

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión trispecífica que comprende tres sitios de unión a antígeno que se unen cada uno a una proteína diana, en donde uno de los tres sitios de unión a antígeno reacciona de manera cruzada con un dominio extracelular de un polipéptido CD38 humano y un dominio extracelular de un polipéptido CD38 de mono cinomolgo; 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:



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



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



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



en donde:

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

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

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

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

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

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

C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina;

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

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

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

bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y C_{H2} ; y

L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son conectores aminoacídicos que tienen independientemente 0 o al menos 1 aminoácido de longitud;

en donde el polipéptido de formula I y el polipéptido de formula II forman un par de entrecruzamiento de cadena pesada-cadena ligera, y

en donde:

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

(b) el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GYTFTSFN (SEQ ID NO: 31), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IYPGNGGT (SEQ ID NO: 32), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO: 33), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos

ESVDSYGNGF (SEQ ID NO: 34), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos LAS (SEQ ID NO: 35), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36);

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

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

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

(f) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la

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

(g) el dominio V_{H1} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYG (SEQ ID NO:41), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IWYDGSNK (SEQ ID NO:42), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARMFRGAFDY (SEQ ID NO:43), y el dominio V_{L1} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos QGIRND (SEQ ID NO:44), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos AAS (SEQ ID NO:45), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos LQDYIYYPT (SEQ ID NO:46);

(h) el dominio V_{H2} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYG (SEQ ID NO:41), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IWYDGSNK (SEQ ID NO:42), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARMFRGAFDY (SEQ ID NO:43), y el dominio V_{L2} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos QGIRND (SEQ ID NO:44), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos AAS (SEQ ID NO:45), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos LQDYIYYPT (SEQ ID NO:46); o

(i) el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYG (SEQ ID NO:41), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IWYDGSNK (SEQ ID NO:42), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARMFRGAFDY (SEQ ID NO:43), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que

comprende la secuencia de aminoácidos QGIRND (SEQ ID NO:44), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos AAS (SEQ ID NO:45), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos LQDYIYYPT (SEQ ID NO:46).

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

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

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

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

LAS (SEQ ID NO: 35), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQNKEDPWT (SEQ ID NO: 36);

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

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

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

3. La proteína de unión de la reivindicación 2, en donde

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

(b) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;

(c) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;

(d) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;

(e) el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

4. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos GFTFSSYG (SEQ ID NO: 41), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos IWYDGSNK (SEQ ID NO: 42), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARMFRGAFDY (SEQ ID NO: 43), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos QGIRND (SEQ ID NO: 44), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos AAS (SEQ ID NO: 45), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos LQDYIYYPT (SEQ ID NO: 46).

5. La proteína de unión de la reivindicación 4, en donde el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

6. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde

(a) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, y el

dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;

(b) el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, y el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;

(c) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, y el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;

(d) el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, y el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;

(e) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84, y el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85;

(f) el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84, y el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85;

(g) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84, y el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85; o

(h) el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84, y el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85.

7. La proteína de unión de la reivindicación 6, en donde

(a) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; o

(b) el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

8. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde (a) L_1 , L_2 , L_3 y L_4 tienen cada uno independientemente 0 aminoácidos de longitud o comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 55), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 57), GQPKAAP (SEQ ID NO: 58), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 59); o (b) L_1 , L_2 , L_3 y L_4 comprenden cada uno independientemente una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 55), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 57), GQPKAAP (SEQ ID NO: 58), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 59).

9. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde (a) L_1 comprende la secuencia GQPKAAP (SEQ ID NO: 58), L_2 comprende la secuencia TKGPS (SEQ ID NO: 57), L_3 comprende la secuencia S, y L_4 comprende la secuencia RT;

(b) L_1 comprende la secuencia GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 55), L_2 comprende la secuencia GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 55), L_3 tiene 0 aminoácidos de longitud, y L_4 tiene 0 aminoácidos de longitud;

(c) L_1 comprende la secuencia GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 59), L_2

comprende la secuencia GSGSGSGSGG (SEQ ID NO: 59), L_3 tiene 0 aminoácidos de longitud, y L_4 tiene 0 aminoácidos de longitud; o

(d) L_1 comprende la secuencia GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56), L_2 tiene 0 aminoácidos de longitud, L_3 comprende la secuencia GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56), y L_4 tiene 0 aminoácidos de longitud.

10. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 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 posiciones que corresponden a las posiciones 234 y 235 de IgG4 humana de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son F234A y L235A.

11. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 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 posiciones que corresponden a las posiciones 233-236 de IgG4 humana de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son E233P, F234V, L235A, y una delección en 236.

12. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, 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 posiciones que corresponden a las posiciones 228 y 409 de IgG4 humana de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P y R409K.

13. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 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 posiciones que corresponden a las posiciones 234, 235, y 329 de IgG1 humana de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son L234A, L235A, y P329A.

14. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 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 posiciones que corresponden a las posiciones 298, 299, y 300 de IgG1 humana de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son S298N, T299A, y Y300S.

15. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el dominio bisagra-C_{H2}-C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en posiciones que corresponden a las posiciones 349, 366, 368, y 407 de IgG1 o IgG4 humanas de acuerdo con el Índice UE, 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 posiciones que corresponden a las posiciones 354 y 366 de IgG1 o IgG4 humanas de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W.

16. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el dominio bisagra-C_{H2}-C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en posiciones que corresponden a las posiciones 354 y 366 de IgG1 o IgG4 humanas de acuerdo con el Índice UE, 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 posiciones que corresponden a las posiciones 349, 366, 368, y 407 de IgG1 o IgG4 humanas de acuerdo con el Índice UE, en donde las sustituciones

de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, y Y407V.

17. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63.

18. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63.

19. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63.

20. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69.

21. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la primera cadena

polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69.

22. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69.

23. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la proteína de unión comprende un sitio de unión a antígeno que se une al dominio extracelular de un polipéptido humano CD38 y dos sitios de unión a antígeno que se unen cada uno a un polipéptido de superficie de células T.

24. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la proteína de unión comprende un sitio de unión a antígeno que se une al dominio extracelular de un polipéptido humano CD38, un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido humano CD28, y un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido humano CD3.

25. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde V_{H1} y V_{L1} forman un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido humano CD28, V_{H2} y V_{L2} forman un sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido humano CD3, y V_{H3} y V_{L3} forman un sitio de unión a antígeno que se une al dominio extracelular de un polipéptido humano CD38.

26. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L1}

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, y el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54.

27. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio V_{H3} comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSYA (SEQ ID NO:37), una secuencia de CDR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos de IYPGQGGT (SEQ ID NO:38), y una secuencia CDR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos de ARTGGLRRAYFTY (SEQ ID NO:33), y el dominio V_{L3} comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSVSSYGQGF (SEQ ID NO:39), una secuencia CDR-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos de GAS (SEQ ID NO:40), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQNKEDPWT (SEQ ID NO:36).

28. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

29. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio V_{H1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49, el dominio V_{L1} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, el dominio V_{H2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, el dominio V_{L2} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, el dominio V_{H3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y el dominio V_{L3} comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

30. Un kit de polinucleótidos que comprende cuatro polinucleótidos para producir una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, que comprende:

(a) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO:

73, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 72, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 74, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 75;

(b) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 73, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 76, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 77, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 75;

(c) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 73, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 78, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 79, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 75;

(d) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 73, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 72, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 80, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 81;

(e) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 73, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 76, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 82, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 81; o

(f) un primer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 73, un segundo polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 78, un tercer polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 83, y un cuarto polinucleótido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 81.

31. Un polinucleótido que codifica la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29.

32. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 31.

33. Una célula huésped que comprende el kit de polinucleótidos de la reivindicación 30, el polinucleótido de la reivindicación 31, o el vector de la

reivindicación 32.

34. Un método para producir una proteína de unión, comprendiendo el método cultivar la célula huésped de la reivindicación 33 de manera que se produzca la proteína de unión.

35. El método de la reivindicación 34, que comprende adicionalmente recuperar la proteína de unión de la célula huésped.

36. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29 y un portador farmacéuticamente aceptable.