

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF que comprende
 - (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a PD1 y
 - (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
 en donde 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 mismo que están conectados entre sí mediante un enlazador peptídico y por que el segundo polipéptido comprende 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 ligandos de la familia 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 ligandos de la familia de TNF de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende
 - (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a PD1 y
 - (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
 en donde 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 donde el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL y en donde 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 dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y en donde 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

- (ii) el primer polipéptido contiene un dominio CH3 y el segundo polipéptido contiene un dominio CH3, respectivamente y en donde 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 mediante un enlazador peptídico y en donde 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 dominio CH3 de dicho polipéptido o
 - (iii) el primer polipéptido contiene un dominio VH-CL o VL-CH1 y el segundo polipéptido contiene un dominio VL-CH1 o un dominio VH-CL, respectivamente, en donde el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL y en donde 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 a VH o VL mediante un enlazador peptídico y en donde 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 VH o VL de dicho polipéptido.
4. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el miembro de la familia de ligandos de TNF se selecciona entre 4-1BBL y OX40L.
 5. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el miembro de la familia de ligando de TNF es 4-1BBL.
 6. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 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 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8, en particular, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 5.

7. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende
 - (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a PD1 y
 - (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
 en donde 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 SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 10 y por que el segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 5.
8. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende
 - (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a PD1 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 donde el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL,
 y en donde 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 fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y por 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.
9. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el resto capaz de unirse específicamente a PD1 es una molécula Fab capaz de unirse específicamente a PD1.
10. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el resto capaz de unirse específicamente a PD1 comprende
 - (a) un dominio VH que comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 13, (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y un dominio VL que comprende (iv) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 (v) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 y (vi) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18,

(b) un dominio VH que comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 y un dominio VL que comprende (iv) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (v) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 y (vi) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31,

(c) un dominio VH que comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34, (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 y un dominio VL que comprende (iv) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 (v) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38 y (vi) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39,

(d) un dominio VH que comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43 y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 y un dominio VL que comprende (iv) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45 (v) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 y (vi) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47,

(e) un dominio VH que comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51 y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52 y un dominio VL que comprende (iv) HVR-L1 que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53 (v) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 y (vi) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55,

(f) un dominio VH que comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58, (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59 y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60 y un dominio VL que comprende (iv) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 (v) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62 y (vi) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63 o

(g) un dominio VH que comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67 y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68 y un dominio VL que comprende (iv) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 (v) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70 y (vi) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71.

11. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el resto capaz de unirse específicamente a PD1 comprende

(a) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20,

(b) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22,

(c) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23,

(d) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24,

- (e) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25,
 - (f) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33,
 - (g) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41,
 - (h) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49,
 - (i) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57,
 - (k) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65 o
 - (l) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73.
12. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el resto capaz de unirse específicamente a PD1 comprende un dominio VH que comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y un dominio VL que comprende (iv) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, (v) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 y (vi) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18.
13. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el resto capaz de unirse específicamente a PD1 comprende
- (a) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 y

un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20,

(b) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22,

(c) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23,

(d) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 o

(e) un dominio VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y un dominio VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25.

14. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde 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 PD1, un primer péptido que comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF o fragmentos de los mismos conectados entre sí mediante 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.

15. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el primer péptido que comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico está fusionado en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio CL que forma 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 está fusionado en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio CH1 que forma parte de una cadena ligera.

16. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende

(a) al menos un dominio Fab capaz de unirse específicamente a PD1 y

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

en donde 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 donde 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 mediante un enlazador peptídico y en donde 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 dominio CH3 de dicho polipéptido.

17. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la molécula de unión a antígeno comprende

(i) un polipéptido de fusión que comprende una primera subunidad de un dominio Fc y 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 mediante un enlazador peptídico, (ii) una cadena pesada que comprende el dominio VH del dominio Fab capaz de unirse específicamente a PD1, una segunda subunidad del dominio Fc y un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo conectado mediante un enlazador peptídico al extremo C-terminal del dominio CH3 y (iii) una cadena ligera que comprende el dominio VL del dominio Fab capaz de unirse específicamente a PD1, o

(i) un polipéptido de fusión que comprende una primera subunidad de un dominio Fc y un ectodominio de un miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo

que está conectado al extremo C-terminal del dominio CH3 mediante un enlazador peptídico, (ii) una cadena pesada que comprende el dominio VH del dominio Fab capaz de unirse específicamente a PD1, una segunda subunidad del dominio Fc y dos ectodominios de dicho 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 mediante un enlazador peptídico, y (iii) una cadena ligera que comprende el dominio VL del dominio Fab capaz de unirse específicamente a PD1.

18. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 17, en donde el dominio Fc comprende una o más sustituciones de aminoácidos que reduce la unión a un receptor de Fc, en particular hacia un receptor Fcγ.
19. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, en donde el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende las sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración de acuerdo con el índice EU de Kabat).
20. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 19, en donde el dominio Fc comprende modificaciones de pomo en agujero que promueven la asociación de la primera y la segunda subunidad del dominio Fc.
21. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o 18 a 20, en donde la molécula de unión a antígeno comprende
 - (i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20 o una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24 y SEQ ID NO: 25,
 - (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada

entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78 y SEQ ID NO: 80 y

(iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79 y SEQ ID NO: 81.

22. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o 18 a 21, en donde la molécula de unión a antígeno comprende

(a) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 o SEQ ID NO: 171, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75,

(b) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 o SEQ ID NO: 171, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77,

(c) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 o SEQ ID NO: 171, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, o

(d) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82, una primera cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 o SEQ ID NO: 171, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81.

23. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o 16 o 18 a 20 que comprende dos dominios Fab capaces de unirse específicamente a PD1.
24. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o 16 o 18 a 20 o 23, en donde la molécula de unión a antígeno comprende
- (a) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 o SEQ ID NO: 171 o
 - (b) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87 y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 o SEQ ID NO: 171.
25. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o 17 o 18 a 20, en donde la molécula de unión a antígeno comprende
- (a) un polipéptido de fusión que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88, una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 o SEQ ID NO: 171,
 - (b) un polipéptido de fusión que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89, una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 o SEQ ID NO: 171,
 - (c) un polipéptido de fusión que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91, una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 o SEQ

ID NO: 171,

(b) un polipéptido de fusión que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83 o SEQ ID NO: 171.

26. Un polinucleótido aislado que codifica la molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.
27. Un vector, particularmente un vector de expresión, que comprende al polinucleótido aislado de la reivindicación 26.
28. Una célula hospedadora que comprende al polinucleótido aislado de la reivindicación 26 o al vector de la reivindicación 27.
29. 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 25, que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 28 en condiciones adecuadas para la expresión de la molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF y aislar la molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF.
30. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
31. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o la composición farmacéutica de la reivindicación 30, para su uso como medicamento.
32. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o la composición farmacéutica de la reivindicación 30, para su uso en la regulación positiva o la prolongación de la actividad de células T citotóxicas.

33. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en el tratamiento del cáncer.
34. Uso de la molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
35. Un método para tratar a un individuo que tiene cáncer que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de la molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o la composición farmacéutica de la reivindicación 30.
36. Un método para regular positivamente o prolongar la actividad de células T citotóxicas en un individuo que tenga cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de la molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligandos de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o la composición farmacéutica de la reivindicación 30.