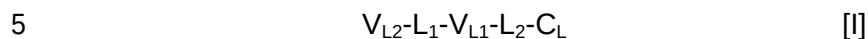


REIVINDICACIONES

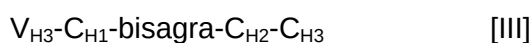
1. Una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



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



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 conectores de aminoácidos;

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

en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno;

en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, en donde el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una

secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X₁ es E o Q, X₂ es A o L, y X₃ es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65); y

en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno.

2. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el primer sitio de unión se une a un polipéptido CD28.

3. La proteína de unión de la reivindicación 2, en donde el dominio V_{H1} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSYY (SEQ ID NO: 49), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGNVNT (SEQ ID NO: 50), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de TRSHYGLDWNFDV (SEQ ID NO: 51), y el dominio V_{L1} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QNIYVW (SEQ ID NO: 52), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KAS (SEQ ID NO: 53), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQGQTPY (SEQ ID NO: 54).

4. La proteína de unión de la reivindicación 3, en donde el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGN VNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVW GKGT TVTVSS (SEQ ID NO: 91), y/o el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 92).

5. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la secuencia CDR-L1 del dominio V_{L2} comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en QSLVHQNAQTY (SEQ ID NO: 59), QSLVHENLQTY (SEQ ID NO: 60), QSLVHENLFTY (SEQ ID NO: 61), y

QSLVHENLRITY (SEQ ID NO: 62).

6. La proteína de unión de la reivindicación 5, en donde el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKD

5 KSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPF
DYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 93) o

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKD

KSNSYATYYASSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFD

YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 302), y/o el dominio V_{L2} comprende una secuencia

10 de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQNAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKV
SNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI
K (SEQ ID NO: 95),

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKV

15 SNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI
K (SEQ ID NO: 96),

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLFTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVS

NRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIK
(SEQ ID NO: 97), y

20 DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLRITYLSWYLQKPGQSPQSLIYKV
SNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI
K (SEQ ID NO: 98).

7. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el tercer sitio de unión a antígeno se une a una proteína diana tumoral.

25 8. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el tercer sitio de unión a antígeno se une a un polipéptido CD38 humano.

9. La proteína de unión de la reivindicación 8, en donde:

(a) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSYA (SEQ ID NO: 13), una secuencia CDR-H2
30 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGQGGT (SEQ ID NO: 14), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 15), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSVSSYGQGF (SEQ ID

NO: 16), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GAS (SEQ ID NO: 17), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 18);

(b) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTLTEFS (SEQ ID NO: 19), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de FDPEDGET (SEQ ID NO: 20), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de TTGRFFDWF (SEQ ID NO: 21), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSVISRF (SEQ ID NO: 22), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GAS (SEQ ID NO: 23), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQDSNLPIT (SEQ ID NO: 24);

(c) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYAFTTYL (SEQ ID NO: 25), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de INPGSGST (SEQ ID NO: 26), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARYAYGY (SEQ ID NO: 27), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QNVGTA (SEQ ID NO: 28), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 29), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQYSTYPFT (SEQ ID NO: 30);

(d) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYSFTNYA (SEQ ID NO: 31), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de ISPYYGDT (SEQ ID NO: 32), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARRFEGFYYSMDY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO: 34), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 35), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SQSTHVPLT (SEQ ID NO: 36);

(e) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFSSYG (SEQ ID NO: 37), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IWYDGSNK (SEQ ID NO: 38), y una

secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARDPGLRYFDGGMDV (SEQ ID NO: 39), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QGISSY (SEQ ID NO: 40), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AAS (SEQ ID NO: 41), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQLNSFPYT (SEQ ID NO: 42); o

(f) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFSSYG (SEQ ID NO: 43), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IWYDGSNK (SEQ ID NO: 44), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARMFRGAFDY (SEQ ID NO: 45), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QGIRND (SEQ ID NO: 46), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AAS (SEQ ID NO: 47), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de LQDYIYYPT (SEQ ID NO: 48).

