

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que SANOFI presentó petición de divisional bajo el número de solicitud NC2022/0014389, correspondiente a la solicitud internacional PCT/US2018/055084 del 9 de octubre de 2018 titulada “ANTICUERPOS ANTI-CD38 Y MÉTODOS DE USO”, la cual fue admitida a trámite asignándole el N° NC2022/0015025, donde la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud parental N° NC2020/0004454, la cual se beneficia de la fecha de presentación 9 de octubre de 2018 y de la fecha de prioridad invocada 10 de octubre de 2017 en ella.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 897 el 10 de julio de 2020, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A, la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció que no desvirtúa la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A

Señala el Opositor que: *“La solicitud colombiana en trámite NC2020/0004454 en la cual la proporciona proteínas de unión que se unen polipéptidos CD38, humanos y de mono cinomolgo, así como métodos para preparar proteínas de unión que se unen a polipéptidos CD38 y usos de tales proteínas de unión, no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal como puede determinarse al valorar los siguientes argumentos:*

3.1. Las reivindicaciones se encuentran definidas mediante resultados a alcanzar

Las definiciones incluidas en las reivindicaciones obedecen a resultados a alcanzar de los componentes, por ejemplo la constante de disociación KD mediante la cual se encuentra definida la reivindicación 21.

3.2. Las secuencias reivindicadas son insuficientes para definir la proteína de unión

Las únicas definiciones incluidas en las reivindicaciones obedecen a las secuencias CDRs de cadena pesada (por ejemplo las SEQ ID NO. 31, y SEQ ID NO. 37) y secuencias CDRs de cadena ligera (por ejemplo las SEQ ID NO. 32 y SEQ ID NO. 38) pero no definen específicamente la estructura completa del anticuerpo ni la proporción de este en la composición. De esta forma, las reivindicaciones caen dentro del campo de la especulación y no pueden ser consideradas claras y concisas mediante una definición técnica, sino mediante un concepto teórico y general.

3.4. Los anticuerpos reivindicados no se encuentran definidos técnicamente

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

Se reclaman proteínas de unión mediante sus características funcionales de unión o mediante la posibilidad de enlace a su receptor o diana terapéutica, sin definir las características técnicas estructurales que lo conforman. Las reivindicaciones caen dentro del campo de la especulación y no pueden ser consideradas claras y concisas mediante una definición técnica, sino mediante parámetros y variables del estado según se requiera a una condición final.

Adicionalmente, se observa que la reivindicación 43 se encuentra definida únicamente mediante características funcionales, como lo son la capacidad de unión a CD38,

Por lo tanto, la solicitud no cumple con el Artículo 30 que reza: “Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”.

3.5. La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención

Las reivindicaciones comprenden en general diferentes grupos inventivos ya que reivindican proteínas de unión mono específicas, que se unen a CD38, biespecíficas o triespecíficas, sin que entre ellas se establezca una característica común en cuanto a la estructura, ya que las secuencias evidentemente serán diferentes, así como su

configuración espacial, o en cuanto a su función, ya que la unión a 1 o 2 o 3 antígenos, modifica su actividad y su función por definición.

Por lo que la solicitud además incumple con el requisito de unidad de invención tal como lo determina el Art. 25 de la D. 486:

3.6. La solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad

3.6.1. La materia revelada por el documento WO2012/092612 anticipaba las proteínas de unión reivindicadas en la presente solicitud

El documento WO2012/092612 se refiere a métodos y reactivos como proteínas de unión a CD38, así como métodos para el tratamiento de enfermedades asociadas a CD38 y detección de estas usando agentes de unión específicos a CD38 incluyendo anticuerpos específicos para CD38.

Si bien las reivindicaciones incluyen secuencias específicas, dichas secuencias no comprenden un criterio común inventivo, más allá que el de ser anticuerpos anti-CD38, por lo que la característica común a todos los anticuerpos reivindicados es que se unen a CD38, sin importar su secuencia.

