

Reivindicaciones

1. Una molécula de unión a antígeno que contiene un trímero de ligando de la familia de TNF que comprende
 - (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana
 - 5 y
 - (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
 en la que la molécula se caracteriza por que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del

10 mismo que está conectados entre sí mediante un enlazador peptídico y por que el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo.

2. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia

15 de TNF de la reivindicación 1, que además comprende
 - (c) un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad capaces de asociarse de manera estable.

3. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia

20 de TNF de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende
 - (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana
 - y
 - (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
25 en la que la molécula de unión a antígeno se caracteriza por que
 - (i) el primer polipéptido contiene un dominio CH1 o CL y el segundo polipéptido contiene un dominio CL o CH1, respectivamente, en la que el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL, y en la que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de un miembro de

30 la familia de ligandos de TNF o fragmentos de los mismos que están conectados entre sí y al dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y en la que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al dominio CL o CH1 de dicho polipéptido, o

35 (ii) el primer polipéptido contiene un dominio CH3 y el segundo polipéptido contiene un dominio CH3, respectivamente, y en la que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF o

fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al extremo C-terminal del dominio CH3 por un enlazador peptídico y en la que el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al extremo

5 C-terminal del dominio CH3 de dicho polipéptido, o

(iii) el primer polipéptido contiene un dominio de VH-CL o VL-CH1 y el segundo polipéptido contiene un dominio de VL-CH1 o un dominio de VH-CL, respectivamente, en la que el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL, y en la que el primer

10 polipéptido comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y a una VH o VL mediante un enlazador peptídico y en la que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento de los mismos conectado a través de un enlazador peptídico a la VL o VH de dicho
15 polipéptido.

4. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el miembro de la familia de ligandos de TNF coestimula la activación de células T humanas.

20

5. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el miembro de la familia de ligando de TNF se selecciona entre 4-1BBL y OX40L.

25 6. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el miembro de la familia de ligando de TNF es 4-1BBL.

7. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia
30 de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el ectodominio de un miembro de la familia de ligandos de TNF comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 1, SEC ID N°: 2, SEC ID N°: 3, SEC ID N°: 4, SEC ID N°: 96, SEC ID N°: 373, SEC ID N°: 374 y SEC ID N°: 375, en particular la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 1 o SEC
35 ID N°: 96.

8. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el ectodominio de

un miembro de la familia de ligandos de TNF comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 96.

9. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende

(a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana y

(b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,

en la que la molécula de unión a antígeno se caracteriza por que el primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 5, SEC ID N°: 97, SEC ID N°: 98 y SEC ID N°: 99 y por que el segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 1, SEC ID N°: 96, SEC ID N°: 3 y SEC ID N°: 4.
10. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende

(a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana, y (b) un primer polipéptido que contiene un dominio CH1 o CL y un segundo polipéptido que contiene un dominio CL o CH1, respectivamente, en la que el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL, y en la que la molécula de unión a antígeno se caracteriza por que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF o los fragmentos del mismo que se conectan entre sí y al dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y por que el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al dominio CL o CH1 de dicho polipéptido.
11. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el resto capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana se selecciona del grupo que consiste en un fragmento de anticuerpo, una molécula Fab, una molécula Fab sobrecruzada, una molécula Fab monocatenaria, una molécula Fv, una molécula scFv, un anticuerpo de un solo dominio, una VH y una proteína de unión a antígeno de armazón.

12. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la molécula comprende un resto capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana.
- 5 13. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el resto capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana es una molécula Fab capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana.
- 10 14. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el antígeno de célula diana se selecciona entre el grupo que consiste en proteína de activación de fibroblastos (FAP), proteoglicano de sulfato de condroitina asociado a melanoma (MCSP), receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), antígeno
15 carcinoembrionario (CEA), CD19, CD20 y CD33.
15. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que el antígeno de célula diana es proteína de activación de fibroblastos (FAP).
- 20 16. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende un dominio VH que comprende (i) la CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 7 o SEC ID N°: 100,
25 (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N: 8 o SEC ID N°: 101, y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 9 o SEC ID N°: 102, y un dominio VL que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 10 o SEC ID N°: 103, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 11 o SEC ID
30 N°: 104, y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 12 o SEC ID N°: 105.
17. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que el resto capaz de
35 unirse específicamente a FAP comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 16 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 17 o en la que el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende una cadena pesada

variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 106 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 107.

5 18. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 17, en la que el dominio Fc es una IgG, particularmente un dominio Fc de IgG1 o un dominio Fc de IgG4.