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

(a) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYAMHWVKEAPGQRLEWIGYIYPG QGGTNYNQKFQGRATLTADTSASTAYMELSSLRSED TAVYFCARTGGLRRAYFTY WGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 79), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de DIVLTQSPATLSLSPGERATISCRASQSVSSYGQGFMHWYQQKPGQPPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISP LEPEDFAVYYCQQNKEDPWTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO: 80);

(b) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTEFSIHWVRQAPGQGLEWMGGFDPE DGETIYAQKFQGRVIMTEDTSTDTAYMEMNSLRSEDTAIYYCTTG RFFDWF WGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 81), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de EIILTQSPAILSLSPGERATLS CRASQSVISRFLSWYQVKPGLAPRLLIYGA STRATGI PVRFSGSGSGTDFSLTISLQPEDCAVYYCQQDSNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 82);

(c) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTTYLVEWIRQRPQGQGLEWMGVINPG
SGSTNYAQKFQGRVTMTVDRSSTTAYMELSRLRSDDTAVYYCARYAYGYWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 83), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
aminoácidos de

5 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVGTAVAWYQQKPGKSPKQLIYSASNRY
TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDLATYYCQQYSTYPFTFGQGGTKLEIK (SEQ
ID NO: 84);

(d) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTNYAVHWVRQAPGQGLEWMGVISP
10 YYGDTTYAQKFQGRVTMTVDKSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARRFEGFYYSM
DYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 85), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
aminoácidos de
DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRPSQSLVHSNGNTYLNWYQQRPGQSPKLLIYK
VSKRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPLTFGGGKTKVEI
15 K (SEQ ID NO: 86);

(e) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMVWVRQAPGKGLEWVAVIY
DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYHCARDPGLRYFDGG
MDVWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 87), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia
20 de aminoácidos de
DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIFAASTLHSG
VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSFPYTFGQGGTKLEIK (SEQ ID
NO: 88); o

(f) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de
25 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIY
DGSNKYYADSVKGRFTISGDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMFRGAFDYW
GQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 89), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
aminoácidos de
AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
30 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDSATYYCLQDYIYYPTFGQGGTKVEIK (SEQ ID
NO: 90).

11. La proteína de unión de la reivindicación 8, en donde:

(a) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos

de SEQ ID NO: 156 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159;

(b) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163;

(c) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167;

(d) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica

a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171;

(e) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175;

(f) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179;

(g) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181; la segunda cadena polipeptídica

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 183 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 183; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184; o

(h) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 185 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 185; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 187 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 187; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188.

12. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el tercer sitio de unión a antígeno se une a un polipéptido HER2 humano.

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

(a) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO: 1) o GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO: 3), IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), o IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO: 6), SRWGGEGFYAMDY (SEQ ID NO: 7), o SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9) o QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12);

(b) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO: 1), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO: 3), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO: 6), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12);

(c) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDTY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGEGFYAMDY (SEQ ID NO: 7), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12);

(d) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDTY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12);

(e) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDTY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTQGYT (SEQ ID NO: 4), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO: 8), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ

ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12);

(f) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIRDY (SEQ ID NO: 2), una secuencia CDR-H2
5 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNAYT (SEQ ID NO: 5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGEGFYAMDY (SEQ ID NO: 7), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO: 9), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ
10 ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12); o

(g) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO: 1), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO: 3), y una
15 secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO: 6), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVQTA (SEQ ID NO: 10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos
20 de QQHYTTP (SEQ ID NO: 12).