En este sentido, se observa por ejemplo la reivindicación independiente 43, la cual no caracteriza el anticuerpo anti-CD38 mediante secuencias sino mediante su capacidad de tener tres sitios de unión que reaccionen de forma cruzada con un dominio extracelular de CD38 humano y un dominio extracelular de CD38 de mono cinomologo, lo cual es también tenido en cuenta en el documento WO2012/092612 en los ejemplos [sic] (...)”

Sostiene el Opositor que: “La solicitud es silenciosa en cuanto a el efecto específico ligado a las secuencias y por lo tanto el técnico medio versado en la materia sería capaz de reemplazar cualquier secuencia de sitios de unión a CD38 por las empleadas en la solicitud, lo cual era conocido en el momento de la presentación.

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

Por lo tanto la provisión de tales anticuerpos anti-CD38 ya eran conocidos a partir de lo divulgado por el documento WO2012/092612

3.6.2. El estado de la técnica WO2017/074878 A1 anticipaba los anticuerpos multiespecíficos de formula VL2-L1-VL1-L2-CL, además la selección de antígenos específicos no cumple con el criterio de nivel inventivo.

El documento WO2017/074878 A1 describe proteínas de unión que comprenden cuatro cadenas de polipéptidos que forman tres sitios de unión al antígeno, incluyendo antígenos CD3, y CD28 (ver párrafo [0023]).

Los anticuerpos comprenden la forma VL2-L1-VL1-L2-CL (I), VH1-L3-VH2-L4-CH1 (II), VH3-CH1 y VL3-CL en donde VL1 es un dominio variable de cadena ligera de una primera inmunoglobulina, VL2 es un dominio variable de cadena ligera de una segunda inmunoglobulina, VL3 es un dominio variable de cadena ligera de una tercera inmunoglobulina, VH1 es un dominio variable de cadena pesada de una primera inmunoglobulina, VH2, es un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina, VH3 es un dominio variable de cadena pesada de una tercera

inmunoglobulina, CL es un dominio constante de cadena ligera de una inmunoglobulina, CH1 es un dominio constante de cadena pesada de una inmunoglobulina CH1 y L1, L2, L3 y L4 son enlazadores aminoácidos (Ver párrafo [0024]).

Los anticuerpos monoespecíficos, biespecíficos y triespecíficos divulgados por la anterioridad mencionada en combinación con el documento WO2012/092612 reaccionarían de manera cruzada con un dominio extracelular de un polipéptido CD38 humano y un dominio extracelular de un polipéptido CD38 de mono cinomologo, de forma obvia, ya que los anticuerpos de dicho documento ejercen este efecto de forma natural.

Por lo tanto, la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento WO2016/177802 en combinación con WO2012/092612. [sic]"

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

En respuesta a la Oposición presentada el solicitante: "(...) presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 92 reivindicaciones en el cual, se han modificado las reivindicaciones 43 y 74 delimitando su alcance. Las modificaciones realizadas a dichas reivindicaciones se encuentran soportadas en la descripción de la presente solicitud tal como fue originalmente presentada y en particular en los siguientes párrafos de la solicitud PCT [0011]-[0013], [0135]-[0136], [0145], [0167]-[0171], y [0199]; así como en las reivindicaciones originales 1 y 16.

De otro lado, se pone de presente que contrario a las afirmaciones de la parte opositora, las reivindicaciones de la presente solicitud se encuentran debidamente caracterizadas por cuanto recitan características técnicas estructurales de las proteínas de unión objeto de protección y si bien, en las reivindicaciones se incluyen parámetros, vale la pena resaltar que los mismos son aceptados conforme a los lineamientos de la Guía de Examen de Patentabilidad de su Despacho siempre y cuando se encuentren acompañados de dichas características estructurales. Por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

De otro lado, se aclara que se incluyen secuencias específicas para la materia objeto de protección y en consecuencia, el alcance se encuentra debidamente limitado para una persona versada en la materia.

