

REIVINDICAMOS:

1. Una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman dos sitios de unión al antígeno asociado a tumores (TAA), un sitio de unión al receptor de células T y un sitio de unión a la molécula coestimuladora de células T, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas tienen una estructura representada por la fórmula:

10



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

15



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

20



25

en donde el primer polipéptido y el tercer polipéptido forman el primero de los dos sitios de unión al TAA, y el segundo

polipéptido y el cuarto polipéptido forman el segundo de los dos sitios de unión al TAA, y en donde:

5 V_L es un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina y V_{H1} es un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina que juntos forman un dominio de unión a TAA que se une específicamente a un antígeno asociado a

10 un tumor;

C_L es un dominio constante de la cadena ligera de inmunoglobulina;

C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada $CH1$ de inmunoglobulina;

15 V_{HHa} es un dominio variable monocatenario que se une específicamente a un receptor de células T;

V_{HHb} es un dominio variable monocatenario que se une específicamente a la molécula

20 coestimuladora de células T;

Fc_a es dominios constantes de cadena pesada de la inmunoglobulina C_{H2a} y C_{H3a} ;

y

Fc_b es dominios constantes de cadena

25 pesada de inmunoglobulina C_{H2b} y C_{H3b} .

2. La proteína de unión de la reivindicación 1, que comprende además L_1 , un enlazador posicionado entre C_{H1} y V_{HHa} en la tercera cadena polipeptídica, y L_2 , un enlazador posicionado entre V_{HHa} y el Fc_a en la tercera
5 cadena polipeptídica, en donde L_1 y L_2 son cada uno independientemente un enlazador o están ausentes.

3. La proteína de unión de cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además L_3 , un enlazador posicionado entre C_{H1} y V_{HHb} en la
10 cuarta cadena polipeptídica, y L_4 , un enlazador posicionado entre V_{HHb} y Fc_b en la cuarta cadena polipeptídica, en donde L_3 y L_4 son cada uno independientemente un enlazador o están ausentes.

4. La proteína de unión de una cualquiera de
15 las reivindicaciones 1-3, que comprende además H_1 , una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre C_{H1} y V_{HHa} en la tercera cadena polipeptídica, y H_2 , una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre V_{HHa} y el Fc_a en la tercera cadena polipeptídica, en donde H_1 y H_2 son
20 cada uno independientemente una región bisagra de inmunoglobulina o están ausentes.

5. La proteína de unión de la reivindicación 4, en donde H_1 comprende la sec. con núm. de ident.: 53, la sec. con núm. de ident.: 54, la sec. con núm. de ident.:
25 90 o está ausente, y en donde H_2 comprende la sec. con núm.

de ident.: 53, la sec. con núm. de ident.: 55, la sec. con núm. de ident.: 90 o está ausente.

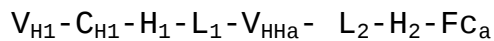
6. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además H_3 , una
5 región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre C_{H1} y V_{HHb} en la cuarta cadena polipeptídica, y H_4 , una región bisagra de inmunoglobulina posicionada entre V_{HHb} y el Fc_b en la cuarta cadena polipeptídica, en donde H_3 y H_4 son cada uno independientemente una región bisagra de
10 inmunoglobulina o están ausentes.

7. La proteína de unión de la reivindicación 6, en donde H_3 comprende la sec. con núm. de ident.: 53, DK (sec. con núm. de ident.: 54), la sec. con núm. de ident.: 90 o está ausente, y en donde H_4 comprende la sec. con núm.
15 de ident.: 53, la sec. con núm. de ident.: 55, la sec. con núm. de ident.: 91 o está ausente.

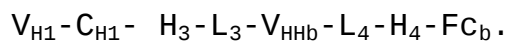
8. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas tienen una estructura representada
20 por la fórmula:



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



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



10 9. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde FC_a y/o FC_b es de un anticuerpo IgG.

10. La proteína de unión de la reivindicación 9, en donde el FC_a y/o el FC_b son de un anticuerpo IgG1.

15 11. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la proteína de unión activa las células T solo cuando se une a un antígeno asociado a tumores en uno o ambos de los sitios de unión al antígeno asociado a tumores.

20 12. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en donde L_1 , L_2 , L_3 , y/o L_4 comprenden una o más repeticiones de la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 37 y/o la sec. con núm. de ident.: 38.

25 13. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la V_{HHa} comprende una

CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) y una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 39, la sec. con núm. de ident.: 40 y la sec. con núm. de ident.: 41, respectivamente.

14. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la V_{HHa} comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) y una CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 62, la sec. con núm. de ident.: 40 y la sec. con núm. de ident.: 41, respectivamente.

15. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la V_{HHa} comprende la secuencia de aminoácidos al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 42-48, o una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 42-48.

16. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la V_{HHa} comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) y una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:

173, la sec. con núm. de ident.: 174, y la sec. con núm. de ident.: 175, respectivamente.

17. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o 16, en donde la V_{HHa} comprende
5 la secuencia de aminoácidos al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 172, o la sec. con núm. de ident.: 172.

10 18. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde la molécula coestimuladora de células T es CD8.

19. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la V_{HHb} comprende una
15 CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) y una CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 49, la sec. con núm. de ident.: 50 y la sec. con núm. de ident.: 51, respectivamente.

20 20. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la V_{HHb} comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos
25 99 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 52, o la sec. con núm. de ident.: 52.

21. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la V_{HHb} comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) y una CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que comprenden
5 las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 169, la sec. con núm. de ident.: 170 y la sec. con núm. de ident.: 171, respectivamente.

22. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde la V_{HHb} comprende una
10 secuencia de aminoácidos al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 168, o la sec. con núm. de ident.: 168.

15 23. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde C_{H3a} y C_{H3b} en cada uno de Fc_a y Fc_b comprenden modificaciones para facilitar la heterodimerización de Fc_a y Fc_b .

24. La proteína de unión de la reivindicación
20 23, en donde las modificaciones son sustituciones para generar un botón en uno de Fc_a y Fc_b y un ojal en el otro de Fc_a y Fc_b , en donde el botón es una sustitución por triptófano en la posición 366, y en donde el ojal es una sustitución de uno o más de los siguientes:

25 (i) una sustitución por valina en la posición
407;

(ii) una sustitución por serina en la posición 366; y

(iii) una sustitución por alanina en la posición 368

5 y en donde la numeración es de acuerdo con el índice Eu.

25. La proteína de unión de la reivindicación 24, en donde el Fc_a o el Fc_b que contiene el botón comprende además una cisteína en la posición 354 y/o el Fc_a o el Fc_b que contiene el ojal comprende una cisteína en la posición 349, y en donde la numeración es de acuerdo con el índice Eu.

26. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 en donde los dominios constantes de cadena pesada de la inmunoglobulina C_{H2a} y C_{H2b} comprenden cada uno las siguientes sustituciones: E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, y en donde la numeración es de acuerdo con el índice Eu.

27. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde el dominio constante de cadena pesada de la inmunoglobulina C_{H3a} o el dominio constante de cadena pesada de la inmunoglobulina C_{H3b} comprende una sustitución H435R e Y436F, y en donde la numeración es de acuerdo con el índice Eu.

28. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde Fc_a comprende la

secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 56
o la sec. con núm. de ident.: 57.

29. La proteína de unión de una cualquiera de
las reivindicaciones 1-28, en donde Fc_b comprende la
5 secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 58.

30. La proteína de unión de una cualquiera de
las reivindicaciones 1-29, en donde la tercera cadena
polipeptídica comprende cualquiera de la sec. con núm. de
ident.: 59 o la sec. con núm. de ident.: 60 y la cuarta
10 cadena polipeptídica comprende la sec. con núm. de ident.:
61.

31. La proteína de unión de una cualquiera de
las reivindicaciones 1-30, en donde la C_L de la primera
cadena polipeptídica y/o la C_L de la segunda cadena
15 polipeptídica comprende una región constante de cadena
ligera lambda ($CL\lambda$); y la proteína de unión comprende al
menos un par de carga lambda en donde el par de carga lambda
está entre la $CL\lambda$ de la primera cadena polipeptídica y una
 C_{H1} correspondiente que es la C_{H1} de la tercera cadena
20 polipeptídica, o el par de carga lambda está entre la $CL\lambda$
del segundo polipéptido y una C_{H1} correspondiente que es la
 C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica, y donde el par de
carga lambda se ubica en uno o más de los siguientes pares
de posiciones:

25 (i) la posición 117 en la $CL\lambda$ y la posición 141
en la C_{H1} correspondiente;

- (ii) la posición 117 en la CL λ y la posición 185 en la C_{H1} correspondiente;
- (iii) la posición 119 en la CL λ y la posición 128 en la C_{H1} correspondiente;
- 5 (iv) la posición 134 en la CL λ y la posición 128 en la C_{H1} correspondiente;
- (v) la posición 134 en la CL λ y la posición 145 en la C_{H1} correspondiente;
- (vi) la posición 134 en la CL λ y la posición 183 en la C_{H1} correspondiente;
- 10 (vii) la posición 136 en la CL λ y la posición 185 en la C_{H1} correspondiente;
- (viii) la posición 178 en la CL λ y la posición 173 en la C_{H1} correspondiente; y
- 15 (ix) la posición 117 en la CL λ y la posición 187 en la C_{H1} correspondiente;
- en donde el par de carga lambda comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina e histidina ubicado en una de las posiciones en el par de carga lambda y un residuo de aminoácido cargado negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, serina y treonina ubicado en la otra posición en el par de carga lambda; y
- 20
- 25

en donde la numeración es de acuerdo con el índice Eu.