14. La proteína de unión de la reivindicación 13, en donde:

(a) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN
25 GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 72),
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQ GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGEGFYAMDY
WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 73),
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQ
30 GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGSGFYAMDY WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 74),
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN AYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGSGFYAMDY

WGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 75), o

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN
AYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGEGFYAMDY

WGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 76), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de

5 aminoácidos de

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFGSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 77) o

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVQTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS

10 GVPSRFGSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 78);

(b) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN
GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY

15 WGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 72), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
aminoácidos de

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFGSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 77);

20 (c) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQ
GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGEGFYAMDY

WGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 73), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
aminoácidos de

25 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFGSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 77);

(d) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN
AYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGSGFYAMDY

30 WGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 75), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
aminoácidos de

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
GVPSRFGSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGGTKVEIK (SEQ

ID NO: 77);

(e) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTQ GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGSGFYAMDY
 5 WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 74), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS GVPSRFGSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 77);

(f) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN AYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGEGFYAMDY
 10 WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 76), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS GVPSRFGSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 77); o

(g) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN
 20 GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 72), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVQTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS GVPSRFGSGRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 78).

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

(a) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100; la segunda cadena polipeptídica
 30 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 101 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 101; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102; y la cuarta cadena polipeptídica
 35 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103 o una secuencia de

aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103;

(b) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 105 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 105; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 107 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 107;

(c) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113; 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;

(d) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 116 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 116; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 117; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 119 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO: 119;

(e) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120; la segunda cadena polipeptídica
5 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122; y la cuarta cadena polipeptídica
10 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123;

(f) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica
15 a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica
20 a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127;

(g) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos
25 de SEQ ID NO: 128 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos
30 de SEQ ID NO: 130 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131;

(h) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135;

(i) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139;

(j) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143;

(k) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos

de SEQ ID NO: 144 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147;

(l) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 150 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 150; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 151 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 151;

(m) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 153 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 153; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 155 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 155;

(n) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica

a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 287 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 287; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289;

(o) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 290 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 290; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 291 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 291; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 292 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 292; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 293 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 293;

(p) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 295 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 295; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 297 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 297; o

(q) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298; la segunda cadena polipeptídica

- comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 299 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 299; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 301 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 301.
16. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde al menos uno de L_1 , L_2 , L_3 o L_4 tiene independientemente 0 aminoácidos de longitud.
17. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, 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 GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 69), GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 68), GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 71); o (b) L_1 , L_2 , L_3 y L_4 comprenden cada uno independientemente una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 69), GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 68), GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 71).
18. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde L_1 comprende la secuencia GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), L_2 comprende la secuencia TKGPS (SEQ ID NO: 68), L_3 comprende la secuencia S, y L_4 comprende la secuencia RT.
19. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde al menos uno de L_1 , L_2 , L_3 o L_4 comprende la secuencia DKTHT (SEQ ID NO: 66).
20. La proteína de unión de la reivindicación 19, en donde L_1 , L_2 , L_3 y L_4 comprenden la secuencia DKTHT (SEQ ID NO: 66).
21. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde los dominios bisagra C_{H2} - C_{H3} de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra C_{H2} - C_{H3} de IgG4 humana, 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.

22. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde los dominios bisagra $C_{H2}-C_{H3}$ de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra $C_{H2}-C_{H3}$ de IgG4 humana, 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.
23. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde los dominios bisagra $C_{H2}-C_{H3}$ de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra $C_{H2}-C_{H3}$ de IgG4 humana, 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.
24. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde los dominios bisagra $C_{H2}-C_{H3}$ de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra $C_{H2}-C_{H3}$ de IgG1 humana, 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.
25. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde los dominios bisagra $C_{H2}-C_{H3}$ de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios bisagra $C_{H2}-C_{H3}$ de IgG1 humana, 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.
26. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, 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.

27. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, 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.

28. Una molécula de ácido nucleico asilada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27.

29. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 28.

30. Una célula anfitriona aislada que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 28 o el vector de expresión de la reivindicación 29.

31. La célula anfitriona aislada de la reivindicación 30, en donde la célula anfitriona es una célula de mamífero o de insecto.

32. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 y un portador farmacéuticamente aceptable.

33. Un método para prevenir y/o tratar el cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o la composición farmacéutica de la reivindicación 32.

