

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ESPECÍFICOS PARA UN RECEPTOR DE TNF COESTIMULADOR".-Clase C07K 16/28.-Expediente número NC2018/0000710.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 9 de mayo del 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **2319** en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio, reivindicaciones relativas a un uso y el Nivel Inventivo de la presente invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Por otro lado, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- Se corrigió un error de traducción en la **reivindicación 1** actualmente presentada al reemplazar expresión “*una segunda cadena pesada*” por “*una CDR-L1*”, lo cual se encuentra soportado en la reivindicación 5 de la solicitud PCT. Además, se incluyeron las mutaciones de aminoácidos en el dominio Fc, las cuales están sustentadas en la reivindicación 9 actualmente presentada.
- Se modificó la redacción de la **reivindicación 4** actualmente presentada, de tal forma que ahora se hace referencia a “*una secuencia de aminoácidos que es idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ...*”, con el fin de dar claridad a la materia reclamada.
- Se eliminó la expresión “*al menos*” de la **reivindicación 6** actualmente presentada.
- Se reemplazó en las **reivindicaciones 13 y 17** el término *resto(s)* por el fragmento o dominio que define cada resto comprendido en la molécula de unión a antígeno reclamada. Adicionalmente, se eliminó de estas reivindicaciones y de la **reivindicación 15** actualmente presentada la dependencia a la reivindicación 6.
- Se eliminaron las **reivindicaciones 7 a 9, 24 y 25** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- Se cambió el orden de enumeración y dependencia de las **reivindicaciones 10 a 23** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de tal forma que en el capítulo reivindicatorio modificado corresponden a las **reivindicaciones 7 a 20**.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 20 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a anticuerpos biespecíficos que son específicos para un receptor coestimulador de TNF, los cuales son objeto de la presente solicitud y cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el examinador afirma lo siguiente:

- “*La reivindicación 1 no es clara porque se refiere a ‘(...) un dominio VL que comprende (iv) una segunda cadena pesada (...)’.* Se sugiere hacer la respectiva aclaración.”

Al respecto de esta objeción, por favor note que dicha frase corresponde a un error de traducción de la reivindicación.

En este sentido, por favor note que dicho error ha sido enmendado, tal como se aclara en el numeral 3.1 del presente memorial. Por lo tanto, esta reivindicación queda completamente superada.

- *"La reivindicación 4 no es clara porque se refiere a que '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'. Se sugiere aclarar que la secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos es seleccionada de la SEQ ID NO: 80 y SEQ ID NO: 82, o si el objeto es que contenga tanto la SEQ ID NO: 80 como SEQ ID NO: 82."*

En referencia a esta objeción, y siguiendo la recomendación de la examinadora, la reivindicación 4 modificada ahora se refiere a *"una secuencia de aminoácidos que es idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 80 y SEQ ID NO: 82"*, con lo que se aclara que la secuencia se escoge entre las SEQ listadas.

En consecuencia, esta reivindicación ahora es completamente clara, por lo que amablemente solicito que se dé por superada esta objeción.

- *"La reivindicación 6 no es clara porque el término 'al menos' es impreciso, y no permite distinguir el objeto de la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto."*

En relación con esta objeción, por favor note que el término objetado ha sido eliminado de dicha reivindicación, por lo que amablemente solicito que se retire la objeción a este respecto.

- *"Según la descripción, el objeto de la invención está caracterizado porque la molécula de unión biespecífica a OX40 y FAP, con los formatos de unión 2+1 y 2+2 comprende las estructuras obtenidas de los clones OX40(49B4)/FAP(28H1) o OX40(49B4)/FAP(4B9); pero ésta no está en las reivindicaciones en términos de la secuencia de aminoácidos de dichas estructuras, sino que las reivindicaciones 13, 15 y 17 se refieren a estas como '(a) dos restos capaces de unirse específicamente a OX40, (b)(...) dos restos capaces de unirse específicamente a FAP (...)', por ejemplo. Estas reivindicaciones que no mencionan las características esenciales del anticuerpo de la solicitud se presentan como dependientes de reivindicaciones precedentes, referentes al formato 1+1, pero es necesario que en estas reivindicaciones se caracterice la molécula de unión a OX40 y FAP de la solicitud en términos de sus estructuras, mediante sus SEQ ID No."*

Con respecto a esta objeción, me permito resaltar en primer lugar que las reivindicaciones 13, 15 y 17 (reivindicaciones 10, 12 y 14 del capítulo modificado) han sido modificadas, de tal forma que se reemplazó toda referencia a *restos* por el fragmento o dominio particular que define cada uno de dichos restos y, además, se eliminó su dependencia a la reivindicación 6, referida a una molécula biespecífica de formato 1 + 1, con el fin de eliminar cualquier falta de congruencia entre las reivindicaciones objetadas y sus dependientes.

