

REIVINDICACIONES

1. Un método para expandir células T de memoria específicas de virus, que comprende poner en contacto una célula T de memoria específica de virus con una proteína de unión, en donde la proteína de unión comprende cuatro cadenas de polipéptidos que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena de polipéptido comprende una estructura representada por la fórmula:

$$V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L \quad [I]$$

y una segunda cadena de polipéptido comprende una estructura representada por la fórmula:

$$V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-\text{bisagra}-C_{H2}-C_{H3} \quad [II]$$

y una tercera cadena de polipéptido comprende una estructura representada por la fórmula:

$$V_{H3}-C_{H1}-\text{bisagra}-C_{H2}-C_{H3} \quad [III]$$

y una cuarta cadena de polipéptido comprende una estructura representada por la fórmula:

$$V_{L3}-C_L \quad [IV]$$

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;

la 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 enlazadores aminoacídicos;

en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par cruzado de cadena ligera-cadena pesada y

en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la célula t de memoria específica de virus se pone en contacto con la proteína de unión *in vitro* o *ex vivo*.

3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el contacto de la célula t de memoria específica de virus con la proteína de unión causa activación y/o proliferación de células T de memoria específicas de virus.

4. Un método para expandir células T, que comprende poner en contacto una célula T con una proteína de unión *in vitro* o *ex vivo*, en donde la proteína de unión comprende cuatro cadenas de polipéptidos que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena de polipéptido comprende una estructura representada por la fórmula:

$$V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L \quad [I]$$

y una segunda cadena de polipéptido comprende una estructura representada por la fórmula:

$$V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-\text{bisagra}-C_{H2}-C_{H3} \quad [II]$$

y una tercera cadena de polipéptido comprende una estructura representada por la fórmula:

$$V_{H3}-C_{H1}-\text{bisagra}-C_{H2}-C_{H3} \quad [III]$$

y una cuarta cadena de polipéptido comprende una estructura representada por la fórmula:

$$V_{L3}-C_L \quad [IV]$$

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;
 la 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 enlazadores aminoacídicos;
 en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par cruzado
 de cadena ligera-cadena pesada y

en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido
 CD28, en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un
 polipéptido CD3, y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se
 une a un polipéptido CD38.

5. El método de la reivindicación 4, en donde la célula T es una célula T de memoria o
 una célula T efectora.

6. El método de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde la célula T expresa
 un receptor de antígeno quimérico (CAR) sobre su superficie celular o comprende un
 polinucleótido que codifica un CAR.

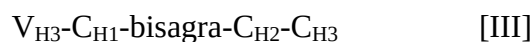
7. Un método para tratar una infección viral crónica, que comprende administrar a un
 individuo que lo necesite una cantidad eficaz de una proteína de unión, en donde la proteína
 de unión comprende cuatro cadenas de polipéptidos que forman los tres sitios de unión a
 antígeno, en donde una primera cadena de polipéptido comprende una estructura
 representada por la fórmula:



y una segunda cadena de polipéptido comprende una estructura representada por la fórmula:



y una tercera cadena de polipéptido comprende una estructura representada por la fórmula:



y una cuarta cadena de polipéptido 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;

la 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 enlazadores aminoacídicos;

en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par cruzado de cadena ligera-cadena pesada y

en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

8. El método de la reivindicación 7, en donde el individuo es un ser humano.

9. El método de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en donde la proteína de unión se administra al individuo en una formulación farmacéutica que comprende la proteína de unión y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en donde administración de la proteína de unión da como resultado activación y/o proliferación de células T de memoria específicas de virus en el individuo.

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 10, en donde las células T de memoria son células T de memoria CD8⁺ o CD4⁺.

12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 10, y 11, en donde las células T de memoria son células T de memoria central (T_{CM}) o células T de memoria efectora (T_{EM}).