34. El método de la reivindicación 33, en donde la al menos una proteína de unión se administra conjuntamente con un agente quimioterapéutico.

35. El método de la reivindicación 33 o la reivindicación 34, en donde el paciente es un ser humano.

36. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 33-35, en donde el tercer sitio de unión a antígeno se une a un polipéptido CD38 humano, y en donde las células cancerosas del paciente expresan CD38.
37. El método de la reivindicación 36, en donde el cáncer es mieloma múltiple.
- 5 38. El método de la reivindicación 36, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), o un linfoma de células B.
39. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 36-38, en donde, antes de la administración de la proteína de unión, el paciente ha sido tratado con
10 daratumumab sin un período de lavado.
40. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 33-35, en donde el tercer sitio de unión a antígeno se une a un polipéptido HER2 humano, y en donde las células cancerosas del paciente expresan HER2.
41. El método de la reivindicación 40, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, o cáncer de pulmón de células no pequeñas
15 (CPCNP).
42. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 7-27 o la composición farmacéutica de la reivindicación 32 para su uso en la prevención y/o tratamiento del cáncer en un paciente.
- 20 43. La proteína de unión para su uso o la composición para el uso de la reivindicación 42, en donde la al menos una proteína de unión se debe administrar de manera conjunta con un agente quimioterapéutico.
44. La proteína de unión para su uso o la composición para el uso de la reivindicación 42 o la reivindicación 43, en donde el paciente es un ser humano.
- 25 45. La proteína de unión para su uso o la composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 42-44, en donde el tercer sitio de unión a antígeno se une a un polipéptido CD38 humano, y en donde las células cancerosas del paciente expresan CD38.
46. La proteína de unión para su uso o la composición para el uso de la
30 reivindicación 45, en donde el cáncer es mieloma múltiple.

47. La proteína de unión para su uso o la composición para el uso de la reivindicación 45, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC), o un linfoma de células B.

5 48. La proteína de unión para su uso o la composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 45-47, en donde, antes de la administración de la proteína de unión, el paciente ha sido tratado con daratumumab sin un período de lavado.

10 49. La proteína de unión para su uso o la composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 42-44, en donde el tercer sitio de unión a antígeno se une a un polipéptido HER2 humano, y en donde las células cancerosas del paciente expresan HER2.

15 50. La proteína de unión para su uso o la composición para el uso de la reivindicación 49, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, o cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).

51. Un método para expandir células T, que comprende poner en contacto una célula T con una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:

20
$$V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L \quad [I]$$

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

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

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

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

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

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

30 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

10 L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son conectores de aminoácidos;
 en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de
 cadena ligera-cadena pesada cruzadas; y

en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28;

15 en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un
 polipéptido CD3, en donde el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que
 comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una
 secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT
 (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de
 20 aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y el dominio V_{L2} comprende una
 secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de
 QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X_1 es E o Q, X_2 es A o L, y X_3 es Q, R, o F (SEQ ID
 NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de
 KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de
 25 aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65); y

en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

52. El método de la reivindicación 51, en donde la célula T expresa un receptor
 de antígeno quimérico (CAR) sobre su superficie celular o comprende un
 30 polinucleótido que codifica un CAR.

53. El método de la reivindicación 51 o la reivindicación 52, en donde la célula T
 es una célula T de memoria o una célula T efectora.

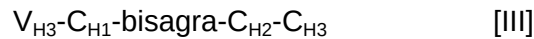
54. Un método para expandir células T de memoria específicas de virus, que comprende poner en contacto una célula T de memoria específica de virus con una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica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



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



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 conectores de aminoácidos;

en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas; 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, en donde el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X₁ es E o Q, X₂ es A o L, y X₃ es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65); y

en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

55. El método de la reivindicación 54, en donde la célula T de memoria específica de virus se pone en contacto con la proteína de unión *in vitro* o *ex vivo*.