De esta forma, dichas reivindicaciones ahora definen de manera más clara las moléculas de unión a antígeno definidos en las figuras 12A y 12D, ya que especifican que dichas moléculas están comprendidas por fragmentos de Fab y/o dominios VH, VL y/o Fc, en donde las secuencias que los caracterizan se encuentran definidas en la reivindicación 1, de la cual dependen, por lo que las reivindicaciones objetadas cuentan así con la suficiente claridad.

Teniendo en cuenta lo anterior, amablemente solicito que se retire, las objeciones a este respecto.

- *"La reivindicación 8 no es clara porque presenta como característica técnica esencial de la invención la funcionalidad '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', la cual no se acepta como característica técnica ya que no definen específicamente la estructura del dominio Fc. Un anticuerpo se caracteriza por la secuencia de aminoácidos mediante su SEQ. ID. No."*

Por favor note que la reivindicación objetada ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado. Por lo tanto, esta objeción queda completamente superada.

- *"Las reivindicaciones 13 a 19 no son claras porque el anticuerpo no está bien caracterizado. Debería presentarse su estructura completa, es decir, deberían mencionarse:*
 - *las secuencias de la cadena ligera y las secuencias de la cadena pesada; o*
 - *las secuencias de la región variable de la cadena ligera y las secuencias de la región variable de la cadena pesada; o*
 - *las secuencias de los 3 CDR de la cadena ligera y las secuencias de los 3 CDR de la cadena pesada."*

Al respecto de esta objeción, me permito resaltar que las reivindicaciones objetadas (reivindicaciones 10 a 16 del capítulo modificado) dependen de las reivindicaciones 1 a 5, en las cuales se definen las secuencias de los CDRs y las regiones VH y VL

que los caracterizan. Por lo tanto, las reivindicaciones objetadas se encuentran caracterizadas apropiadamente, tal y como lo pide la examinadora en sus observaciones.

Así las cosas, solicito atentamente que se reconsidere esta objeción.

En relación con los argumentos anteriormente expuestos, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por la Señora Examinadora. Asimismo, el capítulo reivindicatorio modificado cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

3.3. Reivindicaciones relativas a un uso

Ahora, con respecto a las objeciones presentadas por la Señora Examinadora considera según las cuales las reivindicaciones 24 y 25 se refieren a un uso.

En conexión con lo anterior, amablemente me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en donde se han eliminado las reivindicaciones objetadas, por lo que esta objeción queda completamente superada.

4. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1, y sus dependientes 2 a 12 y 20 a 23, carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento D1 (Wyzgol, A., "Generierung und Charakterisierung rekombinanter TNF-Liganden").

En conexión con lo anterior, el examinador inicialmente afirma que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 ya que dicho documento divulga anticuerpos biespecíficos de unión a OX40 y FAP para mejorar la actividad del receptor TNF de ligandos de señalización conjunta en células T, en donde la diferencia entre la invención y los compuestos del documento D1 consiste en su secuencia de aminoácidos.

No obstante, el examinador aclara que D1 realiza sugerencias para llegar a la presente invención pues enseña que el ligando no activo o poco activo OX40L resulta más activo mediante la oligomerización secundaria, por hexamerización del dominio Fc e inmovilización en la superficie celular. Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una secuencia de aminoácidos diferente con un dominio Fc de IgG1 del documento D1, en la secuencia del anexo 8.3.5 de D1

para así llegar a la materia de la invención, por lo cual, se concluye que la materia objeto de la solicitud es obvios.

Asimismo, el examinador asegura que las reivindicaciones 2 a 12 y 20 a 23, al no presentar alguna característica técnica esencial que aporte nivel inventivo a la reivindicación 1, también resultarían obvias y, en conclusión, las reivindicaciones 1 a 12 y 20 a 23 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado carecerían de nivel inventivo.

En vista de las objeciones anteriormente citadas, me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por el examinador, el documento D1 no sugiere de manera suficiente las modificaciones necesarias para llegar a las moléculas de unión a antígeno biespecíficas reclamadas por la presente solicitud.

Así, me permito resaltar en primer lugar que las moléculas de unión a antígeno biespecíficas de la presente invención se caracterizan porque comprenden un dominio Fc con afinidad de unión reducida a un receptor Fc y/o función efectora, de modo que se puede evitar la activación incontrolada de los receptores Fc que causan la activación sistémica de OX40 y, por lo tanto, efectos secundarios incontrolables. Además, y tal como se presenta en el Ejemplo 5, las moléculas dirigidas a FAP presentan la capacidad de reticularse en presencia de células tumorales que expresan FAP, logrando con dicha reticulación el rescate de la estimulación de TCR subóptima a través de una activación mediada por OX40 de linfocitos T CD4.