32. La proteína de unión de la reivindicación 31, en donde el par de carga lambda se selecciona de la siguiente lista:

- (a) arginina en la posición 117 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente;
 - (b) arginina en la posición 117 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente;
 - (c) arginina en la posición 117 de la CL λ y serina en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente;
 - (d) arginina en la posición 117 de la CL λ y treonina en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente;
 - (e) lisina en la posición 117 de la CL λ y ácido aspártico en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente;
 - (f) lisina en la posición 117 de la CL λ y ácido glutámico en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente;
 - (g) lisina en la posición 117 de la CL λ y serina en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente;
- y

(h) lisina en la posición 117 de la $CL\lambda$ y treonina en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente.

33. La proteína de unión de cualquiera de la reivindicación 31 o la reivindicación 32, en donde la $CL\lambda$ de la primera cadena polipeptídica y/o la $CL\lambda$ de la segunda cadena polipeptídica cada una comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con las sec. con núms. de ident.: 98-99.

10 34. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde la C_L de la primera cadena polipeptídica y/o la C_L de la segunda cadena polipeptídica comprende una región constante de cadena ligera kappa (CL_K); y un par de carga kappa en donde el par de carga kappa está entre la CL_K de la primera cadena polipeptídica y una C_{H1} correspondiente que es la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica, o el par de carga kappa está entre la CL_K del segundo polipéptido y una C_{H1} correspondiente que es la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica; en donde el par de carga kappa se ubica en la posición 117 en la CL_K y en la posición 141 en la C_{H1} correspondiente y comprende un residuo de aminoácido cargado positivamente seleccionado de arginina, lisina, e histidina ubicado en una de las posiciones en el par de carga kappa, y un residuo de aminoácido cargado negativamente seleccionado de ácido aspártico, ácido

15
20
25

glutámico, serina y treonina ubicado en la otra posición en el par de carga kappa.

35. La proteína de unión de la reivindicación 34, en donde el residuo de aminoácido cargado negativamente en el par de carga kappa se ubica en la posición 133 de la CL_K , y el residuo de aminoácido cargado positivamente se ubica en la posición 183 de la C_{H1} correspondiente, opcionalmente en donde el residuo de aminoácido cargado negativamente en la posición 133 de la CL_K es un ácido glutámico, y opcionalmente en donde el residuo de aminoácido cargado positivamente en la posición 183 de la C_{H1} correspondiente es una lisina.

36. La proteína de unión de la reivindicación 34 o la reivindicación 35, en donde la CL_K de la primera cadena polipeptídica o la segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 100.

37. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 34-36 en donde la C_{H1} correspondiente en cada uno de los uno o más pares de carga lambda comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % a la sec. con núm. de ident.: 95-97, y/o la C_{H1} correspondiente en el par de carga kappa comprende una secuencia de aminoácidos que tiene

al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % a la sec. con núm. de ident.: 100.

38. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 31-37, en donde la CL λ comprende una
5 secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 105, y la C_{H1} correspondiente comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 104 o la sec. con núm. de ident.: 220.

39. La proteína de unión de una cualquiera de
10 las reivindicaciones 1-38, en donde:

(i) se forma un enlace disulfuro entre la C_L de la primera cadena polipeptídica y la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica entre un par de cisteínas diseñadas por ingeniería
15 genética en la C_L de la primera cadena polipeptídica y la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica, y se forma un enlace disulfuro entre la C_L de la segunda cadena polipeptídica y la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica entre un par de cisteínas nativas; o

(ii) se forma un enlace disulfuro entre la C_L de la segunda cadena polipeptídica y la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica entre un par de cisteínas diseñadas por ingeniería
25 genética en la C_L de la segunda cadena polipeptídica y la C_{H1} de la cuarta cadena

polipeptídica, y se forma un enlace disulfuro entre la C_L de la primera cadena polipeptídica y la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica entre un par de cisteínas nativas.

5 40. La proteína de unión de la reivindicación 39, en donde el par de cisteínas se diseñan por ingeniería genética en:

(i) la C_L de la primera cadena polipeptídica y la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica, en
10 donde la C_L de la primera cadena polipeptídica es una $CL\lambda$ y en donde el par de cisteínas diseñadas por ingeniería genética se ubican en la posición 122 de la $CL\lambda$ de la primera cadena polipeptídica y en la posición 126 de
15 la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica, y en donde la $CL\lambda$ de la primera cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 212 y la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica comprende un
20 residuo distinto de la cisteína en la posición 220, opcionalmente en donde los residuos distintos de la cisteína son valinas; o

(ii) la C_L de la segunda cadena polipeptídica y
25 la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica, en donde la C_L de la primera cadena polipeptídica

es una CL_A y en donde el par de cisteínas diseñadas por ingeniería genética se ubican en la posición 122 de la CL_A de la segunda cadena polipeptídica y en la posición 126 de la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica, y en donde la CL_A de la segunda cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 212 y la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 220, opcionalmente en donde los residuos distintos de la cisteína son valinas.

41. La proteína de unión de la reivindicación 39, en donde el par de cisteínas se diseñan por ingeniería genética en:

(i) la C_L de la primera cadena polipeptídica y la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica, en donde la C_L de la primera cadena polipeptídica es una CL_K y en donde el par de cisteínas diseñadas por ingeniería genética se ubican en la posición 121 de la CL_K de la primera cadena polipeptídica y en la posición 126 de la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica, y en donde la CL_K de la primera cadena polipeptídica comprende un residuo distinto

de la cisteína en la posición 214 y la C_{H1} de la tercera cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 220, opcionalmente en donde los
5 residuos distintos de la cisteína son valinas; o

(ii) la C_L de la segunda cadena polipeptídica y la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica, en donde la C_L de la primera cadena polipeptídica
10 es una CL_K y en donde el par de cisteínas diseñadas por ingeniería genética se ubican en la posición 121 de la CL_K de la segunda cadena polipeptídica y en la posición 126 de la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica, y
15 en donde la CL_K de la segunda cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la posición 214 y la C_{H1} de la cuarta cadena polipeptídica comprende un residuo distinto de la cisteína en la
20 posición 220, opcionalmente en donde los residuos distintos de la cisteína son valinas.

42. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 39-41, en donde la CL_A comprende una
25 secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 107, y la C_{H1} correspondiente comprende una

secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 106.

43. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en donde el antígeno asociado a tumores (TAA) es CD20, glipicano-3 (GPC3), o proteína 5 que contiene repeticiones ricas en leucina (LRRC15).

44. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en donde el antígeno asociado a tumores (TAA) es antígeno de maduración de células B (BCMA) 10 o antígeno epitelial de seis transmembranas de la próstata 2 (STEAP2).

45. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde el dominio de unión al TAA se une a CD20 y comprende una CDR1 de cadena pesada 15 (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2) y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3), que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 1, la sec. con. 20 núm. de ident.: 2, la sec. con. núm. de ident.: 3, la sec. con. núm. de ident.: 4, la sec. con. núm. de ident.: 5 y la sec. con. núm. de ident.: 6, respectivamente.

46. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde el dominio de unión al TAA se une a CD20 y comprende una CDR1 de cadena pesada 25 (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de

cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2) y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3), que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 182, la sec. con. núm. de ident.: 2, la sec. con. núm. de ident.: 3, la sec. con. núm. de ident.: 4, la sec. con. núm. de ident.: 5 y la sec. con. núm. de ident.: 6, respectivamente.

47. La proteína de unión de la reivindicación 45 o la reivindicación 46, en donde el dominio dominios de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con. núm. de ident.: 7 y la sec. con. núm. de ident.: 8, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 7 y una V_L de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 8.

48. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 en donde el dominio de unión al TAA se une al GPC3 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 13, la sec. con. núm. de ident.: 14, la sec. con. núm. de ident.: 15, la sec. con.

núm. de ident.: 16, la sec. con. núm. de ident.: 17, y la sec. con. núm. de ident.: 18, respectivamente.

49. La proteína de unión de la reivindicación 48, en donde el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 19 y la sec. con núm. de ident.: 20, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 19 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 20.

50. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde el dominio de unión al TAA se une al LRRC15 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 25, la sec. con. núm. de ident.: 26, la sec. con. núm. de ident.: 27, la sec. con. núm. de ident.: 28, la sec. con. núm. de ident.: 29, y la sec. con. núm. de ident.: 30 respectivamente.

51. La proteína de unión de la reivindicación 50, en donde el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con. núm. de ident.: 31 y la sec. con. núm. de ident.: 32, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 31 y una V_L de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 32.

al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 31 y la sec. con núm. de ident.: 32, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 31 y
5 una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 32.

52. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde el dominio de unión al TAA se une al LRRC15 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de
10 cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 135, la sec. con núm. de ident.: 136, la sec. con núm. de ident.: 137, la sec. con
15 núm. de ident.: 138, la sec. con núm. de ident.: 139, y la sec. con núm. de ident.: 140 respectivamente.

53. La proteína de unión de la reivindicación 52, en donde el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al
20 menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 141 y la sec. con núm. de ident.: 142, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 141 y
25 una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 142.

54. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde el dominio de unión al TAA se une al LRRC15 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de
5 cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 147, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con.
10 núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 139, y la sec. con. núm. de ident.: 140 respectivamente.

55. La proteína de unión de la reivindicación 54, en donde el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al
15 menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 148 y la sec. con núm. de ident.: 142, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 148 y
20 una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 142.

56. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde el dominio de unión al TAA se une al LRRC15 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de
25 cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena

ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 152, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 139, y
5 la sec. con. núm. de ident.: 140 respectivamente.

57. La proteína de unión de la reivindicación 56, en donde el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, 10 al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con. núm. de ident.: 153 y la sec. con. núm. de ident.: 142, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 153 y una V_L de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 142.

15 58. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde el dominio de unión al TAA se une al LRRC15 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), 20 una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 157, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 158, y 25 la sec. con. núm. de ident.: 140 respectivamente.

59. La proteína de unión de la reivindicación 58, en donde el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 159 y la sec. con núm. de ident.: 160, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 159 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 160.

60. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde el dominio de unión al TAA se une al LRRC15 y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 135, la sec. con núm. de ident.: 157, la sec. con núm. de ident.: 137, la sec. con núm. de ident.: 138, la sec. con núm. de ident.: 165, y la sec. con núm. de ident.: 140 respectivamente.

61. La proteína de unión de la reivindicación 60, en donde el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 159 y la sec.

con núm. de ident.: 166, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 159 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 166.

62. La proteína de unión de una cualquiera de
5 las reivindicaciones 1-42 o 44, en donde el dominio de unión al TAA se une al BCMA y comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena
10 ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 111, la sec. con. núm. de ident.: 112, la sec. con. núm. de ident.: 113, la sec. con. núm. de ident.: 114, la sec. con. núm. de ident.: 115, y la sec. con. núm. de ident.: 116, respectivamente.

63. La proteína de unión de la reivindicación
15 62, en donde el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos
20 99 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 117 y la sec. con núm. de ident.: 118, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 117 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 118.

64. La proteína de unión de una cualquiera de
25 las reivindicaciones 1-42 o 44, en donde el dominio de unión al TAA se une al STEAP2 y comprende una CDR1 de cadena

pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 123, la sec. con. núm. de ident.: 124, la sec. con. núm. de ident.: 125, la sec. con. núm. de ident.: 126, la sec. con. núm. de ident.: 127, y la sec. con. núm. de ident.: 128, respectivamente.

65. La proteína de unión de la reivindicación 64, en donde el dominio de unión al TAA comprende un dominio V_{H1} y un dominio V_L que es al menos 90 %, al menos 91 % al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos 99 % idéntica a la sec. con núm. de ident.: 129 y la sec. con núm. de ident.: 130, respectivamente; o comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 129 y una V_L de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 130.

66. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o 45-65 que comprende el aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.: 9, la sec. con núm. de ident.: 11, y la sec. con núm. de ident.: 12.

67. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o 45-65 que comprende el aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.:

21, la sec. con núm. de ident.: 23, y la sec. con núm. de ident.: 24.

68. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o 45-65 que comprende el
5 aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.: 33, la sec. con núm. de ident.: 35, y la sec. con núm. de ident.: 36.

69. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 o 44-65 que comprende el
10 aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.: 119, la sec. con núm. de ident.: 121, y la sec. con núm. de ident.: 122.

70. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 o 44-65 que comprende el
15 aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.: 131, la sec. con núm. de ident.: 134, y la sec. con núm. de ident.: 133.

71. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o 45-65 que comprende el
20 aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.: 143, la sec. con núm. de ident.: 145, y la sec. con núm. de ident.: 146.

72. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o 45-65 que comprende el
25 aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.:

143, la sec. con núm. de ident.: 150, y la sec. con núm. de ident.: 151.

73. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o 45-65 que comprende el
5 aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.: 143, la sec. con núm. de ident.: 155, y la sec. con núm. de ident.: 156.

74. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o 45-65 que comprende el
10 aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.: 161, la sec. con núm. de ident.: 163, y la sec. con núm. de ident.: 164.

75. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o 45-65 que comprende el
15 aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.: 167, la sec. con núm. de ident.: 163, y la sec. con núm. de ident.: 164.

76. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o 45-65 que comprende el
20 aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.: 161, la sec. con núm. de ident.: 177, y la sec. con núm. de ident.: 164.

77. La proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43 o 45-65 que comprende el
25 aminoácido de las secuencias de la sec. con núm. de ident.:

143, la sec. con núm. de ident.: 176, y la sec. con núm. de ident.: 156.

78. La proteína de unión de la reivindicación 66, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas
5 comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 9, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 11, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 12.

10 79. La proteína de unión de la reivindicación 67, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 21, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
15 23, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 24.

80. La proteína de unión de la reivindicación 68, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 33, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
20 35, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 36.

81. La proteína de unión de la reivindicación
25 69, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm.

de ident.: 119, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 121, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
5 122.

82. La proteína de unión de la reivindicación 70, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 131, la tercera cadena polipeptídica comprende
10 la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 134, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 133.

83. La proteína de unión de la reivindicación
15 71, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 143, la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 145, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la
20 secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 146.

84. La proteína de unión de la reivindicación 72, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 143, la tercera cadena polipeptídica comprende
25 la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:

150, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la
secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
151.

85. La proteína de unión de la reivindicación
5 73, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas
comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm.
de ident.: 143, la tercera cadena polipeptídica comprende
la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
155, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la
10 secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
156.

86. La proteína de unión de la reivindicación
74, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas
comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm.
15 de ident.: 161, la tercera cadena polipeptídica comprende
la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
163, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la
secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
164.

20 87. La proteína de unión de la reivindicación
75, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas
comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm.
de ident.: 167, la tercera cadena polipeptídica comprende
la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
25 163, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la

secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
164.

88. La proteína de unión de la reivindicación
76, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas
5 comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm.
de ident.: 161, la tercera cadena polipeptídica comprende
la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
177, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la
secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
10 164.

89. La proteína de unión de la reivindicación
77, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas
comprenden la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm.
de ident.: 143, la tercera cadena polipeptídica comprende
15 la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
176, y la cuarta cadena polipeptídica comprende la
secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
156.

90. Una composición farmacéutica que comprende
20 la proteína de unión de una cualquiera de las
reivindicaciones 1-89 y un portador farmacéuticamente
aceptable.

91. Una molécula de ácido nucleico aislado que
codifica la proteína de unión de una cualquiera de las
25 reivindicaciones 1-89.

92. La molécula de ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 91 que comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 184-186.

5 93. La molécula de ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 91 que comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 187-189.

10 94. La molécula de ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 91 que comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 190-192.

15 95. La molécula de ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 91 que comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 193-195.

20 96. La molécula de ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 91 que comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 196-198.

97. La molécula de ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 91 que comprende la secuencia de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 199-201.

25 98. La molécula de ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 91 que comprende la secuencia

de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con
núms. de ident.: 202-204.

99. La molécula de ácido nucleico aislado de
acuerdo con la reivindicación 91 que comprende la secuencia
5 de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con
núms. de ident.: 205-207.

100. La molécula de ácido nucleico aislado de
acuerdo con la reivindicación 91 que comprende la secuencia
de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con
10 núms. de ident.: 208-210.

101. La molécula de ácido nucleico aislado de
acuerdo con la reivindicación 91 que comprende la secuencia
de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con
núms. de ident.: 211-213.

15 102. La molécula de ácido nucleico aislado de
acuerdo con la reivindicación 91 que comprende la secuencia
de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con
núms. de ident.: 214-216.

103. La molécula de ácido nucleico aislado de
20 acuerdo con la reivindicación 91 que comprende la secuencia
de nucleótidos de acuerdo con una cualquiera de las sec. con
núms. de ident.: 217-219.

104. Un vector que comprende la molécula de ácido
nucleico aislado de una cualquiera de las reivindicaciones
25 91-103.

105. Un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90 al sujeto.

106. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmunitario en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90 al sujeto.

107. El método de la reivindicación 105, en donde el cáncer es una neoplasia maligna de células B, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas (sqNSCLC), cáncer de ovario, cáncer de ovario de células claras, carcinoma, carcinoma de células de Merkel, cáncer de estómago, hepatoblastoma, nefroblastoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células uroteliales, osteosarcoma, glioblastoma, cáncer de tiroides, mieloma múltiple, cáncer de próstata o sarcoma de Ewing.

108. El método de la reivindicación 106, en donde la enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmunitario es

esclerodermia, lupus eritematoso sistémico (SLE), miositis, artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjogren, o vasculitis asociada a anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA).

5 109. El método de la reivindicación 105, en donde el antígeno asociado a tumores de la proteína de unión es CD20 y el cáncer es una neoplasia maligna de células B.