56. El método de la reivindicación 54 o la reivindicación 55, 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.

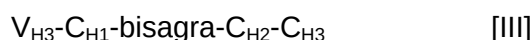
57. Un método para tratar una infección viral crónica, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una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



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



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;

5 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;

10 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 conectores de aminoácidos;

en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de

15 cadena ligera-cadena pesada cruzadas; 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, en donde el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que

20 comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una

secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y el dominio V_{L2} comprende una

25 secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de

QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X_1 es E o Q, X_2 es A o L, y X_3 es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65); y

en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

30

58. El método de la reivindicación 57, en donde el paciente es un ser humano.

59. El método de la reivindicación 57 o la reivindicación 58, en donde la proteína de unión se administra al paciente en una formulación farmacéutica que comprende

la proteína de unión y un portador farmacéuticamente aceptable.

60. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 57-59, en donde la administración de la proteína de unión da como resultado la activación y/o proliferación de células T de memoria específicas de virus en el paciente.

5 61. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 53-56 y 60, en donde las células T de memoria son células T de memoria CD8+ o CD4+.

62. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 53-56, 60, y 61, en donde las células T de memoria son células T de memoria central (T_{CM}) o células T de memoria efectora (T_{EM}).

10 63. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 54-62, en donde el virus es un virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la influenza, citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis B (VHB), papilomavirus humano (HPV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus espumoso humano (HFV), virus del herpes simple 1 (HSV-1), o virus del herpes simple 2 (HSV-2).

15 64. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 51-63, 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.

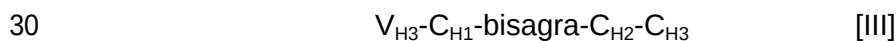
20 65. Una proteína de unión para su uso en la expansión de células T, en donde la proteína de unión se debe poner en contacto con una célula T, en donde la proteína de unión comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



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



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



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

$$V_{L3}-C_L$$

[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;

5 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;

10 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

15 L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son conectores de aminoácidos;

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

en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28;

20 en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, en donde el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de

25 aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X₁ es E o Q, X₂ es A o L, y X₃ es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de

30 aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65); y

en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

66. La proteína de unión para el uso de la reivindicación 65, en donde la célula T

expresa un receptor de antígeno quimérico (CAR) sobre su superficie celular o comprende un polinucleótido que codifica un CAR.

67. La proteína de unión para el uso de la reivindicación 65 o la reivindicación 66, en donde la célula T es una célula T de memoria o una célula T efectora.

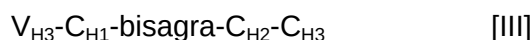
- 5 68. Una proteína de unión para su uso en la expansión de células T de memoria específicas de virus, en donde la proteína de unión se debe poner en contacto con una célula T de memoria específica de virus, en donde la proteína de unión comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura
10 representada por la fórmula:



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



- 15 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;

- 25 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;

- 30 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 conectores de aminoácidos;

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

en donde V_{H1} y V_{L1} forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28;

- 5 en donde V_{H2} y V_{L2} forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, en donde el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de
- 10 aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X₁ es E o Q, X₂ es A o L, y X₃ es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de
- 15 aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65); y

en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

69. La proteína de unión para el uso de la reivindicación 68, en donde la célula T de memoria específica de virus se debe poner en contacto con la proteína de unión
- 20 *in vitro* o *ex vivo*.

70. La proteína de unión para el uso de la reivindicación 68 o la reivindicación 69, en donde el contacto de la célula T de memoria específica de virus con la proteína de unión trispecífica causa activación y/o proliferación de células T de memoria específicas de virus.