Por su parte, el documento D1 es una tesis de doctorado tesis que proporciona proteínas de fusión que comprenden un dominio scFv FAP y un dominio extracelular del ligando OX40 (denominado OX40L (52-183)), o proteínas de fusión que comprenden un dominio Fc de hu IgG1 y OX40L (52-183). En este sentido, y a pesar de que la examinadora reconoce que existen diferencias en la secuencia de aminoácidos entre las moléculas de D1 y la presente invención, no está reconociendo el impacto que genera la diferencia de secuencias en cuanto a sus propiedades intrínsecas, incluyendo afinidad y parámetros farmacocinéticos.

Así las cosas, por favor note que las moléculas divulgadas D1 se refieren a diversas variantes de ligandos de unión a TNF, entre las cuales se incluye una variante antiFAP-Flag-OX40L. Esta variante es meramente una cadena de polipéptidos que comprende un OX40L monomérico, por lo que no se refiere de ninguna manera a una molécula similar a un anticuerpo tal como las moléculas de la invención. Asimismo, tampoco se puede esperar que presenten propiedades farmacocinéticas favorables asociadas a este tipo de proteínas, tales como una vida media en suero larga que contribuye a una buena acumulación en el tejido diana y una relación favorable de distribución de tejido-sangre.

Además, la molécula con el dominio Fc de hu IgG1 en D1 no contiene las mutaciones de aminoácidos definidas en la reivindicación 1 modificada para las moléculas de unión de la presente invención, las cuales reducen la afinidad de unión a un receptor Fc y/o una función efectora. Por lo tanto, la molécula de D1 daría como resultado la activación sistémica de OX40 y los efectos secundarios resultantes asociados a dicha activación.

Por lo tanto, las moléculas de la presente invención presentan ventajas evidentes sobre las moléculas del documento citado.

En consecuencia, la persona versada en la técnica simplemente no tendría motivos para considerar cambiar las secuencias de aminoácidos divulgadas por D1 a fin de obtener las moléculas cubiertas por la presente solicitud con sus características técnicas asociadas. Por ende, la materia reclamada por la presente solicitud es inventiva a la luz del documento D1.

Teniendo en cuenta lo anterior, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD PARA LA SOLICITUD

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas en respuesta al Oficio N° 2319.

6. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar anticuerpos biespecíficos que son específicos para un receptor coestimulador de TNF, que están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los anticuerpos biespecíficos que son específicos para un receptor coestimulador de TNF, que son objeto de la solicitud en estudio, son novedosos y de ninguna manera resultarían evidentes para

la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **429 a 435** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **20 reivindicaciones**.

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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 NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 12,y un dominio VL que comprende
 - (iv) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 y SEQ ID NO: 15,
 - (v) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18, y
 - (vi) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 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, en donde 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).

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 NO: 25 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26,
- (ii) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28,
- (iii) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30,
- (iv) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32,
- (v) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34,

- (vi) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, o
 - (vii) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 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 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 VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 y SEQ ID NO: 37 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36 y SEQ ID NO: 38 y
 - (ii) el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las 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 una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 81 y SEQ ID NO: 83.
5. La molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

- (i) el resto capaz de unirse específicamente a OX40 comprende una región variable de cadena pesada VH 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 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha molécula comprende:
- (a) 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 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el dominio Fc comprende una modificación que promueve la asociación de la primera y segunda subunidad del dominio Fc.
- 8.** La molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 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.
- 9.** El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 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).
- 10.** La molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 7 a 9, que comprende

- (a) dos fragmentos de Fab capaces de unirse específicamente a OX40,
 - (b) dos fragmentos de Fab capaces de unirse específicamente a FAP,
y
 - (c) un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad capaz de asociarse establemente.
- 11.** La molécula de unión a antígeno biespecífica de la reivindicación 10, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica es bivalente tanto para OX40 como para FAP.
- 12.** La molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 7 a 10, 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).
- 13.** La molécula de unión a antígeno biespecífica de la reivindicación 12, 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).
- 14.** La molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 7 a 9, que comprende
- (a) dos fragmentos de Fab capaces de unirse específicamente a OX40,
 - (b) un dominio VH y VL capaz de unirse específicamente a FAP, y
 - (c) un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad capaz de asociarse establemente.

15. La molécula de unión a antígeno biespecífica de la reivindicación 14, en donde la molécula de unión a antígeno biespecífica es bivalente para OX40 y monovalente para FAP.
16. La molécula de unión a antígeno biespecífica de las reivindicaciones 1 a 5 o 7 a 9 o 14 o 15, 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.
17. Un polinucleótido que codifica la molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
18. 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 NO: 25 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26,
 - (ii) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28,
 - (iii) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30,
 - (iv) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32,

- (v) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34,
 - (vi) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, o
 - (vii) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38,
- 19.** Un polinucleótido que codifica el anticuerpo de la reivindicación 18.
- 20.** Una composición farmacéutica que comprende una molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o un anticuerpo de la reivindicación 18 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.