 110. El método de la reivindicación 109, en donde la neoplasia maligna de células B es linfoma no hodgkiniano
10 (NHL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Burkitt, linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBCL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

15 111. El método de la reivindicación 105, en donde el antígeno asociado a tumores de la proteína de unión es glipicano-3 (GPC3), y el cáncer es cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas
20 escamosas (sqNSCLC), cáncer de ovario, cáncer de ovario de células claras, carcinoma, carcinoma de células de Merkel, cáncer de estómago, hepatoblastoma, o nefroblastoma.

 112. El método de la reivindicación 105, en donde el antígeno asociado a tumores de la proteína de unión es
25 proteína 15 que contiene repeticiones ricas en leucina (LRRC15), y el cáncer es melanoma, sarcoma, carcinoma de

células renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células uroteliales, osteosarcoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, o cáncer de tiroides.

5 113. El método de la reivindicación 105, en donde el antígeno asociado a tumores de la proteína de unión es antígeno de maduración de células B (BCMA), y el cáncer es mieloma múltiple.

10 114. El método de la reivindicación 106, en donde el antígeno asociado a tumores de la proteína de unión es antígeno de maduración de células B (BCMA), y el trastorno autoinmunitario es esclerodermia, lupus eritematoso sistémico (SLE), miositis, artritis reumatoide (AR) o síndrome de Sjogren.

15 115. El método de la reivindicación 105, en donde el antígeno asociado a tumores de la proteína de unión es STEAP2, y el cáncer es cáncer de próstata o sarcoma de Ewing.

20 116. Un método para tratar el lupus eritematoso sistémico (SLE) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90 al sujeto.

25 117. Un método para tratar la miositis en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90 al sujeto.

118. Un método para tratar la esclerodermia en un
5 sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90 al sujeto.

119. Un método para tratar la artritis reumatoide
10 (AR) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90 al sujeto.

120. Un método para tratar el síndrome de Sjogren
15 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90 al sujeto.

121. Un método para tratar la vasculitis asociada
20 a anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90
25 al sujeto.

122. Un método para tratar una neoplasia maligna de células B en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90 al sujeto.

123. Un método para tratar el carcinoma hepatocelular en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90 al sujeto.

124. Un método para tratar el osteosarcoma en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90 al sujeto.

125. Un método para tratar el mieloma múltiple en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90 al sujeto.

126. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 105 a 125, en donde la proteína de unión activa preferentemente un subconjunto de células T en el sujeto.

127. El método de la reivindicación 126, en donde el subconjunto de células T son células T CD8+.

128. El método de la reivindicación 127, en donde las células T CD8+ se activan preferentemente en
5 comparación con las células T CD4+.

129. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 126-128, en donde la activación de las células T se determina midiendo el porcentaje de células T CD25+ de superficie.

10 130. El método de la reivindicación 129, en donde el porcentaje de células T CD25+ de superficie que son células T CD8+ es mayor que el porcentaje de células T CD25+ de superficie que son células T CD4+.

131. El método de una cualquiera de las
15 reivindicaciones 105-130, en donde la proteína de unión se administra mediante administración subcutánea.

132. Una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para usar como medicamento.

20 133. Una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para usar en el tratamiento del cáncer.

134. Una proteína de unión de una cualquiera de
25 las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica

de la reivindicación 90, para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmunitario.

135. La proteína de unión o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 133, en donde el
5 antígeno asociado a tumores es CD20, y el cáncer es una neoplasia maligna de células B.

136. La proteína de unión o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 135, en donde la neoplasia maligna de células B es linfoma no hodgkiniano
10 (NHL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Burkitt, linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBCL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

15 137. La proteína de unión o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 133, en donde el antígeno asociado a tumores es glipicano-3 (GPC3), y el cáncer es cáncer de hígado o carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de
20 pulmón de células no pequeñas escamosas (sqNSCLC), cáncer de ovario, cáncer de ovario de células claras, carcinoma, carcinoma de células de Merkel, cáncer de estómago, hepatoblastoma, o nefroblastoma.

138. La proteína de unión o composición
25 farmacéutica para uso de la reivindicación 133, en donde el antígeno asociado a tumores es proteína de unión es

proteína 15 que contiene repeticiones ricas en leucina (LRRC15), y el cáncer es melanoma, sarcoma, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células uroteliales, osteosarcoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, o cáncer de tiroides.

139. La proteína de unión o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 133, en donde el antígeno asociado a tumores es BCMA, y el cáncer es mieloma múltiple.

140. La proteína de unión o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 133, en donde el antígeno asociado a tumores es STEAP2, y el cáncer es cáncer de próstata o sarcoma de Ewing.

