, antígeno tumoral de CTCL se1-1, antígeno tumoral de CTCL se14-3, antígeno tumoral de CTCL se20-4, antígeno tumoral de CTCL se20-9, antígeno tumoral de CTCL se33-1, antígeno tumoral de CTCL se37-2, antígeno tumoral de CTCL , se57-1, antígeno tumoral de CTCL se89-1, antígeno de la membrana específico de la próstata, glucoproteína trofoblasto oncofetal 5T4, herpesvirus asociado con el 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 del pulmón NY-LU-12 variante A, antígeno de superficie asociado al cáncer, antígeno del adenocarcinoma ART1, antígeno del cáncer de cerebro-testículo paraneoplásico, antígeno ventral neurooncológico 2, gen del antígeno de carcinoma hepatocelular 520, antígeno asociado a tumor CO-029, antígeno asociado a tumor MAGE-X2, sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2 [*X breakpoint* 2], antígeno de carcinoma escamocelular reconocido por linfocitos T, antígeno del cáncer de colon definido serológicamente 1, antígeno del cáncer de mama

definido serológicamente NY-BR-15, antígeno del cáncer de mama definido serológicamente NY-BR-16, cromogranina A; proteína secretora paratiroidea 1, DUPAN-2, CA 19-9, CA 72-4, CA 195 ó L6.

35. La proteína de enlace según la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE la diana de célula B es seleccionada de CD5, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD38, CD39, CD40, CD72, CD73, CD74, CDw75, CDw76, CD77, CD78, CD79a/b, CD80, CD82, CD83, CD84, CD85, CD86, CD89, CD98, CD100, CD126, CD127, CDw130, CD138, CDw150, TACI/TNFRSF13B o BCMA/TNFRSF17.

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

37. La proteína de enlace según la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE el miembro de la familia de Hedgehog se selecciona de Patched ó Smoothened.

38. La proteína de enlace según la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE la quinasa de tirosina receptora 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, ó VEGFR3/Flt-4.

39. La proteína de enlace según la reivindicación 16, CARACTERIZADA porque la molécula relacionada a proteoglicano se selecciona del grupo que consta de proteoglicanos o sus reguladores.

40. La proteína según la reivindicación 16, CARACTERIZADA porque el miembro de la superfamilia de factores transformadores del crecimiento beta (TGF)-beta, se selecciona del grupo que consta de activina RIA/ALK-2, activina RIB/ALK-4, activina RIIA, activina RIIB, ALK-1, ALK-7, BMPR-IA/ALK-3, TGF-beta RI/ALK-5, BMPR-IB/ALK-6, TGF-beta RII, BMPR-II, TGF-beta RIIB, TGF-beta RIIB, endoglina/CD105, GFR α -1, GFR α -2, GFR α -3, GFR α -4, MISRII, ó Ret.

41. La proteína de enlace según la reivindicación 16, CARACTERIZADA porque la molécula relacionada a Wnt 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 ó Wnt-7a.

42. La proteína de enlace según la reivindicación 16, CARACTERIZADA porque el ligador del receptor se selecciona de TNF- α /TNFSF1A, TNF- β /TNFSF1B, Linfotóxina, Linfotóxina β /TNFSF3, Ligador OX40 /TNFSF4, Ligador CD40 /TNFSF5, Ligador Fas /TNFSF6, Ligador CD27 /TNFSF7, Ligador CD30 /TNFSF8, Ligador 4-1BB /TNFSF9, TRAIL/TNFSF10, TRANCE/TNFSF11, TWEAK/TNFSF12, APRIL/TNFSF13, BAFF/TNFSF13C, LIGHT/TNFSF14, TL1A/TNFSF15, Ligador GITR /TNFSF18, Anfiregulina, NRG1 isoforma GGF2, Bcellulin, EDA-A2, EGF, Epigeno, Epiregulina, NRG1 Isoforma SMDF, NRG1- α /HRG1- α , NRG1- β 1/HRG1- β 1, Neuregulina-3, TGF- α , HB-EGF, TMEFF1/Tomoregulina-1, TMEFF2, IGF-I, IGF-II, Insulina, 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, Decapentaplejico, GDF-1, GDF-8, GDF-3, GDF-9, GDF-5, GDF-11, GDF-6, GDF-15, GDF-7, GDNF, Artemina, Neurturina, Persefina, 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, Neuropilina-1, Neuropilina-2, PIGF, PIGF-2, PDGF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, PDGFD, PDGF-AB, VEGF, VEGFB, VEGFC, ó VEGFD.

