

REIVINDICACIONES

1. Un primer dominio variable único de inmunoglobulina (ISVD), en el que dicho primer ISVD consiste de 4 regiones marco (FR1 a FR4, respectivamente) y 3 regiones determinantes de complementariedad (CDR1 a CDR3 respectivamente), en las que

- (i) CDR1 se elige del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 33, 61, 40 y 68; y
secuencias de aminoácidos que tienen 1, 2 o 3 diferencias de aminoácidos con las SEQ ID NOs: 33, 61, 40 o 68;
- (ii) CDR2 se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 35, 63, 42 y 70; y
secuencias de aminoácidos que tienen 1, 2 o 3 diferencias de aminoácidos con las SEQ ID NOs: 35, 63, 42 o 70; y
- (iii) CDR3 se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 37, 65, 44 y 72; y
secuencias de aminoácidos que tienen 1, 2, 3 o 4 diferencias de aminoácidos con las SEQ ID NOs: 37, 65, 44 o 72.

2. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 1, en el que CDR1 se elige del grupo que consiste en

- (a) SEQ ID NO: 61 y
- (b) secuencias de aminoácidos que tienen 1, 2 o 3 diferencias de aminoácidos con la SEQ ID NO: 61, en donde
 - en la posición 1, la G ha sido cambiada por E o R;
 - en la posición 2, la R ha sido cambiada por H o G;
 - en la posición 3, la T ha sido cambiada por I, A, S o P;
 - en la posición 4, la P ha sido cambiada por S;
 - en la posición 5, la L ha sido cambiada por P;
 - en la posición 6, la N ha sido cambiada por S, D o I;
 - en la posición 7, la Y ha sido cambiada por H;
 - en la posición 8, la H ha sido cambiada por N;
 - en la posición 9, la M ha sido cambiada por K, T o V; y/o

- en la posición 10, la A ha sido cambiada por G, S o T.

3. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que CDR2 se elige del grupo que consiste en

(a) SEQ ID NO: 63; y

(b) secuencias de aminoácidos que tienen 1, 2 o 3 diferencias de aminoácidos con la SEQ ID NO: 63, en donde

- en la posición 1, la A ha sido cambiada por G;
- en la posición 2, la I ha sido cambiada por V;
- en la posición 4, la S ha sido cambiada por N, R o G;
- en la posición 6, la L ha sido cambiada por I;
- en la posición 7, la G ha sido cambiada por S o D;
- en la posición 8, la S ha sido cambiada por G, I o F; y/o
- en la posición 9, la T ha sido cambiada por P o S.

4. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que CDR3 se elige del grupo que consiste en

(a) SEQ ID NO: 65; y

(b) secuencias de aminoácidos que tienen 1, 2, 3 o 4 diferencias de aminoácidos con la SEQ ID NO: 65, en donde

- en la posición 1, la R ha sido cambiada por Q o L;
- en la posición 2, la E ha sido cambiada por D o K;
- en la posición 3, la T ha sido cambiada por S, M, A o K;
- en la posición 4, la T ha sido cambiada por I, S, A o R;
- en la posición 5, la H ha sido cambiada por Y o N;
- en la posición 6, la Y ha sido cambiada por I, H o N;
- en la posición 7, la S ha sido cambiada por T, G, N o I;
- en la posición 8, la T ha sido cambiada por I o A;
- en la posición 9, la S ha sido cambiada por N o R;
- en la posición 10, la D ha sido cambiada por A;
- en la posición 11, la R ha sido cambiada por S o G;
- en la posición 13, la N ha sido cambiada por D, Y o S;
- en la posición 14, la E ha sido cambiada por V, A, D o N;

- en la posición 15, la M ha sido cambiada por I, V, K o T;
- en la posición 16, la R ha sido cambiada por K, S, W, M, G o T;
- en la posición 17, la H ha sido cambiada por N, L, Q, R o D;
- en la posición 19, la D ha sido cambiada por N; y/o
- en la posición 20, la Y ha sido cambiada por H, F o N.

- 5.** El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que
- CDR1 es la SEQ ID NO: 33, CDR2 es la SEQ ID NO: 35 y CDR3 es la SEQ ID NO: 37; o
 - CDR1 es la SEQ ID NO: 61, CDR2 es la SEQ ID NO: 63 y CDR3 es la SEQ ID NO: 65.

- 6.** El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho ISVD es la SEQ ID NO: 8 o la SEQ ID NO: 6.

- 7.** El ISVD de acuerdo con la reivindicación 1, en el que CDR1 se elige del grupo que consiste en

(a) SEQ ID NO: 40; y

(b) secuencias de aminoácidos que tienen 1, 2 o 3 diferencias de aminoácidos con la SEQ ID NO: 40, en donde

- en la posición 3, la T ha sido cambiada por S, N, A o I;
- en la posición 4, la L ha sido cambiada por Q, S, M o G;
- en la posición 8, la A ha sido cambiada por N o V;
- en la posición 9, la I ha sido cambiada por L o V; y/o
- en la posición 10, la G ha sido cambiada por A.

- 8.** El ISVD de acuerdo con la reivindicación 1 u 7, en el que CDR2 se elige del grupo que consiste en

(a) SEQ ID NO: 42; y

(b) secuencias de aminoácidos que tienen 1, 2 o 3 diferencias de aminoácidos con la SEQ ID NO: 42, en donde

- en la posición 2, la I ha sido cambiada por V;
- en la posición 3, la S ha sido cambiada por G;

- en la posición 5, la E ha sido cambiada por G;
- en la posición 6, la G ha sido cambiada por S;
- en la posición 7, la S ha sido cambiada por G, N, T o I;
- en la posición 8, la T ha sido cambiada por A, P, I o S; y/o
- en la posición 9, la S ha sido cambiada por I, R o G.

9. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 y 8, en el que CDR3 se elige del grupo que consiste en

(a) SEQ ID NO: 44; y

(b) secuencias de aminoácidos que tienen 1, 2, 3 o 4 diferencias de aminoácidos con la SEQ ID NO: 44, en donde

- en la posición 4, la R ha sido cambiada por S;
- en la posición 7, la L ha sido cambiada por F, M o W;
- en la posición 8, la G ha sido cambiada por D, A o S;
- en la posición 9, la S ha sido cambiada por G, N o R;
- en la posición 10, la S ha sido cambiada por G, N, T o R;
- en la posición 12, la D ha sido cambiada por G, N, E o V;
- en la posición 13, la T ha sido cambiada por N o A;
- en la posición 14, la Q ha sido cambiada por H, K, L o R;
- en la posición 15, la S ha sido cambiada por P o T;
- en la posición 16, la H ha sido cambiada por N o Y;
- en la posición 17, la Q ha sido cambiada por L, R o H;
- en la posición 18, la Y ha sido cambiada por F;
- en la posición 19, la D ha sido cambiada por G; y/o
- en la posición 20, la Y ha sido cambiada por F o N.

10. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 9, en el que CDR1 es la SEQ ID NO: 40, CDR2 es la SEQ ID NO: 42 y CDR3 es la SEQ ID NO: 44.

11. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7 a 10, en el que dicho ISVD es la SEQ ID NO: 7 o la SEQ ID NO: 3.

- 12.** El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende además un segundo ISVD, donde dicho segundo ISVD consiste en 4 regiones marco (FR1 a FR4, respectivamente) y 3 regiones determinantes de complementariedad (CDR1 a CDR3 respectivamente), en las que CDR1 es la SEQ ID NO: 74, CDR2 es la SEQ ID NO: 75, CDR3 es la SEQ ID NO: 76, para obtener un ISVD unido.
- 13.** El ISVD unido de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho segundo ISVD se elige del grupo que consiste en ALB135 (SEQ ID NO: 15), ALB129 (SEQ ID NO: 13), ALB8 (SEQ ID NO: 11), ALB23 (SEQ ID NO: 12) y ALB132 (SEQ ID NO: 14).
- 14.** El ISVD unido de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho primer ISVD y dicho segundo ISVD están directamente unidos entre sí o están unidos a través de un enlazador.
- 15.** El ISVD de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicho enlazador se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 18-29 y 77, preferiblemente la SEQ ID NO: 21.
- 16.** El ISVD de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o el ISVD unido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, que comprende además una extensión C-terminal.
- 17.** El ISVD o el ISVD unido de acuerdo con la reivindicación 16, en el que dicha extensión C-terminal es una extensión C-terminal (X)_n, en la que n es 1 a 10, preferiblemente 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo de aminoácido (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I).

- 18.** El primer ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicho primer ISVD comprende además el segundo ISVD de acuerdo con una la reivindicación 12, el enlazador de acuerdo con la reivindicación 15 y la extensión C-terminal de la reivindicación 16 o 17.