

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende
 - (a) un resto capaz de unirse específicamente a OX40, en el que dicho resto comprende un dominio VH que comprende
 - (i) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste de SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:3,
 - (ii) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste de SEQ ID NO:4 y SEQ ID NO:5, y
 - (iii) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID N°: 11 y SEQ ID N°: 12,

y un dominio VL que comprende

 - (iv) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID N°: 13, SEQ ID N°: 14 y SEQ ID N°: 15,
 - (v) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID N°: 16, SEQ ID N°: 17 y SEQ ID N°: 18, y
 - (vi) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID N°: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID N°: 23 y SEQ ID N°: 24.
 - (b) un resto capaz de unirse específicamente a Proteína de Activación de Fibroblasto (FAP), el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende un dominio VH que comprende:
 - (i) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste de SEQ ID NO:68 y SEQ ID NO:69,
 - (ii) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste de SEQ ID NO:70 y SEQ ID NO:71, y
 - (iii) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada

entre el grupo que consiste de SEQ ID NO:72 y SEQ ID NO:73,

y un dominio VL que comprende

- (iv) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste de SEQ ID NO:74 y SEQ ID NO:75,
 - (v) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste de SEQ ID NO:76 y SEQ ID NO:77, y
 - (vi) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste de SEQ ID NO:78 y SEQ ID NO:79, y
- (c) un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad capaz de asociarse establemente.
- 2.** La molécula de unión a antígeno biespecífica de la reivindicación 1, en la que el resto capaz de unirse específicamente a OX40 comprende:
- (i) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 25 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 26,
 - (ii) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 27 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 28,
 - (iii) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 29 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 30,
 - (iv) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 31 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 32,
 - (v) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 33 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 34,
 - (vi) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 35 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 36, o
 - (vii) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 37 y una región variable de cadena ligera VL que

comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 38,

3. La molécula de unión a antígeno biespecífica de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el resto capaz de unirse específicamente a OX40 es un fragmento Fab.
4. La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde
 - (i) el resto capaz de unirse específicamente a OX40 comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 o SEQ ID NO: 37 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID N°: 36 o SEQ ID N°: 38 y
 - (ii) el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 80 y SEQ ID NO: 82 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 81 o SEQ ID N°: 83.
5. La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde
 - (i) el resto capaz de unirse específicamente a OX40 comprende una VH de región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 y
 - (ii) el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 82 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83.

6. La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha molécula comprende:
 - (a) al menos un primer fragmento Fab capaz de unirse específicamente a OX40,
 - (b) un segundo fragmento Fab capaz de unirse específicamente a FAP, y
 - (c) un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad capaz de asociarse establemente.
7. La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el dominio Fc es una IgG, particularmente un dominio Fc de IgG1 o un dominio Fc de IgG4.
8. La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el dominio Fc comprende una o más sustituciones de aminoácidos que reduce la afinidad de unión del anticuerpo a un receptor de Fc y/o la función efectora.
9. La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el dominio Fc es de la subclase IgG1 humana con las mutaciones en los aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice EU de Kabat).
10. La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el dominio Fc comprende una modificación que promueve la asociación de la primera y segunda subunidad del dominio Fc.
11. La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la primera subunidad del dominio Fc comprende botones y la segunda subunidad del dominio Fc comprende ojales de acuerdo con el método del botón en el ojal.
12. El anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la primera subunidad del dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos S354C y T366W (de acuerdo con el índice de Kabat de UE) y la segunda subunidad del dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos Y349C, T366S e Y407V (numeración de acuerdo con el índice EU

de Kabat).

13. La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende
 - (a) dos restos capaces de unirse específicamente a OX40,
 - (b) que comprende dos restos capaces de unirse específicamente a FAP, y
 - (c) un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad capaz de asociarse establemente,
14. La molécula de unión a antígeno biespecífica de la reivindicación 13, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica es bivalente tanto para OX40 como para FAP.
15. La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende
 - (a) dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas de un anticuerpo que comprenden dos fragmentos Fab capaces de unirse específicamente a OX40 y el dominio Fc, y
 - (b) dos fragmentos Fab adicionales capaces de unirse específicamente a FAP, en donde cada uno de dichos fragmentos Fab adicionales están conectados a través de un enlazador peptídico al extremo C de las cadenas pesadas de (a).
16. La molécula de unión a antígeno biespecífica de la reivindicación 15, en la que los dos fragmentos Fab adicionales capaces de unirse específicamente a FAP son fragmentos Fab retrocruzados en los que los dominios variables VL y VH están sustituidos entre sí, y cada una de las cadenas VL-CH está conectada mediante un enlazador peptídico al extremo C de las cadenas pesadas de (a).
17. La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende
 - (a) dos restos capaces de unirse específicamente a OX40,

- (b) un resto capaz de unirse específicamente a FAP, y
 - (c) un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad capaz de asociarse establemente.
- 18.** La molécula de unión a antígeno biespecífica de la reivindicación 17, en donde la molécula de unión a antígeno biespecífica es bivalente para OX40 y monovalente para FAP.
- 19.** La molécula de unión a antígeno biespecífica de las reivindicaciones 1 a 12 o 17 o 18, que comprende
- (a) dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas de un anticuerpo que comprenden dos fragmentos Fab capaces de unirse específicamente a OX40 y el dominio Fc, y
 - (b) un dominio VH y VL capaz de unirse específicamente a FAP, en donde el dominio VH está conectado a través de un enlazador peptídico al extremo C-terminal de una de las cadenas pesadas y en donde el dominio VL está conectado a través de un enlazador peptídico al extremo C-terminal de la segunda cadena pesada.
- 20.** Un polinucleótido que codifica la molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.
- 21.** Un anticuerpo que se une específicamente a OX40, en el que dicho anticuerpo comprende:
- (i) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 25 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 26,
 - (ii) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 27 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 28,
 - (iii) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 29 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 30,

- (iv) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 31 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 32,
- (v) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 33 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 34,
- (vi) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 35 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 36, o
- (vii) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 37 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 38,

22. Un polinucleótido que codifica el anticuerpo de la reivindicación 21.

23. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un anticuerpo de la reivindicación 21 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

24. La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o el anticuerpo de la reivindicación 21 o la composición farmacéutica de la reivindicación 23, para su uso como medicamento.

25. La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o el anticuerpo de la reivindicación 21, o la composición farmacéutica de la reivindicación 23, para su uso

- (i) en la estimulación de la respuesta de células T,
- (ii) en el soporte de la supervivencia de los linfocitos T activados,
- (iii) en el tratamiento de infecciones,
- (iv) en el tratamiento del cáncer,
- (v) en el retraso de la progresión del cáncer, o
- (vi) en prolongar la supervivencia de un paciente que padece cáncer.