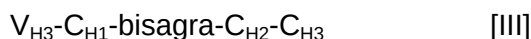
- 25 71. Una proteína de unión para su uso en el tratamiento de una infección viral crónica, en donde la proteína de unión se debe administrar a un paciente que lo necesite, en donde la proteína de unión comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:

30
$$V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L \quad [I]$$

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



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



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



en donde:

- 10 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;
15 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
20 C_{H1} y C_{H2} ; y
 L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son conectores de aminoácidos;
en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de
cadena ligera-cadena pesada cruzadas; y

25 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, en donde el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT
30 (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX₁NX₂X₃TY, en donde X₁ es E o Q, X₂ es A o L, y X₃ es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de
35 KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de

aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65); y

en donde V_{H3} y V_{L3} forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD38.

5 72. La proteína de unión para el uso de la reivindicación 71, en donde el paciente es un ser humano.

73. La proteína de unión para el uso de la reivindicación 71 o la reivindicación 72, en donde la proteína de unión se debe administrar al paciente en una formulación farmacéutica que comprende la proteína de unión y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 74. La proteína de unión para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en donde la administración de la proteína de unión da como resultado la activación y/o proliferación de células T de memoria específicas de virus en el paciente.

15 75. La proteína de unión para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 67-70 y 74, en donde las células T de memoria son células T de memoria CD8+ o CD4+.

76. La proteína de unión para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 67-70, 74, y 75, en donde las células T de memoria son células T de memoria central (T_{CM}) o células T de memoria efectora (T_{EM}).

20 77. La proteína de unión para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 68-76, en donde el virus es un virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la influenza, citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis B (VHB), papilomavirus 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).

25 78. La proteína de unión para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 65-77, 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.

30 79. El método o proteína de unión para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 51-78, en donde el dominio V_{H1} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSY (SEQ ID NO: 49), una

secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGNVNT (SEQ ID NO: 50), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de TRSHYGLDWNFDV (SEQ ID NO: 51), y el dominio V_{L1} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QNIYVW (SEQ ID NO: 52), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KAS (SEQ ID NO: 53), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQGQTYPY (SEQ ID NO: 54).

80. El método o proteína de unión para el uso de la reivindicación 79, en donde el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGN VNTNYAQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTRSHYGLDWNFDVW GKGT TVTVSS (SEQ ID NO: 91), y/o el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQGQTYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 92).

81. El método o proteína de unión para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 51-80, en donde la secuencia CDR-L1 del dominio V_{L2} comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en QSLVHQNAQTY (SEQ ID NO: 59), QSLVHENLQTY (SEQ ID NO: 60), QSLVHENLFTY (SEQ ID NO: 61), y QSLVHENLRTY (SEQ ID NO: 62).

82. El método o proteína de unión para el uso de la reivindicación 81, en donde el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQLEWVAQIKD KSNSYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPF DYWGQGT LTVTVSS (SEQ ID NO: 93) o QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWVRQAPGKQLEWVAQIKD KSNSYATYYASSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFD YWGQGT LTVTVSS (SEQ ID NO: 302), y/o el dominio V_{L2} comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQNAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKV SNRFGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIK (SEQ ID NO: 95), DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKV

SNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI
K (SEQ ID NO: 96),
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLFTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVS
NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIK
5 (SEQ ID NO: 97), y
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHENLRITYLSWYLQKPGQSPQSLIYKV
SNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEI
K (SEQ ID NO: 98).

83. El método o proteína de unión para el uso de una cualquiera de las
10 reivindicaciones 51-82, en donde:

(a) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la
secuencia de aminoácidos de GYTFTSYA (SEQ ID NO: 13), una secuencia CDR-H2
que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGQGGT (SEQ ID NO: 14), y una
secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de
15 ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 15), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia
CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSVSSYGQGF (SEQ ID
NO: 16), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de
GAS (SEQ ID NO: 17), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de
aminoácidos de QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 18);

20 (b) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la
secuencia de aminoácidos de GYTLTEFS (SEQ ID NO: 19), una secuencia CDR-H2
que comprende la secuencia de aminoácidos de FDPEDGET (SEQ ID NO: 20), y una
secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de TTGRFFDWF
(SEQ ID NO: 21), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende
25 la secuencia de aminoácidos de QSVISRF (SEQ ID NO: 22), una secuencia CDR-L2
que comprende la secuencia de aminoácidos de GAS (SEQ ID NO: 23), y una
secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQDSNLPIT
(SEQ ID NO: 24);

(c) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la
30 secuencia de aminoácidos de GYAFTTYL (SEQ ID NO: 25), una secuencia CDR-H2
que comprende la secuencia de aminoácidos de INPGSGST (SEQ ID NO: 26), y una
secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARYAYGY
(SEQ ID NO: 27), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende

la secuencia de aminoácidos de QNVGTA (SEQ ID NO: 28), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO: 29), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQYSTYPFT (SEQ ID NO: 30);

5 (d) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYSFTNYA (SEQ ID NO: 31), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de ISPYYGDT (SEQ ID NO: 32), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARRFEGFYYSMDY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia
10 CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO: 34), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 35), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SQSTHVPLT (SEQ ID NO: 36);

(e) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la
15 secuencia de aminoácidos de GFTFSSYG (SEQ ID NO: 37), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IWYDGSNK (SEQ ID NO: 38), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARDPGLRYFDGGMDV (SEQ ID NO: 39), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QGISSY (SEQ ID NO: 40),
20 una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AAS (SEQ ID NO: 41), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQLNSFPYT (SEQ ID NO: 42); o

(f) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFSSYG (SEQ ID NO: 43), una secuencia CDR-H2
25 que comprende la secuencia de aminoácidos de IWYDGSNK (SEQ ID NO: 44), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARMFRGAFDY (SEQ ID NO: 45), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QGIRND (SEQ ID NO: 46), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de AAS (SEQ ID NO: 47), y una
30 secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de LQDYIYYPT (SEQ ID NO: 48).

84. El método o proteína de unión para el uso de la reivindicación 83, en donde:

(a) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de

QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVKEAPGQRLEWIGYIYPG
 QGGTNYNQKFQGRATLTADTSASTAYMELSSLRSEDVAVYFCARTGGLRRAYFTY
 WGQGTLTVSS (SEQ ID NO: 79), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
 aminoácidos de

5 DIVLTQSPATLSLSPGERATISCRASQSVSSYGQGFMHWYQQKPGQPPRLLIYGA
 SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISPLEDFAVYYCQQNKEDPWTFGGGTKLEIK
 (SEQ ID NO: 80);

(b) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTEFSIHVWRQAPGQGLEWMGGFDPE
 10 DGETIYAQKFQGRVIMTEDTSTDYMEMNSLRSEDYIYCTTGRFFDWFVGQ
 TLTVSS (SEQ ID NO: 81), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
 aminoácidos de
 EIILTQSPAILSLSPGERATLSCRASQSVISRFLSWYQVKPGLAPRLLIYGA
 STRATGIPVRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDCAVYYCQQDSNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID
 15 NO: 82);

(c) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTTYLVEWIRQRPQGQGLEWMGVINPG
 SGSTNYAQKFQGRVTMTVDRSSTTAYMELSRLSDDTAVYYCARYAYGYWGQ
 20 TLTVSS (SEQ ID NO: 83), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
 aminoácidos de
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVGTAVAWYQQKPGKSPKQLIYSASNRY
 TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDLATYYCQQYSTYPFTFGQGTKLEIK (SEQ
 ID NO: 84);

(d) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de
 25 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTNYAVHWVRQAPGQGLEWMGVISP
 YYGDTTYAQKFQGRVTMTVDKSSSTAYMELSRLSDDTAVYYCARRFEGFYYSM
 DYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 85), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
 aminoácidos de

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRPSQSLVHSNGNTYLNWYQQRPGQSPKLLIYK
 30 VSKRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPLTFGGGTKVEI
 K (SEQ ID NO: 86);

(e) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de
 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMVWRQAPGKGLEWVAVIY

DGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYHCARDPGLRYFDGG
MDVWGQGTTTVTVSS (SEQ ID NO: 87), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia
de aminoácidos de

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIFAASTLHSG

5 VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSFPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID
NO: 88); o

(f) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIYW
DGSNKYYADSVKGRFTISGDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMFRGAFDYW
10 GQGTLLTVTVSS (SEQ ID NO: 89), y/o el dominio V_{L3} comprende la secuencia de
aminoácidos de

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFLTISGLQPEDSATYYCLQDYIYYPTFGQGTKVEIK (SEQ ID
NO: 90).

15 85. El método o proteína de unión para el uso de una cualquiera de las
reivindicaciones 51-82, en donde:

(a) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos
de SEQ ID NO: 156 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica
a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156; la segunda cadena polipeptídica
20 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157 o una secuencia de
aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
ID NO: 157; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos
de SEQ ID NO: 158 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica
a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158; y la cuarta cadena polipeptídica
25 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159 o una secuencia de
aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
ID NO: 159;

(b) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos
de SEQ ID NO: 160 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica
30 a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160; la segunda cadena polipeptídica
comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161 o una secuencia de
aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
ID NO: 161; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos

de SEQ ID NO: 162 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163;

(c) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167;

(d) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171;

(e) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica

a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175;

5 (f) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
10 ID NO: 177; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
15 ID NO: 179;

(g) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 181; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
20 ID NO: 182; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 183 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 183; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
25 ID NO: 184; o

(h) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 185 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 185; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ
30 ID NO: 186; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 187 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 187; y la cuarta cadena polipeptídica

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188.

5 86. Un sistema vector que comprende uno o más vectores que codifican una primera, segunda, tercera, y cuarta cadenas polipeptídicas de una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27.

10 87. El sistema vector de la reivindicación 86, en donde el sistema vector comprende un primer vector que codifica la primera cadena polipeptídica de la proteína de unión, un segundo vector que codifica la segunda cadena polipeptídica de la proteína de unión, un tercer vector que codifica la tercera cadena polipeptídica de la proteína de unión, y un cuarto vector que codifica la cuarta cadena polipeptídica de la proteína de unión.

88. Un kit de polinucleótidos, que comprende:

15 (a) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 189, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 190, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 191, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 192;

20 (b) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 193, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 194, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 195, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 196;

25 (c) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 197, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 198, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 199, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 200;

30 (d) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 201, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 202, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 203, y un cuarto polinucleótido que

comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 204;

(e) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 205, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 206, un tercer polinucleótido que comprende la
5 secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 207, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 208;

(f) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 209, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 210, un tercer polinucleótido que comprende la
10 secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 211, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 212;

(g) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 213, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 214, un tercer polinucleótido que comprende la
15 secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 215, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 216;

(h) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 217, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 218, un tercer polinucleótido que comprende la
20 secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 219, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 220;

(i) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 221, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 222, un tercer polinucleótido que comprende la
25 secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 223, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 224;

(j) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 225, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 226, un tercer polinucleótido que comprende la
30 secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 227, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 228;

(k) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de

SEQ ID NO: 229, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 230, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 231, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 232;

5 (l) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 233, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 234, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 235, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 236;

10 (m) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 237, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 238, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 239, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 240;

15 (n) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 241, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 242, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 243, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 244;

20 (o) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 245, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 246, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 247, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 248;

25 (p) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 249, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 250, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 251, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 252;

30 (q) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 253, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 254, un tercer polinucleótido que comprende la

secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 255, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 256;

5 (r) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 257, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 258, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 259, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 260;

10 (s) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 261, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 262, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 263, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 264;

15 (t) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 265, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 266, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 267, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 268;

20 (u) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 269, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 270, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 271, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 272; o

25 (v) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 273, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 274, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 275, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 276.

89. El kit de la reivindicación 88, en donde el primer, segundo, tercer, y cuarto polinucleótidos están presentes en uno o más vectores de expresión.