

Reivindicaciones

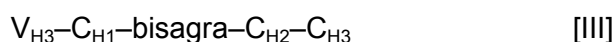
1. Una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen específicamente a una o más proteínas diana, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



en donde:

V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina;

V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina;

C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina;

C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina;

C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina;

C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina;

bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1}

y C_{H2} ; y

L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son ligadores de aminoácidos;

y en donde el polipéptido de la fórmula I y el polipéptido de la fórmula II forman un par de cadena ligera–cadena pesada cruzada.

2. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde:

(a) al menos uno de L_1 , L_2 , L_3 o L_4 tiene independientemente 0 aminoácidos de longitud; o

(b) L_1 , L_2 , L_3 o L_4 tienen cada uno, de modo independiente, al menos un aminoácido de longitud.

3. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación, en donde (a) L_1 , L_2 , L_3 y L_4 tienen cada uno, de modo independiente, una longitud de 0 aminoácidos o comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104), GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), DKTHT (SEQ ID NO: 525), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 148) o (b) L_1 , L_2 , L_3 y L_4 comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104), GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), DKTHT (SEQ ID NO: 525), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 148).

4. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde

(a) L_1 comprende la secuencia GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), L_2 comprende la secuencia TKGPS (SEQ ID NO: 106), L_3 comprende la secuencia S y L_4 comprende la secuencia RT;

(b) L_1 comprende la secuencia GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104), L_2 comprende la secuencia GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104), L_3 tiene 0 aminoácidos de longitud y L_4 tiene 0 aminoácidos de longitud;

(c) L_1 comprende la secuencia GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 148), L_2 comprende la secuencia GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 148), L_3 tiene 0 aminoácidos de longitud y L_4 tiene 0 aminoácidos de longitud; o

(d) L₁ comprende la secuencia GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 105), L₂ tiene 0 aminoácidos de longitud, L₃ comprende la secuencia GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 105) y L₄ tiene 0 aminoácidos de longitud.

5. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la proteína de unión es trispecífica y capaz de unirse específicamente a tres diferentes dianas de antígenos.

6. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1–5, en donde la proteína de unión se une específicamente a tres proteínas diana que corresponden a dos proteínas diana en células T y a una proteína diana tumoral;

en donde opcionalmente una de dichas proteínas diana en células T es CD3;

en donde una de dichas proteínas diana en células T es CD28; y

en donde dicha proteína diana tumoral es CD38.

7. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1–5, en donde la proteína de unión se une específicamente tres proteínas diana que corresponden a dos proteínas diana en células T y a una proteína diana seleccionada del grupo que consiste en A2AR, APRIL, ATPDasa, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7–4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, quitinasa, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF–1, CSF–2, CSF–3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNGR–1, ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM–CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG,IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptina, LPFS2, MHC clase II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDasa–1, OX40, OX40L, PD–1H, receptor plaquetario, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP2Syk quinasa, TACI,

TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM y XCR1.

8. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la proteína de unión es capaz de inhibir la función de una o más proteínas diana;

en donde opcionalmente las una o más proteínas diana se seleccionan del grupo que consiste en A2AR, APRIL, ATPDasa, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, quitinasa, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptina, LPFS2, MHC clase II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDasa-1, OX40, OX40L, PD-1H, receptor plaquetario, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, SREAP2, Syk quinasa, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM y XCR1.

9. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde:

(a) V_{L1} , V_{L2} y V_{L3} comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia de dominio variable como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165 y 167; o

(b) V_{L1} , V_{L2} y V_{L3} comprenden cada uno, de modo independiente, regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 43-59, 123-125, 138-140 y 149; y

en donde:

(a) V_{H1} , V_{H2} y V_{H3} comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia de dominio variable como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs:150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164 y 166; o

(b) V_{H1} , V_{H2} y V_{H3} comprenden cada uno, de modo independiente, regiones determinantes de complementariedad que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NOs: 25–42, 120–122, y 126–128.

10. La proteína de unión de la reivindicación 9, en donde:

(a) V_{H1} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27; y V_{L3} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:43, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:45;

(b) V_{H1} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO:33; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:43, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:45;

(c) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38 y

una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:39; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:55, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:56 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:57;

(d) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:39; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:55, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:56 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:57;

(e) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:58, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:59;

(f) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:58, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:59;

(g) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140;

(h) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y

una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140;

(i) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125; o

(j) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125.

11. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde :

(a) V_{L1} , V_{L2} y V_{L3} comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia de dominio variable establecida en cualquiera de las SEQ ID NOs: 169, 171 y 173; o

(b) V_{L1} , V_{L2} y V_{L3} comprenden cada uno, de modo independiente, regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 141–147, 178 y 179; y

en donde:

(a) V_{H1} , V_{H2} y V_{H3} comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia de dominio variable establecida en cualquiera de las SEQ ID NOs: 168, 170 y 172; o

(b) V_{H1} , V_{H2} y V_{H3} comprenden cada uno, de modo independiente, regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 129–137.

12. La proteína de unión de la reivindicación 11, en donde:

(a) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142;

(b) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47

y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142;

(c) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146; y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147;

(d) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 141, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147;

(e) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; y V_{L3}

comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144;

(f) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144;

(g) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147;

(h) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144;

(i) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147;

o

(j) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144.

13. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, y 11, en donde el dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; y en donde el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368 y 407 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A e Y407V.

14. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, y 11, en donde el dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368 y 407 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A e Y407V; y en donde el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W.

15. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 11, 13, y 14, en donde los dominios C_{H3} de la segunda y la tercera cadena polipeptídica comprenden sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las

posiciones 428 y 434 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son M428L y N434S.

16. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 11 y 13–15, en donde la segunda cadena polipeptídica también comprende una primera región Fc unida con C_{H1} , donde los dominios de la segunda y tercera cadenas polipeptídicas son dominios C_{H3} de IgG1 o IgG4 humana, y en donde sólo uno de los dominios de C_{H3} comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 435 y 436 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son H435R e Y436F.

17. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 11 y 13–16, en donde los dominios C_{H3} de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios C_{H3} de IgG4 humana y en donde los dominios C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 228 y 409 de IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P y R409K.

18. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 11 y 13–17, en donde los dominios C_{H3} de la segunda y la tercera cadena polipeptídica son dominios C_{H3} de IgG4 humana y en donde los dominios C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son F234A y L235A.

19. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 11 y 13–17, en donde los dominios C_{H3} de la segunda y la tercera cadena polipeptídica son dominios C_{H3} de IgG1 humana y en donde los dominios C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son L234A y L235A.

20. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, y 13–19, en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une

específicamente a CD3 humana, en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD28 humana y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a una proteína diana tumoral humano.

21. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 11 y 13–19, en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD28 humana, en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD3 humana y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a una proteína diana tumoral humano.

22. La proteína de unión de la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en donde el tercer sitio de unión a antígeno se une específicamente con una proteína diana tumoral humano seleccionada del grupo que consiste en CD19, CD20, CD38, Her2 y LAMP1.

23. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 20–22, en donde el sitio de unión con antígeno que se une específicamente a CD3 comprende:

(a) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 153; o

(b) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 155.

24. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 20–23, en donde el sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD28 comprende:

(a) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161; o

(b) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y un dominio variable de cadena ligera que comprende

la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163.

25. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 20–24, en donde el sitio de unión a antígeno que se une específicamente a una proteína diana tumoral comprende:

(a) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157;

(b) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159;

(c) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165;

(d) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 150 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 151; o

(e) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167.

26. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 11, y 13–19, en donde:

(a) VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano, VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana y VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana;

(b) VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano, VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana y VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana;

(c) VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana, VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano y VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana;

(d) VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana, VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana y VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano;

(e) VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana, VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana y VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano; o

(f) VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana, VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano y VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana.

27. La proteína de unión de la reivindicación 26, en donde el sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169.

28. La proteína de unión de la reivindicación 26 o la reivindicación 27, en donde el sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

29. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 26–28, en donde el sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 172 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173.

30. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1–29, en donde:

(a) el dominio CL de la primera cadena polipeptídica es un dominio CL kappa humano y el dominio CL de la cuarta cadena polipeptídica es un dominio CL lambda humano; o

(b) el dominio CL de la primera cadena polipeptídica es un dominio CL lambda humano y el dominio CL de la cuarta cadena polipeptídica es un dominio CL kappa humano.

31. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 11, y 13–29, en donde la primera cadena polipeptídica comprende un dominio CL lambda; en donde el dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; en donde el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368, 407, 435 y 436 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R e Y436F; y en donde la cuarta cadena polipeptídica comprende un dominio CL kappa.

32. Una proteína de unión que comprende una primera cadena polipeptídica, una segunda cadena polipeptídica, una tercera cadena polipeptídica y una cuarta cadena polipeptídica en donde:

(a) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO: 1 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2;

(b) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2;

(c) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;

(d) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;

(e) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;

(f) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;

(g) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o una secuencia de

aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22;

(h) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22;

(i) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61;

(j) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61;

(k) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71;

(l) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 o una secuencia de

aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;

(m) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;

(n) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86;

(o) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO: 93; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86;

(p) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;

(q) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86;

(r) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;

(s) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86;

(t) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115; o

(u) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115.

33. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1–32.

34. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 33.

35. Una célula huésped aislada que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 33 o el vector de expresión de la reivindicación 34.

36. La célula huésped aislada de la reivindicación 35, en donde la célula huésped es una célula de mamífero o una célula de insecto.

37. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1–32 y un portador farmacéuticamente aceptable.

38. Un método de prevención y/o tratamiento de cáncer en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de

al menos una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1–10 y 13–32 o la composición farmacéutica de la reivindicación 37.

39. El método de la reivindicación 38, en donde la proteína de unión comprende un sitio de unión a antígeno que se une específicamente a una proteína de superficie de células T y otro sitio de unión a antígeno que se une específicamente a una proteína diana tumoral; y

en donde opcionalmente la proteína de unión comprende un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD3, un segundo sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD28 y un tercer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a una proteína diana tumoral seleccionada del grupo que consiste en CD19, CD20, CD38, Her2 y LAMP1.

40. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38–39, en donde la al menos una proteína de unión se coadministra con un agente quimioterapéutico.

41. A método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 11-19, y 26-32 o la composición farmacéutica de la reivindicación 37.

42. El método de la reivindicación 41, en donde la proteína de unión comprende tres sitios de unión a antígeno que se unen cada uno específicamente con una proteína diana de citoquina seleccionada del grupo que consiste en IL–4, IL–13 y TNFa.

43. El método de la reivindicación 41 o la reivindicación 42, en donde la al menos una proteína de unión se coadministra con un agente antiinflamatorio.

44. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38-43, en donde es paciente es un humano.

45. El método de la de la reivindicación 38 o la reivindicación 41, en donde la proteína de unión es capaz de inhibir la función de una o más proteínas diana seleccionadas del grupo que consiste en A2AR, APRIL, ATPDasa, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7–4, C3,

C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, quitinasa, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptina, LPFS2, MHC clase II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDasa-1, OX40, OX40L, PD-1H, receptor plaquetario, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP2, Syk quinasa, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, MMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM y XCR1.

46. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 13-32 o la composición de la reivindicación 37 para uso en la prevención y / o tratamiento del cáncer en un paciente.

47. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, 11-19 y 26-32 o la composición farmacéutica de la reivindicación 37 para uso en la prevención y / o tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio en un paciente.

48. Un método de purificación de una proteína de unión producida por una célula huésped, que comprende:

(a) producir la proteína de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 11, 13-15, y 17-29 en una célula huésped, en donde sólo uno del dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica y el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 435 y 436 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son H435R e Y436F;

(b) poner en contacto la proteína de unión producida en (a) con la proteína A; y

(c) eluir la proteína de unión de la proteína A en condiciones apropiadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprenden ya sea 0 ó 2 dominios C_{H3} que comprenden las sustituciones de aminoácidos son H435R e Y436F.

49. El método de la reivindicación 48, en el que el dominio C_L de la primera cadena polipeptídica es un dominio C_L kappa humano, y el dominio C_L de la cuarta cadena polipeptídica es un dominio C_L lambda humano; o el dominio C_L de la primera cadena polipeptídica es un dominio C_L lambda humano, y el dominio C_L de la cuarta cadena polipeptídica es un dominio C_L kappa humano, y el método comprende además:

(d) poner en contacto la proteína de unión eluida en (c) con un medio de afinidad de cadena ligera kappa;

(e) eluir la proteína de unión del medio de afinidad de cadena ligera kappa en condiciones apropiadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprende sólo dominios C_L lambda;

(f) poner en contacto la proteína de unión eluida en (e) con un medio de afinidad de cadena ligera lambda; y

(g) eluir la proteína de unión del medio de afinidad de cadena ligera lambda en condiciones apropiadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprende sólo dominios C_L kappa; o

(d) poner en contacto la proteína eluida en (c) con un medio de afinidad por cadena ligera lambda;

(e) eluir la proteína de unión del medio de afinidad por cadena ligera lambda en condiciones adecuadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprenden solo dominios C_L kappa;

(f) poner en contacto la proteína de unión eluida en (e) con un medio de afinidad por cadena ligera kappa; y

(g) eluir la proteína de unión del medio de afinidad por cadena ligera kappa en condiciones adecuadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprenden solo dominios C_L lambda.

50. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 48-49, en donde la primera cadena polipeptídica comprende un dominio C_L kappa; en donde el dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; en donde el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368, 407, 435 y 436 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R e Y436F; y en donde la cuarta cadena polipeptídica comprende un dominio C_L kappa.