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el polipéptido CD28 es un polipéptido CD28 humano, en donde el polipéptido CD3 es un polipéptido CD3 humano, y en donde el polipéptido CD38 es un polipéptido CD38 humano.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde:

(a) el dominio V_{H3} comprende una secuencia de CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSFN (SEQ ID NO:31), una secuencia de CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGNGGT (SEQ ID NO:32), y una secuencia de CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO:33), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia de CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de ESVDSYGNGF (SEQ ID NO:34), una secuencia de CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de LAS (SEQ ID NO:35), y una secuencia de CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQNKEDPWT (SEQ ID NO:36);

(b) el dominio V_{H3} comprende una secuencia de CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSYA (SEQ ID NO:37), una secuencia de CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGQGGT (SEQ ID NO:38), y una secuencia de CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO:33), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia de CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSVSSYGQGF (SEQ ID NO:39), una secuencia de CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GAS (SEQ ID NO:40), y una secuencia de CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQNKEDPWT (SEQ ID NO:36); o

(c) el dominio V_{H3} comprende una secuencia de CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFSSYG (SEQ ID NO:41), una secuencia de CDR-H2 que

comprende la secuencia de aminoácidos de IWYDGSNK (SEQ ID NO:42), y una secuencia de CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARMFRGAFDY (SEQ ID NO:43), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia de CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QGIRND (SEQ ID NO:44), una secuencia de CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AAS (SEQ ID NO:45), y una secuencia de CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de LQDYIYYPT (SEQ ID NO:46).

15. El método de la reivindicación 14, en donde:

(a) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSFNMHWVKETPGQGLEWIGYIYPG NGGTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISLTSEDSAVYFCARTGGLRRAYFTY WGQGTLVTVS (SEQ ID NO:5), y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNGFMHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNKEDPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:6);

(b) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVKEAPGQRLEWIGYIYPG QGGTNYNQKFQGRATLTADTSASTAYMELSSLRSEDVAVYFCARTGGLRRAYFTY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:13), y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de DIVLTQSPATLSLSPGERATISCRASQSVSSYGQGMHWYQQKPGQPPRLLIYGASS RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISPPELPEDFAVYYCQQNKEDPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:14);

(c) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSFNMHWVKEAPGQRLEWIGYIYPG NGGTNYNQKFQGRATLTADTSASTAYMELSSLRSEDVAVYFCARTGGLRRAYFTY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:17), y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de DIVLTQSPATLSLSPGERATISCRASESVDSYGNGFMHWYQQKPGQPPRLLIYLASS

RAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISPLEPEDFAVYYCQQNKEDPWTFGGGKLEIK
(SEQ ID NO:18);

(d) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de
QVQLVQSGAEVVKSGASVKVCKASGYTFTSFNMHWVKEAPGQGLEWIGYIYPG
NGGTNYNQKFQGRATLTADTSASTAYMEISSLRSEDTAVYFCARTGGLRRAYFTY
WGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:21), y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
aminoácidos de
DIVLTQSPATLSLSPGERATISCRASESVDSYGNNGFMHWYQQKPGQPPRLLIYLASS
RAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISPLEPEDFAVYYCQQNKEDPWTFGGGKLEIK
(SEQ ID NO:18);

(e) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de
QVQLVQSGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTSFNMHWVKEAPGQRLEWIGYIYPG
NGGTNYNQKFQGRATLTADTSASTAYMEISSLRSEDTAVYFCARTGGLRRAYFTY
WGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:23), y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
aminoácidos de
DIVLTQSPATLSLSPGERATISCRASESVDSYGNNGFMHWYQQKPGQPPRLLIYLASS
RAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISPLEPEDFAVYYCQQNKEDPWTFGGGKLEIK
(SEQ ID NO:18); o

(f) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYD
GSNKYYADSVKGRFTISGDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMFRGAFDYWG
QGTLTVSS (SEQ ID NO:9), y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos
de
AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDSATYYCLQDYIYYPTFGQGKVEIK (SEQ ID
NO:10).

16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde:

(a) el dominio V_{H1} comprende una secuencia de CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSYY (SEQ ID NO:108), una secuencia de CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGNVNT (SEQ ID NO:109), y una secuencia de CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de TRSHYGLDWNFDV (SEQ ID NO:110), y el dominio VL1 comprende una secuencia de CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QNIYVW (SEQ ID NO:111), una secuencia de CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KAS (SEQ ID NO:112), y una secuencia de CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQGQTPY (SEQ ID NO:113); o

(b) el dominio V_{H1} comprende una secuencia de CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFSLSDYG (SEQ ID NO:114), una secuencia de CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IWAGGGT (SEQ ID NO:115), y una secuencia de CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARDKGYSYYSMDY (SEQ ID NO:116), y el dominio VL1 comprende una secuencia de CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de ESVEYYVTSL (SEQ ID NO:117), una secuencia de CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AAS (SEQ ID NO:118), y una secuencia de CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQSRKVPYT (SEQ ID NO:119).

17. El método de la reivindicación 16, en donde:

(a) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLVQSGAEVVKPGASVKVCKASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGN VNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDV WGKGTTVTVSS (SEQ ID NO:49), y el dominio VL1 comprende la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYYCQQGQTPYTFGQGGTKLEIK (SEQ ID NO:50); o

(b) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGFSLSDYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWAGG

GTNYPNPSLKSRKTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARDKGYSYYYSM DY
WGQGT TVTVS (SEQ ID NO:51), y el dominio VL1 comprende la secuencia de
aminoácidos de

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVEYYVTSLMQWYQQKPGQPPKLLIFAAS
NVESGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDVANYYCQQSRKVPYTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO:52).

18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde:

(a) el dominio VH2 comprende una secuencia de CDR-H1 que comprende la
secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO:120), una secuencia de CDR-H2
que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO:121), y una
secuencia de CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY
(SEQ ID NO:122), y el dominio VL2 comprende una secuencia de CDR-L1 que comprende
la secuencia de aminoácidos de QSLVHNNANTY (SEQ ID NO:123), una secuencia de
CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO:124), y una
secuencia de CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ
ID NO:125); o

(b) el dominio VH2 comprende una secuencia de CDR-H1 que comprende la
secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO:126), una secuencia de CDR-H2
que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO:127), y una
secuencia de CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GVYYALSPFDY
(SEQ ID NO:128), y el dominio VL2 comprende una secuencia de CDR-L1 que comprende
la secuencia de aminoácidos de QSLVHNNNGNTY (SEQ ID NO:129), una secuencia de
CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO:130), y una
secuencia de CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ
ID NO:131).

19. El método de la reivindicación 18, en donde:

(a) el dominio VH2 comprende la secuencia de aminoácidos de
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKD

KSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:53), y el dominio VL2 comprende la secuencia de
aminoácidos de

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVS
NRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIK
(SEQ ID NO:54); o

(b) el dominio VH2 comprende la secuencia de aminoácidos de

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKGLEWVAQIKD
KSNSYATYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPF
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:84), y el dominio VL2 comprende la secuencia de
aminoácidos de

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYKVS
NRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO:85).

20. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde al menos uno de L_1 , L_2 , L_3 o L_4 tiene independientemente 0 aminoácidos de longitud.

21. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde (a) L_1 , L_2 , L_3 y L_4 tienen cada uno independientemente cero aminoácidos de longitud o comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGSGGGGS (SEQ ID NO:55), GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 57), GQPKAAP (SEQ ID NO: 58), y GSGSSGSGG (SEQ ID NO: 59); o (b) L_1 , L_2 , L_3 y L_4 comprenden cada uno independientemente una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGSGGGGS (SEQ ID NO:55), GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:56), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:57), GQPKAAP (SEQ ID NO: 58), y GSGSSGSGG (SEQ ID NO:59).

22. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde L_1 comprende la secuencia GQPKAAP (SEQ ID NO: 58), L_2 comprende la secuencia TKGPS (SEQ ID NO:57), L_3 comprende la secuencia S, y L_4 comprende la secuencia RT.

23. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de la segunda y tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de IgG4, y en donde los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son F234A y L235A.
24. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de la segunda y tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de IgG4, y en donde los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 233-236 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son E233P, F234V, L235A, y una delección en 236.
25. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de la segunda y tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de IgG4, y en donde los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 228 y 409 de IgG4 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P y R409K.
26. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de la segunda y tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de IgG1, y en donde los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234, 235, y 329 de IgG1 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son L234A, L235A, y P329A.
27. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de la segunda y tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} de IgG1, y en donde los dominios bisagra- C_{H2} - C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 298, 299, y 300 de

IgG1 humana según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S298N, T299A, y Y300S.

28. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el dominio bisagra- C_{H2} - 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 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, y Y407V; y en donde el dominio bisagra- C_{H2} - 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 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W.

29. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el dominio bisagra- C_{H2} - 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 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; y en donde el dominio bisagra- C_{H2} - 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 humanas según el Índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, y Y407V.

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

(a) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:60, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63;

(b) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO:65, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63;

(c) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:67, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63;

(d) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:60, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69;

(e) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:70, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69; o

(f) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:71, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:69.

31. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde el virus es un virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la influenza, citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis B (VHB), virus del papiloma humano (HPV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus espumoso humano (HFV), virus del herpes simple 1 (HSV-1), o virus del herpes simple 1 (HSV-2).