2. Con respecto a la Claridad

La materia de invención recitada en el nuevo pliego reivindicatorio es clara y concisa debido a que las reivindicaciones proporcionan las características estructurales de la materia objeto de protección y las mismas son claras para una persona versada en la materia; en particular, las reivindicaciones recitan secuencias CDR.

3. Con respecto a la Unidad de Invención

Se pone de presente que la parte opositora no diferenció claramente los diferentes grupos inventivos que soporten la falta de unidad de invención de la presente solicitud de patente. En todo caso, vale la pena resaltar que los CDR recitados en las reivindicaciones 1 y 16 también están presentes en las reivindicaciones 43 y 74 modificadas y, por tanto, las reivindicaciones comparten estas características estructurales comunes.

4. Con respecto a la Novedad y Nivel Inventivo

De acuerdo con la parte opositora, los anticuerpos anti-CD38 reivindicados son enseñados en el documento WO2012 / 092612. A este respecto, mi representada desea poner de presente que no comparte la opinión del Examinador por cuanto se ha delimitado el alcance de las reivindicaciones en el nuevo pliego reivindicatorio especificando secuencias de CDR y el documento citado no enseña o sugiere anticuerpos anti-CD38 con estas secuencias. Además, el documento WO2012 / 092612 no proporciona ninguna enseñanza o sugerencia de que los anticuerpos que comprenden estas CDR poseerían las propiedades ventajosas demostradas en la presente solicitud, como la reactividad cruzada con polipéptidos CD38 humanos y de cinomolgo (y células que expresan dichos polipéptidos) con alto -afinidad de unión, unión a las isoformas A y E de CD38 humana, e inducción de apoptosis en células que expresan CD38.

Así entonces, es claro que el documento citado no afecta la novedad o nivel inventivo de la materia de invención recitada en el nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente toda vez que dicho documento no revela los conjuntos de secuencias de CDR enumeradas para los anticuerpos anti-CD38 y proteínas de unión reivindicados. [sic] (...)"

Respuesta de la Oficina

En respuesta a la oposición presentada esta Oficina consideró que: la solicitud divisional NC2022/0015025 que tiene como objeto una proteína de unión trispecífica con un sitio de unión a antígeno que reacciona con los polipéptidos CD38 humano y de mono cinomolgo caracterizado mediante secuencias para sus seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's); fallaba en caracterizar en la reivindicación independiente tanto funcional, como estructuralmente, los dos sitios de unión adicionales a los cuales se une la molécula trispecífica de acuerdo a como se presenta en el capítulo descriptivo que comprenden, además del sitio de unión a CD38, dos sitios de unión adicionales para los antígenos CD3 y CD28 definidos por regiones determinantes de complementariedad con secuencias específicas, por lo que, concordó con el opositor en que dichas reivindicaciones no cumplían con lo

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

dispuesto en el artículo 30 de la Decisión 486 y, por tanto, presentaban falta de claridad, concisión y sustento tal y como se detalló en el oficio 650.

Ante dichas observaciones, el solicitante responde con el capítulo reivindicatorio del 25 de mayo de 2023 y, manifiesta que, la nueva reivindicación 1 es suficientemente clara porque contiene todas las características necesarias para describir las proteínas de unión triespecíficas y/o trivalentes recitadas y distinguirlas de cualquier proteína de unión anterior.

En consideración a dicha argumentación esta oficina le asiste la razón al solicitante porque, la reivindicación caracteriza apropiadamente el dominio de unión a CD38 de la molécula triespecífica y el formato de la proteína triespecífica que lo contiene y, a partir de estas características técnicas esenciales fue posible realizar la búsqueda del estado del arte, luego de la cual no se encontró ninguna anterioridad relevante y, además, mediante esta información es posible reproducir la invención dentro del concepto inventivo al que tiene derecho la solicitud; en consecuencia, se dan por superados los requisitos de claridad, concisión, sustento y suficiencia de la descripción de acuerdo con lo expuesto en los artículos 28 y 30 de la Decisión 486.