10 19. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, en la que el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 234 y 235 (numeración EU) y/o 329 (numeración EU).

15 20. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que la molécula de unión a antígeno comprende una primera cadena pesada y una primera cadena ligera, comprendiendo ambas una molécula Fab capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana, un primer péptido que comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF o fragmentos de los mismos
20 conectados entre sí por un primer enlazador peptídico fusionado en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a una segunda cadena pesada o ligera, y un segundo péptido que comprende un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF fusionado en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a una segunda cadena ligera o pesada, respectivamente.

25

21. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que el primer polipéptido que comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligando de TNF o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador
30 peptídico se fusiona en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio CH1 que es parte de una cadena pesada, y el segundo péptido que comprende un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio CL que es parte de una cadena
35 ligera.

22. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que el primer

polipéptido que comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligando de TNF o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico se fusiona en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio CL que es parte de una cadena pesada, y el segundo péptido que comprende un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio CH1 que es parte de una cadena ligera.

23. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que el primer polipéptido que comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligando de TNF o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico se fusiona en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio VH que es parte de una cadena pesada, y el segundo péptido que comprende un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio VL que es parte de una cadena ligera.

20

24. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de las reivindicaciones 21 a 23, en la que en el dominio CL adyacente al miembro de la familia de ligandos de TNF, el aminoácido en la posición 123 (numeración EU) se ha reemplazado por arginina (R) y el aminoácido en la posición 124 (numeración EU) se ha sustituido por lisina (K), y en la que en el dominio CH1 adyacente al miembro de la familia de ligandos de TNF, los aminoácidos en la posición 147 (numeración EU) y en la posición 213 (numeración EU) se han sustituido por ácido glutámico (E).

25. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (a) una primera cadena pesada y una primera cadena ligera, comprendiendo ambas una molécula Fab capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana, (b) una segunda cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 5, SEC ID N°: 97, SEC ID N°: 98 y SEC ID N°: 99, y una segunda cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 1, SEC ID N°: 96, SEC ID

Nº: 3 y SEC ID Nº: 4.

26. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (a) una primera cadena pesada y una primera cadena ligera, comprendiendo ambas una molécula Fab capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana, (b) una segunda cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID Nº: 5, SEC ID Nº: 97, SEC ID Nº: 98 y SEC ID Nº: 99, y una segunda cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID Nº: 1, SEC ID Nº: 96, SEC ID Nº: 3 y SEC ID Nº: 4.

27. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 16 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 17 o una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 106 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 107, (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID Nº: 14, SEC ID Nº: 108, SEC ID Nº: 111 y SEC ID Nº: 113, y (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 15, SEC ID Nº: 109, SEC ID Nº: 110, SEC ID Nº: 112 y SEC ID Nº: 114.

28. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y 22, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 16 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 17 o una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 106 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 107, (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID Nº: 115, SEC ID Nº: 117, SEC ID Nº: 119 y SEC ID Nº: 173, y (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que

consiste en SEC ID N°: 116, SEC ID N°: 118, SEC ID N°: 120 y SEC ID N°: 174.

29. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende
 5 (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana, y (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí por un enlace disulfuro, en la que la molécula de unión a antígeno se caracteriza por que el primer polipéptido contiene un dominio CH3 y el segundo polipéptido contiene un dominio CH3, respectivamente, y en la que el primer polipéptido comprende dos
 10 ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al extremo C-terminal del dominio CH3 por un enlazador peptídico y en la que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al extremo C-terminal del
 15 dominio CH3 de dicho polipéptido.

30. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de la reivindicación 29, que comprende dos restos capaces de unirse específicamente a un antígeno de célula diana.
 20

31. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de la reivindicación 29, en la que la molécula de unión a antígeno comprende
 (i) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC
 25 ID N°: 121, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 122, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 19, o (ii) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 123, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 124, y dos
 30 cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 125, o (iii) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 126, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 127, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 125.

32. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 18 a 26 y 29 a 30, en la que el antígeno de célula diana es CD19.
 35

33. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 18 a 26, 29 a 30 y 32, en la que el resto capaz de unirse específicamente a CD19 comprende un dominio VH que comprende (i) la CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 195 o SEC ID N°: 252, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 196 o SEC ID N°: 253, y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 197 o SEC ID N°: 254, y un dominio VL que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 198 o SEC ID N°: 249, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 199 o SEC ID N°: 250, y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 200 o SEC ID N°: 251.

34. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 18 a 26, 29 a 30, 32 y 33, en la que el resto capaz de unirse específicamente a CD19 comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 201 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 202 o en la que el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 357 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 358.

35. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 18 a 26 y 32 a 34, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 201 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 202 o una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 357 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 358, (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 14, SEC ID N°: 108, SEC ID N°: 111 y SEC ID N°: 113, y (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 15, SEC ID N°: 109, SEC ID N°: 110, SEC ID N°: 112 y SEC ID N°: 114.

36. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia

de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 18 a 26 y 32 a 35, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 201 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 202 o una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 357 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 358, (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 115, SEC ID N°: 117, SEC ID N°: 119 y SEC ID N°: 173, y (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 116, SEC ID N°: 118, SEC ID N°: 120 y SEC ID N°: 174.

37. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 29, 30 y 32 a 34, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (i) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 209, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 210, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 206, o (ii) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 213, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 214, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 206, o (iii) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 309, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 310, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 279, o (iv) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 313, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 314, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 279.

38. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 18 a 26 y 29 a 30, en la que el antígeno de célula diana es CEA.

39. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia

de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 18 a 26, 29 a 30 y 38, en la que el resto capaz de unirse específicamente a CEA comprende un dominio VH que comprende (i) la CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 321, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 322, y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 323, y un dominio VL que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 324, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 325, y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 326.

10

40. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 18 a 26, 29 a 30, 38 y 39, en la que el resto capaz de unirse específicamente a CEA comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 329 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 330.

15

41. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 18 a 26 y 38 a 40, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 329 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 330, (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 14, SEC ID N°: 108, SEC ID N°: 111 y SEC ID N°: 113, y (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 15, SEC ID N°: 109, SEC ID N°: 110, SEC ID N°: 112 y SEC ID N°: 114.

20

25

42. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 18 a 26 y 38 a 41, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 329 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 330, (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 115, SEC ID N°: 117, SEC ID N°: 119 y SEC ID N°: 173, y (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 116, SEC ID N°: 118, SEC

30

35

ID N°: 120 y SEC ID N°: 174.

43. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 29, 30 y 38 a 40, en la que
5 la molécula de unión a antígeno comprende (i) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 337, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 338, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 334, o
10 (ii) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 341, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 342, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 334.

44. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia
15 de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 10 a 24, 29, 30, 32 a 34 y 38 a 40, en la que el miembro de la familia de ligando de TNF es OX40L.

45. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 10 a 24, 29, 30, 32 a 34, 38
20 a 40 y 44, en la que el ectodominio de un miembro de la familia de ligandos de TNF comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 53 o SEC ID N°: 54, en particular la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 53.

46. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia
25 de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 10 a 24, 29, 30, 32 a 34, 38 a 40, 44 y 45, que comprende (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana y (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro, en la que la molécula de unión a antígeno se caracteriza por que el primer
30 polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 371 o SEC ID N°: 372 y por que el segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 53 o SEC ID N°: 54.

47. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia
35 de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 10 a 24, 29, 30 y 44 a 46, en la que el antígeno de célula diana es proteína de activación de fibroblastos (FAP) y el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende un dominio VH que comprende (i) la CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID

Nº: 7 o SEC ID Nº: 100, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 8 o SEC ID Nº: 101, y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 9 o SEC ID Nº: 102, y un dominio VL que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 10 o SEC ID Nº: 103, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 11 o SEC ID Nº: 104, y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 12 o SEC ID Nº: 105.

48. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 10 a 24, 29, 30 y 44 a 47, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 16 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 17 o una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 106 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 107, (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID Nº: 355, y (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 356.

49. Un polinucleótido aislado que codifica la molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48.

25

50. Un vector, particularmente un vector de expresión, que comprende al polinucleótido aislado de la reivindicación 49.

51. Una célula hospedadora que comprende al polinucleótido aislado de la reivindicación 49 o al vector de la reivindicación 50.

30

52. Un método para producir la molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, que comprende las etapas de (i) cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 51 en condiciones adecuadas para la expresión de la molécula de unión a antígeno, y (ii) recuperar la molécula de unión a antígeno.

35

53. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión a antígeno

que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

54. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, o la composición farmacéutica de la reivindicación 53, para su uso como medicamento.

55. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, o la composición farmacéutica de la reivindicación 53, para su uso en el tratamiento del cáncer.

56. Uso de la molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

15

57. Un método para tratar una enfermedad en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende una molécula de unión a antígeno que comprende trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48 en una forma farmacéuticamente aceptable.

20

58. El método de la reivindicación 57, en el que dicha enfermedad es cáncer.

25