

REIVINDICACIONES

1. Una proteína que comprende:

(a) un primer sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D;

(b) un segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3; y

5 (c) un dominio de unión al anticuerpo o una parte de este suficiente para unirse a CD16 o un tercer sitio de unión al antígeno que se une a CD16.

2. La proteína de la reivindicación 1, en donde el primer sitio de unión al antígeno se une a NKG2D en humanos.

10 3. La proteína de la reivindicación 1 o 2, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera.

4. La proteína de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el dominio variable de cadena pesada y el dominio variable de cadena ligera están presentes en el mismo polipéptido.

15 5. La proteína de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en donde el segundo sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera.

6. La proteína de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el dominio variable de cadena pesada y el dominio variable de cadena ligera del segundo sitio de unión al antígeno están presentes en el mismo polipéptido.

20 7. La proteína de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en donde el dominio variable de cadena ligera del primer sitio de unión al antígeno tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del segundo sitio de unión al antígeno.

25 8. Una proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a una secuencia de aminoácidos seleccionada de: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:85, y SEQ IDNO:93.

9. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:41 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:42.
- 5 10. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:49 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:50.
- 10 11. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:57 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:58.
- 15 12. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:59 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:60.
- 20 13. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:61 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:62.
- 25 14. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:69 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:70.
- 30 15. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:77 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:78.
16. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:85 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:86.

17. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:93 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:94.
- 5 18. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:101 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:102.
- 10 19. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:103 y un dominio variable de cadena ligera al menos 90 % idéntico a la SEQ ID NO:104.
20. La proteína de la reivindicación 1 o 2, en donde el primer sitio de unión al antígeno es un anticuerpo de dominio único.
- 15 21. La proteína de la reivindicación 20, en donde el anticuerpo de dominio único es un fragmento V_hH o un fragmento V_{nar}.
22. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 20-21, en donde el segundo sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera.
- 20 23. La proteína de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el dominio variable de cadena pesada y el dominio variable de cadena ligera del segundo sitio de unión al antígeno están presentes en el mismo polipéptido.
- 25 24. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el segundo sitio de unión al antígeno se une a FLT3, el dominio variable de cadena pesada del segundo sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a la SEQ ID NO:109 y el dominio variable de cadena ligera del segundo sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a la SEQ ID NO: 113.
- 30 25. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el segundo sitio de unión al antígeno se une a FLT3, el dominio variable de cadena pesada del segundo sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 %

idéntica a la SEQ ID NO:117 y el dominio variable de cadena ligera del segundo sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a la SEQ ID NO: 121.

26. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el segundo sitio de unión al antígeno se une a FLT3, el dominio variable de cadena pesada del segundo sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a la SEQ ID NO:125 y el dominio variable de cadena ligera del segundo sitio de unión al antígeno comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a la SEQ ID NO: 129.

27. La proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 u 8-21, en donde el segundo sitio de unión al antígeno es un anticuerpo de dominio único.

28. La proteína de la reivindicación 27, en donde el segundo sitio de unión al antígeno es un fragmento V_hH o un fragmento V_{nar} .

29. Una proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la proteína comprende una parte de un dominio Fc de anticuerpo suficiente para unirse a CD16, en donde el dominio Fc de anticuerpo comprende dominios bisagra y CH2.

30. La proteína de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el dominio Fc del anticuerpo comprende dominios bisagra y CH2 de un anticuerpo IgG1 humano.

31. La proteína de acuerdo con la reivindicación 29 o 30, en donde el dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a los aminoácidos 234-332 de un anticuerpo IgG1 humano.

32. La proteína de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica al dominio Fc de la IgG1 humana y difiere en una o más posiciones que se seleccionan del grupo que consiste en Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, K439.

33. Una formulación que comprende una proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un portador farmacéuticamente aceptable.

34. Una célula que comprende uno o más ácidos nucleicos que expresan una proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32.

35. Un método para potenciar la muerte de células tumorales, el método comprende exponer las células tumorales y células asesinas naturales a una cantidad efectiva de la proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde las células tumorales expresan FLT3.

5 36. Un método para tratar el cáncer, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de la proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32 o la formulación de acuerdo con la reivindicación 33 a un paciente.

37. El método de la reivindicación 36, en donde el cáncer es leucemia.

10 38. El método para tratar el cáncer de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la leucemia se selecciona del grupo que consiste en leucemia mieloide aguda, leucemia de células T, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica y leucemia de células pilosas.