En lo que respecta a la falta de unidad de invención argumentada por el Opositor, esta Oficina considera que no es procedente dicha objeción puesto que, la solicitud se refiere a proteínas monoespecíficas y triespecíficas cuya base estructural comprende un dominio de unión a CD38 definido mediante regiones determinantes de complementariedad de unión al antígeno (CDR's) que son nuevas e inventivas y, por ende, los diferentes productos y procesos reivindicados abarcan un único concepto común.

Con relación a la falta de novedad y nivel inventivo argumentada por el Opositor y sustentada en las siguientes anterioridades:

El documento WO2012/092612 que enseña anticuerpos aislados que se unen a CD38 humano y a CD38 de mono cynomologo y composiciones farmacéuticas que los comprenden (Pág. 1, Resumen).

El documento WO2017/074878 que divulga proteínas triespecíficas o trivalentes que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión al antígeno que se unen específicamente a una o más proteínas blanco en donde, las proteínas de unión comprenden un sitio de unión a un polipéptido CD28, un sitio de unión a CD8 y un sitio de unión a una proteína blanco tumoral (Pág. 1, Resumen).

Se le asiste la razón al solicitante en que el documento WO2012/092612 a pesar de ser un documento dentro del campo técnico de la presente solicitud, no divulga los anticuerpos triespecíficos anti-CD38 caracterizados por el mismo conjunto de seis CDR's objeto de la actual solicitud, ni tampoco, sugiere los efectos técnicos asociados a los mismos, por lo que, dicha anterioridad no se considera pertinente para afectar la novedad o el nivel inventivo de la materia contenida en la solicitud.

En lo que respecta al documento WO2017/074878 esta Oficina considera que, esta anterioridad no se encuentra dentro del campo técnico de la presente solicitud, puesto que, se refiere a anticuerpos triespecíficos que presentan un dominio de unión específico para CD28, un dominio de unión específico para CD8 y un dominio de unión que se une a un antígeno tumoral, mientras que, los anticuerpos triespecíficos divulgados en la presente solicitud comprenden como concepto inventivo central un dominio de unión a CD38 con secuencias particulares para sus seis CDR's; por tal razón, dicho documento no puede ser considerado dentro del análisis de la presente

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

solicitud y, en consecuencia, no es pertinente para afectar la novedad o el nivel inventivo de la misma.

En conclusión, revisando los argumentos y anterioridades citadas por el opositor se encuentra que los mismos no son procedentes en lo relativo al actual capítulo reivindicatorio presentado el 25 de mayo de 2023 y no desvirtúan los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 650 de 18 de enero de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0015025 el 25 de mayo de 2023 respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 36 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 36 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0015025 el 25 de mayo de 2023, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a una proteína de unión triespecífica de cuatro cadenas polipeptídicas 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, que difiere del estado de la técnica más cercano, US20120076782 en las secuencias específicas de las regiones determinantes de complementariedad de unión al antígeno (CDR's) del sitio de unión a CD38.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia que: (i) las proteínas de unión triespecíficas son capaces de unirse a CD38 con independencia de si los dominios de unión al antígeno CD3 y/o CD28 también se unían a su antígeno cognado (Fig. 3A) y, pueden además, unirse a las tres dianas (CD38, CD28 y CD3) simultáneamente en cualquier orden sin alterar la cinética de unión o afinidad de unión a CD38 (Pág. 218, Tabla M2 y Fig. 4); además, los tres dominios de unión a CD38 evaluados tuvieron prácticamente la misma afinidad de unión en el formato triespecífico que en el formato monoespecífico (Fig. 5) demostrando que, los dominios de unión anti-CD38, anti-CD28, y anti-CD3 son compatibles para su uso con el formato de proteína de unión triespecífica; (ii) la proteína de unión triespecífica CD38 x CD28 x CD3 es capaz de unirse a los polipéptidos CD38 de humano o de mono cinomolgo en contraste con el anticuerpo anti-CD38 mAb7 que no se une al polipéptido de mono cinomolgo (Figs. 6A-D) y, su afinidad de unión a CD38 humano está en el mismo intervalo que el de la unión a CD38 recombinante (Pág. 223, Tabla M5); (iii) las proteínas de unión triespecíficas optimizadas en las regiones Fc presentaban mejores actividades de destrucción *in vitro* contra la línea celular de mieloma múltiple RPMI-8226 y contra las