43. La proteína de enlace según la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE el receptor de célula T es seleccionado de IL-1RI, IL-2R α , IL-2R 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, Ligador 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, Granulicina, Osteopontina, PD-1, PSGL-1, CRACC/SLAMF7, CRTAM, CTLA-4, TNFRI/TNFRSF1A, TNFRII/TNFRSF1B, Ligador 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, Timopoyetina, EMMPRIN/CD147, EphB6, TIM-1, TIM-2, TIM-3, TIM-4, TIM-6, IFN- γ R1, IFN- γ R2, TSLP, ó TSLPR.

44. La proteína de enlace según la reivindicación 16, en donde el receptor de célula 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, FcRH1/IRTA5, NKG2C, FcRH2/IRTA4, NKG2D, FcRH4/IRTA1, NKp30, FcRH5/IRTA2, NKp44, similar al receptor Fc γ 3/CD16-2, 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, ó ULBP-3.

45. La proteína de enlace según la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE el receptor de célula monocítica/macrófaga se selecciona de B7-1/CD80, ILT4/CD85d, B7-H1, ILT5/CD85a, cadena β común, 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, Latexina, CD36/SR-B3, Leucotrieno B4 R1, CD40/TNFRSF5, LIMPII/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, Endogлина/CD105, Osteoactivina/GPNMB, FcγRI/CD64, Osteopontina, FcγRIIB/CD32b, PD-L2, FcγRIIC/CD32c, Siglec-3/CD33, FcγRIIA/CD32a, SIGNR1/CD209, FcγRIII/CD16, SLAM, GM-CSFR α , TCCR/WSX-1, ICAM-2/CD102, TLR3, IFN- γ R1, 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 de tejido, 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, ó TREML1/TLT-1.

46. La proteína de enlace según la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE el receptor de célula dendrítica se selecciona de CD36/SR-B3, LOX-1/SR-E1, CD68, MARCO, CD163, SR-AI/MSR, CD5L, SREC-I, CL-P1/COLEC12, SREC-II, LIMPII/SR-B2, RP105, TLR4, TLR1, TLR5, TLR2, TLR6, TLR3, TLR9, Ligador 4-1BB /TNFSF9, IL-12/IL-23 p40, 4-Amino-1,8-naftalimida, ILT2/CD85j, CCL21/6Cquina, ILT3/CD85k, 8-oxo-dG, ILT4/CD85d, 8D6A, ILT5/CD85a, A2B5, Integrina α 4/CD49d, Aag, Integrina β 2/CD18, AMICA, Langerina, B7-2/CD86, Leucotrieno 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, Osteoactivina/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, Dectina-1/CLEC7A, Siglec-F, Dectina-2/CLEC6A, SIGNR1/CD209, DEP-1/CD148, SIGNR4, DLEC, SLAM, EMMPRIN/CD147, TCCR/WSX-1, FcγRI/CD64, TLR3, FcγRIIB/CD32b, TREM-1, FcγRIIC/CD32c, TREM-2, FcγRIIA/CD32a, TREM-3, FcγRIII/CD16, TREML1/TLT-1, ICAM-2/CD102, ó Vanilloide R1

47. La proteína de enlace según la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE la diana de angiogénesis es seleccionada de Angiopoyetina-1, similar a Angiopoyetina 2, Angiopoyetina-2, similar a Angiopoyetina 3, Angiopoyetina-3, similar a angiopoyetina 7/CDT6, Angiopoyetina-4, Tie-1, similar a Angiopoyetina 1,

Tie-2, Angiogenina, iNOS, factor de coagulación III/factor de tejido, nNOS, CTGF/CCN2, NOV/CCN3, DANCE, OSM, EDG-1, Plfr, EG-VEGF/PK1, Proliferina, Endostatina, ROBO4, Erythropoyetina, Trombospondina-1, quinostatina, 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-Cadherina, 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 de tejido, 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, ó VG5Q.

48. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE al menos uno del primer dominio de enlace y el segundo dominio de enlace específicamente enlaza una diana seleccionada de IL-2R α , IL-2R β , IL-4R, B7-H3, IL-6R, IL-10R α , IL-10R β , IL-12R β 1, IL-12R β 2, IL-13R α 1, IL-13, Osteopontina, PD-1, CTLA-4, RANK/TNFRSF11A, IFN- γ R1, IFN- γ R2, Receptor de productos terminales de glicosilación avanzada, IL-22, IL-22R, IL-21, ó IL-4.

49. La proteína de enlace según la reivindicación 48, CARACTERIZADA PORQUE un dominio de enlace específicamente enlaza IL-4 y el otro dominio de enlace específicamente enlaza IL-13.

50. La proteína de enlace según la reivindicación 48, CARACTERIZADA PORQUE un dominio de enlace específicamente enlaza IL-21 y el otro dominio de enlace específicamente enlaza IL-22.

51. La proteína de enlace según la reivindicación 48, CARACTERIZADA PORQUE un dominio de enlace específicamente enlaza IL-21 y el otro dominio de enlace específicamente enlaza p40.

52. La proteína de enlace según la reivindicación 48, CARACTERIZADA PORQUE un dominio de enlace específicamente enlaza IL-22 y el otro dominio de enlace específicamente enlaza p40.

53. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE uno del primer dominio de enlace o el segundo dominio de enlace específicamente enlaza CD3.

54. La proteína de enlace según la reivindicación 53, CARACTERIZADA PORQUE el otro dominio de enlace específicamente enlaza una diana seleccionada de Axl, C1qR1/CD93, DDR1, DDR2, HGFR, Dtk, IGF-IR, IGF-IIR, Eph, INSRR, Insulina R/CD220, antígeno de membrana específico de 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, ó VEGFR3/Flt-4.

55. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la afinidad de enlace de al menos uno del primer dominio de enlace y segundo dominio de enlace es de 10^{-6} a 10^{-9} M.

56. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el primer ligador es derivado de una bisagra de inmunoglobulina.

57. La proteína de enlace según la reivindicación 56, CARACTERIZADA PORQUE el primer ligador comprende una secuencia de aminoácidos mostrados en 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, ó 346.

58. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el segundo ligador es derivado de una región de interdominio de un miembro de superfamilia de inmunoglobulina.

59. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el segundo ligador es derivado de una bisagra de inmunoglobulina.

60. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el segundo ligador comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en 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, ó 377.

61 La proteína de enlace según la reivindicación 59, CARCATERIZADA PORQUE el segundo ligador tiene un reducido, pero que no es cero, número de cisteínas respecto de la bisagra de la cual se deriva el segundo ligador.

62. La proteína de enlace según la reivindicación 61, CARACTERIZADA PORQUE el segundo ligador es derivado de una región de bisagra de IgG1 y comprende 1 ó 2 cisteínas.

63. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el segundo ligador es derivado de una región de tallo de una lectina tipo II C.

64. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el segundo ligador comprende la SEQ ID NO: 165.

65. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el segundo ligador comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID No: 373, 374, 375, 376 ó 377.

66. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el primer ligador es derivado de una bisagra de inmunoglobulina y el segundo ligador es derivado de una región de tallo de una lectina tipo II C.

67. La proteína de enlace según la reivindicación 66, CARACTERIZADA PORQUE el primer ligador es derivado de una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 231 o 233 y el segundo ligador es derivado de una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 373, 374, 375, 376, ó 377.

68. La proteína de enlace según la reivindicación 66, CARACTERIZADA PORQUE el primer ligador es derivado de una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 231 o 233 y el segundo ligador es derivado de una secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO: 165.

69. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la sub-región constante comprende dominios CH2 y CH3 de una inmunoglobulina IgG1.

70. La proteína de enlace según la reivindicación 69, CARACTERIZADA PORQUE el dominio CH2 de inmunoglobulina IgG1 comprende una mutación Asn 297 que altera el patrón de glicosilación.

71. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la sub-región constante de inmunoglobulina proporciona una función efectora seleccionada de citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpo (ADCC), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), fijación del complemento, fagocitosis de células dependiente de anticuerpo (ADCP), enlace a Receptores Fc y enlace a Proteína A.

72. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la sub-región constante reconoce un receptor Fc de célula efectora.

73. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la sub-región constante reconoce una proteína de superficie de célula efectora seleccionada del grupo que consiste de CD16, CD32a, CD32b, CD64, CD89, FcεR1, FcRn y plgR.

74. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el dominio CH3 es truncado y comprende una secuencia terminal seleccionada de SEQ ID No: 366, 367, 368, 369 ó 371.

75. La proteína de enlace según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la vida media in vivo de la proteína es de al menos 28 horas en un humano.

76. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de enlace monocatenaria de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un adyuvante, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

77. Un ácido nucleico que codifica una proteína de enlace monocatenaria de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 76.

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

79. Una célula hospedante que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 78.

80. Una proteína de enlace monocatenaria de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 75 para su empleo en el tratamiento de un trastorno seleccionado de cáncer, una enfermedad autoinmune, inflamación, y una enfermedad infecciosa.