

REIVINDICACIONES

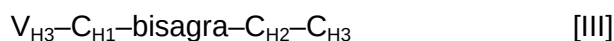
1. Una proteína de unión trispecífica o trivalente que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen específicamente a una, dos o tres proteínas diana, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula:



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 ligadores de aminoácidos;

en donde el polipéptido de la fórmula I y el polipéptido de la fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzada; en donde V_{H1} y V_{L1} forman un par de unión y un primer sitio de unión de antígeno, y V_{H2} y V_{L2} forman un par de unión y un segundo sitio de unión de antígeno; y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un par de unión y un tercer sitio de unión al antígeno.

2. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde (a) L₁, L₂, L₃ y L₄ cada uno de forma independiente comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104), GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), DKTHT (SEQ ID NO: 525), y GGS GSSGSGG (SEQ ID NO: 148); o (b) L₁, L₂, L₃ y L₄ comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104), GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), DKTHT (SEQ ID NO: 525), y GGS GSSGSGG (SEQ ID NO: 148).

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

(a) L₁ comprende la secuencia GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), L₂ comprende la secuencia TKGPS (SEQ ID NO: 106), L₃ comprende la secuencia S y L₄ comprende la secuencia RT;

(b) L₁ comprende la secuencia GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104), L₂ comprende la secuencia GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 104), L₃ tiene 0 aminoácidos de longitud y L₄ tiene 0 aminoácidos de longitud;

(c) L₁ comprende la secuencia GGS GSSGSGG (SEQ ID NO: 148), L₂ comprende la secuencia GGS GSSGSGG (SEQ ID NO: 148), L₃ tiene 0 aminoácidos de longitud y L₄ tiene 0 aminoácidos de longitud; o

(d) L₁ comprende la secuencia GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 105), L₂ tiene 0 aminoácidos de longitud, L₃ comprende la secuencia GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 105) y L₄ tiene 0 aminoácidos de longitud.

4. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la proteína de unión es trispecífica y capaz de unirse específicamente a tres diferentes dianas de antígenos.

5. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1–4, en donde la proteína de unión se une específicamente a tres proteínas diana que corresponden a dos proteínas diana en células T y a una proteína diana tumoral.

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

(a) V_{L1}, V_{L2} y V_{L3} comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia de dominio variable como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165 y 167; o

(b) V_{L1} , V_{L2} y V_{L3} comprenden cada uno, de modo independiente, regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 43–59, 123–125, 138–140 y 149; y

en donde:

(a) V_{H1} , V_{H2} y V_{H3} comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia de dominio variable como se establece en cualquiera de SEQ ID NOs: 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164 y 166; o

(b) V_{H1} , V_{H2} y V_{H3} comprenden cada uno, de modo independiente, regiones determinantes de complementariedad que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NOs: 25–42, 120–122, y 126–128.

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

(a) V_{H1} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27; y V_{L3} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:43, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:45;

(b) V_{H1} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR–L1 que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:43, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:45;

(c) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:39; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:55, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:56 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:57;

(d) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR-H2 que comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:37, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:38 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:39; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:55, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:56 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:57;

(e) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:58, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:59;

(f) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:40, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:41 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:58, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:44 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:59;

(g) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138, una CDR-

L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140;

(h) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140;

(i) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121 y una CDR-H3 que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125; o

(j) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125.

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

(a) V_{L1} , V_{L2} y V_{L3} comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia de dominio variable establecida en cualquiera de las SEQ ID NOS: 169, 171 y 173; o

(b) V_{L1} , V_{L2} y V_{L3} comprenden cada uno, de modo independiente, regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 141–147, 178 y 179; y

en donde:

(a) V_{H1} , V_{H2} y V_{H3} comprenden cada uno, de modo independiente, una secuencia de dominio variable establecida en cualquiera de las SEQ ID NOS: 168, 170 y 172; o

- (b) V_{H1} , V_{H2} y V_{H3} comprenden cada uno, de modo independiente, regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 129-137.

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

(a) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142;

(b) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H3} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; y V_{L3} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142;

(c) V_{H1} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L1} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H2} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; V_{L2} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; V_{H3} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; y V_{L3} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:146: y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147;

(d) V_{H1} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR–H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; V_{L1} comprende una CDR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y una CDR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; V_{H2} comprende una CDR–H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR–H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR–H3 que

(e) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144;

(f) V_{H1} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; V_{H2} comprende una CDR-H1 que

aminoácidos de SEQ ID NO: 134; V_{L1} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; V_{H2} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; V_{L2} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147; V_{H3} comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134; y V_{L3} comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144.

10. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, y 8, en donde el dominio 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 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; y en donde el dominio 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 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A e Y407V.

11. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, y 8, en donde el dominio 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 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A e Y407V; y en donde el dominio 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 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W.

12. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 8, 10, y 11, en donde los dominios C_{H3} de la segunda y la tercera cadena polipeptídica comprenden sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 428 y 434 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son M428L y N434S.

13. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 8, y 10-12, en donde la segunda cadena polipeptídica también comprende una primera región Fc unida con C_{H1} , donde los dominios de la segunda y tercera cadenas polipeptídicas son dominios C_{H3} de IgG1 o IgG4 humana, y en donde sólo uno de los dominios de C_{H3} comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 435 y 436 de IgG1 o IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son H435R e Y436F.

14. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 8 y 10-13, en donde los dominios C_{H3} de la segunda y la tercera cadenas polipeptídicas son dominios C_{H3} de IgG4 humana y en donde los dominios $CH3$ comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 228 y 409 de IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S228P y R409K.

15. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 8 y 10-14, en donde los dominios C_{H3} de la segunda y la tercera cadena polipeptídica son dominios C_{H3} de IgG4 humana y en donde los dominios C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son F234A y L235A.

16. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 8 y 10-14, en donde los dominios C_{H3} de la segunda y la tercera cadena polipeptídica son dominios C_{H3} de IgG1 humana y en donde los dominios C_{H3} comprenden cada uno sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de IgG4 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son L234A y L235A.

17. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, y 10-16, en donde la proteína de unión comprende un sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD3 que comprende:

(a) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 153; o

(b) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 155.

18. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, y 10-17, en donde la proteína de unión comprende un sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD28 que comprende:

(a) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161; o

(b) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163.

19. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, y 10-18, en donde la proteína de unión comprende un sitio de unión a antígeno que se une específicamente a una proteína diana tumoral que comprende:

(a) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157;

(b) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159;

(c) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165;

(d) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 150 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 151; o

(e) un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167.

20. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, y 10-16, en donde la proteína de unión comprende un sitio de unión a antígeno que se une específicamente a TNFa humano que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169.

21. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 10-16, y 20, en donde la proteína de unión comprende sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL4 humana que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171.

22. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 10-16, 20, y 21, en donde la proteína de unión comprende un sitio de unión a antígeno que se une específicamente a IL13 humana que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173.

23. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde:

(a) el dominio C_L de la primera cadena polipeptídica es un dominio C_L kappa humano y el dominio C_L de la cuarta cadena polipeptídica es un dominio C_L lambda humano; o

(b) el dominio C_L de la primera cadena polipeptídica es un dominio C_L lambda humano y el dominio C_L de la cuarta cadena polipeptídica es un dominio C_L kappa humano.

24. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 8, y 10-22, en donde la primera cadena polipeptídica comprende un dominio C_L lambda; en donde el dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1

humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; en donde el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368, 407, 435 y 436 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R e Y436F; y en donde la cuarta cadena polipeptídica comprende un dominio C_L kappa.

25. La proteína de unión de la reivindicación 1 en donde:

(a) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2;

(b) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2;

(c) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;

(d) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;

(e) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;

(f) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia

(u) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115.

26. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1–25.

27. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 26.

28. Una línea celular aislada que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 26 o el vector de expresión de la reivindicación 27.

29. La línea celular aislada de la reivindicación 28, en donde la línea celular es una célula de mamífero o una célula de insecto.

30. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1–25 y un portador farmacéuticamente aceptable.

31. Un método de purificación de una proteína de unión producida por una célula huésped, que comprende:

(a) producir la proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 8, 10-12, y 14-22 en una célula huésped, en donde sólo uno del dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica y el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 435 y 436 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son H435R e Y436F;

(b) poner en contacto la proteína de unión producida en (a) con la proteína A unida a un medio de cromatografía; y

(c) eluir la proteína de unión de la proteína A unida al medio de cromatografía en condiciones apropiadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprenden ya sea 0 o 2 dominios C_{H3} que comprenden las sustituciones de aminoácidos son H435R e Y436F.

32. El método de la reivindicación 31, en el que el dominio C_L de la primera cadena polipeptídica es un dominio C_L kappa humano, y el dominio C_L de la cuarta cadena polipeptídica es un dominio C_L lambda humano; o el dominio C_L de la primera cadena polipeptídica es un dominio C_L lambda humano, y el dominio C_L de la cuarta cadena polipeptídica es un dominio C_L kappa humano, y el método comprende además:

(d) poner en contacto la proteína de unión eluida en (c) con un medio de afinidad de cadena ligera kappa;

(e) eluir la proteína de unión del medio de afinidad de cadena ligera kappa en condiciones apropiadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprende sólo dominios C_L lambda;

(f) poner en contacto la proteína de unión eluida en (e) con un medio de afinidad de cadena ligera lambda; y

(g) eluir la proteína de unión del medio de afinidad de cadena ligera lambda en condiciones apropiadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprende sólo dominios C_L kappa; o

(d) poner en contacto la proteína eluida en (c) con un medio de afinidad por cadena ligera lambda;

(e) eluir la proteína de unión del medio de afinidad por cadena ligera lambda en condiciones adecuadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprenden solo dominios C_L kappa;

(f) poner en contacto la proteína de unión eluida en (e) con un medio de afinidad por cadena ligera kappa; y

(g) eluir la proteína de unión del medio de afinidad por cadena ligera kappa en condiciones adecuadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprenden solo dominios C_L lambda.

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31-32, en donde la primera cadena polipeptídica comprende un dominio C_L kappa; en donde el dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; en donde el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368, 407,

435 y 436 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R e Y436F; y en donde la cuarta cadena polipeptídica comprende un dominio C_L kappa.