

Reivindicaciones

1. Una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T que comprende
 - (iii) un primer resto de unión a antígeno que es una molécula Fab capaz de unirse específicamente a CD3, y que comprende al menos una secuencia de aminoácidos de región determinante de la complementariedad (CDR) de cadena pesada seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 37, SEC ID N°: 38 y SEC ID N°: 39 y al menos una CDR de cadena ligera seleccionada entre el grupo de SEC ID N°: 32, SEC ID N°: 33, SEC ID N°: 34;
 - (iv) un segundo resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1).
2. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 1, en la que el primer resto de unión a antígeno comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 36 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 31.
3. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 1 o 2, que además comprende
 - (v) un tercer resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a FolR1.
4. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 3, en la que el segundo y el tercer resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a FolR1 comprenden secuencias de región determinante de la complementariedad (CDR) de cadena pesada y de CDR de cadena ligera idénticas.
5. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 3 o 4, en la que el tercer resto de unión a antígeno es idéntico al segundo resto de unión a antígeno.
6. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que al menos uno del segundo y tercer resto de unión a antígeno es una molécula Fab.

7. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además comprende
 - (vi) un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad capaces de asociarse de manera estable.
8. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 7, en la que el primer resto de unión a antígeno y el segundo resto de unión a antígeno están conectados cada uno en el extremo C-terminal de la cadena pesada de Fab al extremo N-terminal de la primera o la segunda subunidad del dominio Fc.
9. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de las reivindicaciones 7 u 8, en la que un tercer resto de unión a antígeno está conectado en el extremo C-terminal de la cadena pesada de Fab al extremo N-terminal de la cadena pesada de Fab del primer resto de unión a antígeno, opcionalmente a través de un enlazador peptídico.
10. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1) comprende al menos una secuencia de aminoácidos de región determinante de la complementariedad (CDR) seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 16, SEC ID N°: 17 y SEC ID N°: 18 y al menos una CDR de cadena ligera seleccionada entre el grupo de SEC ID N°: 32, SEC ID N°: 33, SEC ID N°: 34.
11. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 10, en la que el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1) comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 15 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 31.
12. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1) comprende al menos una secuencia de aminoácidos de región determinante de la complementariedad (CDR) seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 8, SEC ID N°: 56 y SEC ID N°: 57 y al menos una CDR de cadena

ligera seleccionada entre el grupo de SEC ID N°: 59, SEC ID N°: 60, SEC ID N°: 65.

13. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 12, en la que el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1) comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 55 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 64.
14. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1) comprende al menos una secuencia de aminoácidos de región determinante de la complementariedad (CDR) seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 8, SEC ID N°: 9 y SEC ID N°: 50 y al menos una CDR de cadena ligera seleccionada entre el grupo de SEC ID N°: 52, SEC ID N°: 53, SEC ID N°: 54.
15. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 14, en la que el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a FolR1 comprende:
 - (a) una secuencia de aminoácidos de región determinante de la complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1) de SEC ID N°: 8;
 - (b) una secuencia de aminoácidos de CDR-H2 de SEC ID N°: 9;
 - (c) una secuencia de aminoácidos de CDR-H3 de SEC ID N°: 50;
 - (d) una secuencia de aminoácidos de región determinante de la complementariedad de cadena ligera 1 (CDR-L1) de SEC ID N°: 52;
 - (e) una secuencia de aminoácidos de CDR-L2 de SEC ID N°: 53, y
 - (f) una secuencia de aminoácidos de CDR-L3 de SEC ID N°: 54.
16. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 15, en la que el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a FolR1 comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 49 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 51.
17. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1) comprende al menos una secuencia de aminoácidos de región determinante de la complementariedad (CDR) seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 16, SEC ID N°: 275 y SEC ID N°: 315 y al menos una CDR de cadena ligera seleccionada entre el grupo de SEC ID N°: 32, SEC ID N°: 33, SEC ID N°: 34.

18. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 17, en la que el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a FolR1 comprende:

- (a) una secuencia de aminoácidos de región determinante de la complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1) de SEC ID N°: 16;
- (b) una secuencia de aminoácidos de CDR-H2 de SEC ID N°: 275;
- (c) una secuencia de aminoácidos de CDR-H3 de SEC ID N°: 315;
- (d) una secuencia de aminoácidos de región determinante de la complementariedad de cadena ligera 1 (CDR-L1) de SEC ID N°: 32;
- (e) una secuencia de aminoácidos de CDR-L2 de SEC ID N°: 33, y
- (f) una secuencia de aminoácidos de CDR-L3 de SEC ID N°: 34.

19. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 18, en la que el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a FolR1 comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 274 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 31.

20. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que se une a FolR1 humano.

21. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones que se une a FolR1 humano y a FolR1 de mono cinomolgo.

22. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que se une a FolR1 humano, a FolR1 de mono cinomolgo y a FolR1 murino.

23. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, que se une a FolR1 humano y a FolR1 de mono cinomolgo y no a FolR1 murino.

24. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 13 o 16, en la que el primer resto de unión a antígeno es una molécula Fab sobrecruzada en la que bien las regiones variables o las constantes de la cadena ligera de Fab y de la cadena pesada de Fab están intercambiadas.
25. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende no más de un resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a CD3.
26. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 25, en la que el primer y el segundo resto de unión a antígeno y el dominio Fc son parte de una molécula de inmunoglobulina.
27. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 26, en la que el dominio Fc es una inmunoglobulina de clase IgG, específicamente un dominio Fc de IgG₁ o IgG₄.
28. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 27, en la que el dominio Fc es un dominio Fc humano.
29. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 28, en la que el dominio Fc comprende una modificación que promueve la asociación de la primera y de la segunda subunidad del dominio Fc.
30. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 29, en la que en el dominio CH3 de la primera subunidad del dominio Fc se reemplaza un resto de aminoácido con un resto de aminoácido que tiene un volumen de cadena lateral mayor, generando de este modo una protuberancia en el dominio CH3 de la primera subunidad que puede posicionarse en una cavidad en el dominio CH3 de la segunda subunidad, y en el dominio CH3 de la segunda subunidad del dominio Fc se reemplaza un resto de aminoácido con un resto de aminoácido que tiene un volumen de cadena lateral más pequeño, generando de este modo una cavidad en el dominio CH3 de la segunda subunidad en la que puede posicionarse la protuberancia en el dominio CH3 de la primera subunidad.
31. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 30, en la que el dominio Fc comprende

al menos una sustitución de aminoácidos que reduce la unión a un receptor de Fc y/o la función efectora, en comparación con un dominio Fc de IgG₁ nativo.

32. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 31, en la que cada subunidad del dominio Fc comprende tres sustituciones de aminoácidos que reducen la unión a un receptor de Fc activador y/o la función efectora, siendo dichas sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración de Kabat).
33. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de las reivindicaciones 27 o 28, en la que el receptor de Fc es un receptor de Fcγ.
34. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, en la que la función efectora es citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC).
35. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la proliferación de células T humanas positivas a CD3 *in vitro*.
36. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la eliminación de células tumorales humanas que expresan FolR1 mediada por células mononucleares de sangre periférica humanas *in vitro*.
37. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la eliminación de células tumorales humanas que expresan FolR1 mediada por células T *in vitro*.
38. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 36 o 37, en la que la célula tumoral humana que expresa FolR1 es una célula HeLa, Skov-3, o una célula.
39. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 38, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la eliminación de células tumorales humanas que expresan FolR1 mediada por células T *in vitro* con una CE50 de entre aproximadamente 36 pM y aproximadamente 39573 pM

después de 24 horas.

40. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 38, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la eliminación de la célula tumoral que expresa FolR1 mediada por células T *in vitro* con una CE50 de aproximadamente 36 pM después de 24 horas.
41. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 38, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la eliminación de la célula tumoral que expresa FolR1 mediada por células T *in vitro* con una CE50 de aproximadamente 178,4 pM después de 24 horas.
42. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 38, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la eliminación de la célula tumoral que expresa FolR1 mediada por células T *in vitro* con una CE50 de aproximadamente 134,5 pM o mayor después de 48 horas.
43. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la regulación positiva de la expresión de la superficie celular de al menos uno de CD25 y CD69 sobre la célula T según se mide mediante citometría de flujo.
44. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 43, en la que la célula T es una célula T CD4 positiva o una célula T CD8 positiva.
45. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une a FolR1 humano con una K_D aparente de aproximadamente 5,36 pM a aproximadamente 4 nM.
46. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de las reivindicaciones 1 a 44, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une a FolR1 humano y de cinomolgo con una K_D aparente de aproximadamente 4 nM.
47. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 46, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica

activadora de células T se une a FolR1 murino con una K_D aparente de aproximadamente 1,5 nM.

48. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une a FolR1 humano con una K_D de unión monovalente de al menos aproximadamente 1000 nM.
49. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une a FolR1 expresado en una célula tumoral humana.
50. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une a un epítipo conformacional en FolR1 humano.
51. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y 17 a 19, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T no se une al receptor de folato 2 humano (FolR2) o al receptor de folato 3 humano (FolR3).
52. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en la que el resto de unión a antígeno se une a un polipéptido de FolR1 que comprende los aminoácidos 25 a 234 de FolR1 humano (SEC ID N°: 227).
53. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en la que el resto de unión a antígeno de FolR1 se une a un polipéptido de FolR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 227, 230 y 231, y en la que el resto de unión a antígeno de FolR1 no se une a un polipéptido de FolR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 228 y 229.
54. Un anticuerpo biespecífico que comprende a) un primer sitio de unión a antígeno que compite por la unión a FolR1 humano con un anticuerpo de referencia que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) de SEC ID N°: 49 y un dominio variable de cadena ligera de SEC ID N°: 51; y b) un segundo sitio de unión a antígeno que compite por la unión a CD3 humano con un anticuerpo de referencia que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) de SEC ID N°: 36 y un dominio variable de cadena ligera

de SEC ID N°: 31, en el que la competición por la unión se mide usando un ensayo de resonancia de plasmón superficial.

55. Un anticuerpo biespecífico que comprende a) un primer sitio de unión a antígeno que compite por la unión a FolR1 humano con un anticuerpo de referencia que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) de SEC ID N°: 274 y un dominio variable de cadena ligera (VL) de SEC ID N°: 31; y b) un segundo sitio de unión a antígeno que compite por la unión a CD3 humano con un anticuerpo de referencia que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) de SEC ID N°: 36 y un dominio variable de cadena ligera (VL) de SEC ID N°: 31, en el que la competición por la unión se mide usando un ensayo de resonancia de plasmón superficial.
56. Una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T que comprende un primer resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a CD3, y un segundo resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1), en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une al mismo epítipo en FolR1 humano que un primer anticuerpo de referencia que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) de SEC ID N°: 49 y un dominio variable de cadena ligera de SEC ID N°: 51; y en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une al mismo epítipo en CD3 humano que un segundo anticuerpo de referencia que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) de SEC ID N°: 36 y un dominio variable de cadena ligera de SEC ID N°: 31.
57. Una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T que comprende un primer resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a CD3, y un segundo resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1), en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une al mismo epítipo en FolR1 humano que un primer anticuerpo de referencia que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) de SEC ID N°: 274 y un dominio variable de cadena ligera de SEC ID N°: 31; y en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une al mismo epítipo en CD3 humano que un segundo anticuerpo de referencia que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) de SEC ID N°: 36 y un dominio variable de cadena ligera de SEC ID N°: 31.
58. Una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 276.

59. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 58, que además comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 277 o de SEC ID N°: 35.
60. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 17-19, 55, 58 y 59, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T tiene una afinidad de unión monovalente a FolR1 humano de aproximadamente 1,4 μ M.
61. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 17-19, 55, 58 y 59, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T tiene una avidéz de unión bivalente a FolR1 humano de aproximadamente 10 nM.
62. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 17-19, 55, 58 y 59, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T tiene una afinidad de unión monovalente a FolR1 humano de aproximadamente 1,4 μ M y una avidéz de unión bivalente a FolR1 humano de aproximadamente 10 nM.
63. Una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T comprende una primera, una segunda, una tercera, una cuarta y una quinta cadena polipeptídica que forma un primer, un segundo y un tercer resto de unión a antígeno, en la que el primer resto de unión a antígeno es capaz de unirse a CD3 y el segundo y el tercer resto de unión a antígeno son cada uno capaces de unirse al receptor 1 de folato (FolR1), en la que a) la primera y la segunda cadena polipeptídica comprenden, en dirección de amino (N)-terminal a carboxilo (C)-terminal, VLD1 y CLD1; b) la tercera cadena polipeptídica comprende, en dirección de N-terminal a C-terminal, VLD2 y CH1D2; c) la cuarta cadena polipeptídica comprende, en dirección de N-terminal a C-terminal, VHD1, CH1D1, CH2D1 y CH3D1; d) la quinta cadena polipeptídica comprende VHD1, CH1D1, VHD2, CLD2, CH2D2 y CH3D2; en el que