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

líneas celulares NCI-H929, KMS-26 y KMS-11 (Figs. 8A-8F); (iv) las proteínas triespecíficas con regiones Fc optimizadas mostraron un nivel similar de activación *in vitro* de linfocitos T CD4 y CD8 (Págs. 231 a 233, Tabla N, O, P, Q, Q2 y Q3); (v) el anticuerpo triespecífico presenta una actividad anti-tumoral *in vivo* superior a la del anticuerpo biespecífico control CD38xCD3 de referencia en un modelo de ratón NSG injertado con células madre hematopoyéticas CD34+ humanas en el que se había implantado la línea celular humana de MM RPMI-8226 y en el modelo de ratón NSG humanizado con células PMBC al que se le ha implantado la línea celular humana MM RPMI-8226 (Figs. 12 A-C y Figs. 13A-E).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 36 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2022/0015025 el 25 de mayo de 2023, solicitó la modificación del título a: "PROTEÍNAS DE UNIÓN TRIESPECÍFICA QUE COMPRENDEN UN PRIMER SITIO DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE SE UNE A CD38 HUMANO, UN SEGUNDO SITIO DE UNIÓN A ANTÍGENO Y UN TERCER SITIO DE UNIÓN A ANTÍGENO", la cual no se acepta porque es redundante y contiene errores tipográficos. Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: "PROTEÍNAS DE UNIÓN TRIESPECÍFICAS QUE COMPRENDEN UN SITIO DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE SE UNE A CD38".

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

"PROTEÍNAS DE UNIÓN TRIESPECÍFICAS QUE COMPRENDEN UN SITIO DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE SE UNE A CD38"

Clasificación IPC: C07K 16/28, C07K 16/00, A61P 35/00, A61K 39/00.

Reivindicaciones: 1 a 36 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0015025 el 25 de mayo de 2023, de acuerdo con el Anexo No. 1.

Titular: SANOFI.

Dirección: 46 AVENUE DE LA GRANDE ARMÉE, 75017 PARIS, FRANCIA.

Inventores: Lan WU, Ling XU, Edward SEUNG, Ronnie WEI, Gary NABEL, Zhi-Yong YANG, Tarik DABDOUBI, Béatrice CAMERON, Cendrine LEMOINE y Catherine PRADES.

Prioridades N°: 10/10/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/570,655
11/10/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/570,660
24/05/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/676,221

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

3/08/2018, EP, 18187186.4

Solicitud internacional N°: PCT/US2018/055084 **Fecha:** 9 de octubre de 2018.

Vigente desde: 9 de octubre de 2018

Hasta: 9 de octubre de 2038.

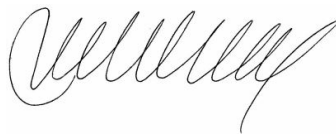
ARTÍCULO 3: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 4: Notificar el contenido de la presente resolución a SANOFI, y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 de julio de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.07.31
23:01:14 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

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:

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

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

$$V_{H1}-L3-V_{H2}-L4-C_{H1}-\text{bisagra}-C_{H2}-C_{H3} \quad [II]$$

y 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:

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

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

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

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

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

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

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

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 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); 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;

o
(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

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

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 GGS GSSGSGG (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 GGS GSSGSGG (SEQ ID NO: 59).

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

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 GSGSGSGSGG (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

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

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

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

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

Resolución N° 44133

Ref. Expediente N° NC2022/0015025

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.