141. La proteína de unión o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 134, en donde la enfermedad inflamatoria y/o trastorno autoinmunitario es esclerodermia, lupus eritematoso sistémico (SLE), miositis, artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjogren, o vasculitis ANCA.

142. Una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para usar en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (SLE).

143. Una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica

de la reivindicación 90, para usar en el tratamiento de la miositis.

144. Una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica
5 de la reivindicación 90, para usar en el tratamiento de la esclerodermia.

145. Una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para usar en el tratamiento de la
10 artritis reumatoide (AR).

146. Una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para usar en el tratamiento del síndrome de Sjogren.

15 147. Una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para usar en el tratamiento de la vasculitis asociada a ANCA.

148. Una proteína de unión de una cualquiera de
20 las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para usar en el tratamiento de una neoplasia maligna de células B.

149. Una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica
25 de la reivindicación 90, para usar en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

150. Una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para usar en el tratamiento del osteosarcoma.

5 151. Una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para usar en el tratamiento del mieloma múltiple.

10 152. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

15 153. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio y/o autoinmunitario.

20 154. El uso de la reivindicación 152, en donde el cáncer es una neoplasia maligna de células B, cáncer de hígado o HCC.

25 155. El uso de la reivindicación 154, en donde la neoplasia maligna de células B es linfoma no hodgkiniano (NHL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Burkitt, linfoma

mediastínico primario de células B grandes (PMBCL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

156. El uso de la reivindicación 152, en donde el cáncer es melanoma, sarcoma, carcinoma de células
5 renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células uroteliales, osteosarcoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, o cáncer de tiroides.

157. El uso de la reivindicación 153, en donde
10 el trastorno inflamatorio y/o autoinmunitario es esclerodermia, lupus eritematoso sistémico (SLE), miositis, artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjogren, o vasculitis ANCA.

158. Uso de una proteína de unión de una
15 cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (SLE).

159. Uso de una proteína de unión de una
20 cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la miositis.

160. Uso de una proteína de unión de una
25 cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la esclerodermia.

161. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR).

162. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del síndrome de Sjogren.

163. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la vasculitis asociada a ANCA.

164. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una neoplasia maligna de células B.

165. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

166. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del osteosarcoma.

5 167. Uso de una proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-89, o la composición farmacéutica de la reivindicación 90, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del mieloma múltiple.

168. Una proteína de unión que comprende una CDR1
10 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec.
15 con. núm. de ident.: 136, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 139, y la sec. con. núm. de ident.: 140 respectivamente.

169. La proteína de unión de la reivindicación
20 168, que comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 141 y una V_L de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 142.

170. Una proteína de unión que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2),
25 una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de

cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 147, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 139, y la sec. con. núm. de ident.: 140 respectivamente.

171. La proteína de unión de la reivindicación 170, que comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 148 y una V_L de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 142.

172. Una proteína de unión que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 152, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 139, y la sec. con. núm. de ident.: 140 respectivamente.

173. La proteína de unión de la reivindicación 172, que comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 153 y una V_L de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 142.

174. Una proteína de unión que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2),

una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 157, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 158, y la sec. con. núm. de ident.: 140 respectivamente.

175. La proteína de unión de la reivindicación 174, que comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 159 y una V_L de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 160.

176. Una proteína de unión que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2), una CDR3 de cadena pesada (HCDR3), una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con. núm. de ident.: 135, la sec. con. núm. de ident.: 157, la sec. con. núm. de ident.: 137, la sec. con. núm. de ident.: 138, la sec. con. núm. de ident.: 165, y la sec. con. núm. de ident.: 140 respectivamente.

177. La proteína de unión de la reivindicación 176, que comprende una cadena V_H de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 159 y una V_L de acuerdo con la sec. con. núm. de ident.: 166.

178. Una proteína de unión que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) y una CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 169, la sec. con núm. de ident.: 170 y la sec. con núm. de ident.: 171 respectivamente.

179. La proteína de unión de la reivindicación 178, que comprende una cadena V_{HH} de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 168.

180. Una proteína de unión que comprende una CDR1 de cadena pesada (HCDR1), una CDR2 de cadena pesada (HCDR2) y una CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 62, la sec. con núm. de ident.: 40 y la sec. con núm. de ident.: 41 respectivamente.

181. La proteína de unión de la reivindicación 180, que comprende una cadena V_{HH} de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 43 o la sec. con núm. de ident.: 45.

182. Una proteína de unión, que comprende una cadena V_{HH} de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 44, la sec. con núm. de ident.: 46, la sec. con núm. de ident.: 47 o la sec. con núm. de ident.: 48.