VLD1 es un primer dominio variable de cadena ligera

VLD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera

CLD1 es un primer dominio constante de cadena ligera

CLD2 es un segundo dominio constante de cadena ligera

VHD1 es un primer dominio variable de cadena pesada

VHD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada

CH1D1 es un primer dominio constante 1 de cadena pesada

CH1D2 es un segundo dominio constante 1 de cadena pesada

CH2D1 es un primer dominio constante 2 de cadena pesada

CH2D2 es un segundo dominio constante 2 de cadena pesada

CH3D1 es un primer dominio constante 3 de cadena pesada

CH3D2 es un segundo dominio constante 3 de cadena pesada.

64. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 63, en la que

- (i) la tercera cadena polipeptídica y VHD2 y CLD2 de la quinta cadena polipeptídica forman el primer resto de unión a antígeno capaz de unirse a CD3;
- (ii) la primera cadena polipeptídica y VHD1 y CH1D1 de la cuarta cadena polipeptídica forman el segundo resto de unión capaz de unirse a FolR1; y
- (iii) la segunda cadena polipeptídica y VHD1 y CH1D1 de la quinta cadena polipeptídica forman el tercer resto de unión capaz de unirse a FolR1.

65. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 63 o 64, en la que CH2D1, CH3D1, CH2D2 y CH3D2 forman un dominio Fc de una inmunoglobulina de clase IgG.

66. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 65, en la que el dominio Fc es un dominio Fc humano.

67. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 65 o 66, en la que el dominio Fc comprende una modificación que promueve la asociación de la primera y de la segunda subunidad del dominio Fc.

68. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 67, en la que CH3D2 comprende un resto de aminoácido que tiene un volumen mayor de cadena lateral, que se puede posicionar en una cavidad en CH3D1.

69. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 65 a 68, en la que el dominio Fc comprende al menos una sustitución de aminoácidos que reduce la unión a un receptor

de Fc y/o la función efectora, en comparación con un dominio Fc de IgG₁ nativo.

70. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 69, en la que cada subunidad del dominio Fc comprende tres sustituciones de aminoácidos que reducen al menos una de unión a un receptor de Fc activador y función efectora, siendo dichas sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G de acuerdo con la numeración de Kabat.
71. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 69 o 70, en la que el receptor de Fc es un receptor de Fc γ .
72. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 71, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la proliferación de células T humanas positivas a CD3 *in vitro*.
73. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 72, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la eliminación de células tumorales humanas que expresan FolR1 mediada por células mononucleares de sangre periférica humanas *in vitro*.
74. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 73, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la eliminación de células tumorales humanas que expresan FolR1 mediada por células T *in vitro*.
75. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 73 o 74, en la que la célula tumoral humana que expresa FolR1 es una célula HeLa, Skov-3, HT-29, o HRCEpiC.
76. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 73 a 75, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la eliminación mediada por células T de la célula tumoral que expresa FolR1 *in vitro* con una CE40 de entre aproximadamente 36 pM y aproximadamente 39573 pM después de 24 horas.
77. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 76, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la eliminación de la célula tumoral que expresa

FolR1 mediada por células T *in vitro* con una CE50 de aproximadamente 36 pM después de 24 horas.

78. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 73 a 75, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la eliminación de la célula tumoral que expresa FolR1 mediada por células T *in vitro* con una CE50 de aproximadamente 178,4 pM después de 24 horas.
79. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 73 a 75, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la eliminación de la célula tumoral que expresa FolR1 mediada por células T *in vitro* con una CE50 de aproximadamente 134,5 pM o mayor después de 48 horas.
80. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 79, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T induce la regulación positiva de la expresión de la superficie celular de al menos uno de CD25 y CD69 sobre la célula T según se mide mediante citometría de flujo.
81. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 80, en la que la célula T es una célula T CD4 positiva o una célula T CD8 positiva.
82. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 81, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une a FolR1 humano con una K_D aparente de aproximadamente 5,36 pM a aproximadamente 4 nM.
83. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 82, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une a FolR1 humano y de cinomolgo con una K_D aparente de aproximadamente 4 nM.
84. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 82, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une a FolR1 murino con una K_D aparente de aproximadamente 1,5 nM.
85. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 84, en la que la molécula de unión a

antígeno biespecífica activadora de células T se une a FolR1 humano con una K_D de unión monovalente de al menos aproximadamente 1000 nM.

86. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 84, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une a FolR1 expresado en una célula tumoral humana.
87. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 86, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T se une a un epítipo conformacional en FolR1 humano.
88. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 87, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T no se une al receptor de folato 2 humano (FolR2) o al receptor de folato 3 humano (FolR3).
89. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 87, en la que el resto de unión a antígeno se une a un polipéptido de FolR1 que comprende los aminoácidos 25 a 234 de FolR1 humano (SEC ID N°: 227).
90. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 87, en la que el resto de unión a antígeno de FolR1 se une a un polipéptido de FolR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 227, 230 y 231, y en la que el resto de unión a antígeno de FolR1 no se une a un polipéptido de FolR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°: 228 y 229.
91. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 90, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T es una molécula humanizada o quimérica.
92. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 91, en la que VHD2 y CH1D1 están enlazadas a través de un enlazador peptídico.
93. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 92, en la que la primera y la segunda cadena polipeptídica comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°:

230.

94. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 92, en la que la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 86.

95. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 92, en la que la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 309.

96. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 92, en la que la quinta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 228.

97. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 92, en la que

(i) la primera y la segunda cadena polipeptídica comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 230;

(ii) la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 86;

(iii) la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 309; y

(iv) la quinta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 228.

98. Una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 228.

99. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 98, que además comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: y de SEC ID N°: 230.

100. Una variante de afinidad de una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 99 que tiene una afinidad menor en comparación con la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 88 y en la que la variante de afinidad es capaz de inducir la lisis mediada por células T de una célula cancerosa FoIR1⁺.

101. Un polipéptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos de

SEC ID N°: 274.

102. El polipéptido aislado de la reivindicación 101, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 276.
103. El polipéptido aislado de la reivindicación 101, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 277.
104. Un polinucleótido aislado que codifica la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 99 o un fragmento de la misma.
105. Un polinucleótido aislado que codifica una molécula de unión a antígeno que comprende la secuencia nucleotídica de SEC ID N°: 287.
106. Un polinucleótido aislado que codifica una molécula de unión a antígeno que comprende la secuencia nucleotídica de SEC ID N°: 288.
107. Un polinucleótido aislado que codifica una molécula de unión a antígeno que comprende la secuencia nucleotídica de SEC ID N°: 289.
108. Un polinucleótido aislado que codifica una molécula de unión a antígeno que comprende la secuencia nucleotídica de SEC ID N°: 97.
109. Un polinucleótido aislado que codifica una molécula de unión a antígeno que comprende la secuencia nucleotídica de SEC ID N°: 198.
110. Un polipéptido codificado por el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 104-109.
111. Un vector, particularmente un vector de expresión, que comprende al polinucleótido de la reivindicación 107.
112. Una célula hospedadora que comprende el polinucleótido de una cualquiera de las reivindicaciones 104-109 o el vector de la reivindicación 111.
113. Un método para producir la molécula de unión a antígeno biespecífico activadora de células T capaz de unirse específicamente a CD3 y a un antígeno de célula diana, que comprende las etapas de a) cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 112 en condiciones adecuadas para la expresión de la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T y b) recuperar la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T.

114. Una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T producida mediante el método de la reivindicación 113.
115. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 99 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
116. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 99 o la composición farmacéutica de la reivindicación 115 para su uso como medicamento.
117. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 99 o la composición farmacéutica de la reivindicación 115 para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un individuo que lo necesite.
118. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T o la composición farmacéutica de la reivindicación 117, siendo la enfermedad un cáncer.
119. Uso de la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 99 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en un individuo que lo necesite.
120. Un método para tratar una enfermedad en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 99 en una forma farmacéuticamente aceptable.
121. El uso de la reivindicación 119 o el método de la reivindicación 120, en el que dicha enfermedad es cáncer.
122. Un método para inducir la lisis de una célula diana FolR1^+ , que comprende poner en contacto una célula diana con la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 99 en presencia de una célula T CD3^+ .
123. La invención tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento.