

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T capaz de unirse específicamente a CD3 y FolR1 que comprende
 - (i) un primer resto de unión a antígeno que es una molécula Fab capaz de unirse específicamente a CD3, y que comprende al menos una secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad de la cadena pesada (CDR) seleccionada del grupo que consiste en SEC ID NO: 37, SEC ID NO: 38 y SEC ID NO: 39 y al menos una CDR de cadena ligera seleccionada del grupo de SEC ID NO: 32, SEC ID NO: 33, SEC ID NO: 34
 - (ii) un segundo resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1) que comprende los aminoácidos 25 a 234 de FolR1 humano (SEC ID NO: 227),
 en donde el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a FolR1 comprende
 - (a) la CDR1 de cadena pesada de SEC ID NO: 16, la CDR2 de cadena pesada de SEC ID NO: 17, la CDR3 de cadena pesada de SEC ID NO: 18, y la CDR1 de cadena ligera de SEC ID N°: 32, la CDR2 de cadena ligera de SEC ID N°: 33, y la CDR3 de la cadena ligera de SEC ID N°: 34, o
 - (b) la CDR1 de cadena pesada de SEC ID NO: 16, la CDR2 de cadena pesada de SEC ID NO: 275, la CDR3 de cadena pesada de SEC ID NO: 315, y la CDR1 de cadena ligera de SEC ID NO: 32, la CDR2 de cadena ligera de SEC ID NO: 33, y la CDR3 de cadena ligera de SEC ID NO: 34.
2. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 1, en la que el primer resto de unión a antígeno comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 36 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 31.
3. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 1 o 2, que además comprende
 - (iii) un tercer resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a

FolR1 que comprende los aminoácidos 25 a 234 de FolR1 humano (SEC ID NO: 227),

en donde el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a FolR1 comprende

- a) la CDR1 de cadena pesada de SEC ID NO: 16, la CDR2 de cadena pesada de SEC ID NO: 17, la CDR3 de cadena pesada de SEC ID NO: 18, y la CDR1 de cadena ligera de SEC ID NO: 32, la CDR2 de cadena ligera de SEC ID NO: 33, y la CDR3 de cadena ligera de SEC ID NO: 34, o
- b) la CDR1 de cadena pesada de SEC ID NO: 16, la CDR2 de cadena pesada de SEC ID NO: 275, la CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO: 315, y la CDR1 de cadena ligera de SEC ID N°: 32, la CDR2 de cadena ligera de SEC ID N°: 33, y la CDR3 de la cadena ligera de SEC ID N°: 34.

4. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que uno o ambos del segundo y tercer resto de unión a antígeno es una molécula Fab.

5. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que además comprende

(vi) un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad capaces de asociarse de manera estable.

6. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 5, en la que el primer resto de unión a antígeno y el segundo resto de unión a antígeno están conectados cada uno en el extremo C-terminal de la cadena pesada de Fab al extremo N-terminal de la primera o la segunda subunidad del dominio Fc.

7. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de las reivindicaciones 4 o 6, en la que un tercer resto de unión a antígeno está conectado en el extremo C-terminal de la cadena pesada de Fab al extremo N-terminal de la cadena pesada de Fab del primer resto de unión a antígeno, opcionalmente a través de un enlazador peptídico.

8. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al FolR1 comprende
 - a) una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 15 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 31, o
 - b) una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 274 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 31.
9. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende no más de un resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a CD3.
10. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en la que el primer y el segundo resto de unión a antígeno y el dominio Fc son parte de una molécula de inmunoglobulina.
11. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 10, en la que el dominio Fc es una inmunoglobulina de clase IgG, específicamente un dominio Fc de IgG₁ o IgG₄.
12. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en la que el dominio Fc es un dominio Fc humano.
13. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en la que cada subunidad del dominio Fc comprende tres sustituciones de aminoácidos que reducen la unión a un receptor de Fc activador y/o la función efectora en comparación con un dominio Fc de IgG1 nativo, siendo dichas sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración de Kabat).
14. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 13, en la que el receptor de Fc es un receptor de Fcγ.

15. Un polinucleótido aislado que codifica la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
16. Un vector, particularmente un vector de expresión, que comprende al polinucleótido de la reivindicación 15.
17. Una célula hospedadora que comprende el polinucleótido de la reivindicación 15 o el vector de la reivindicación 16, en donde la célula hospedadora es una célula de ovario de hámster chino (CHO), una célula de riñón embrionario humano (HEK) o una célula linfoide (célula Y0, célula NS0 o célula Sp20).
18. Un método para producir la molécula de unión a antígeno biespecífico activadora de células T capaz de unirse específicamente a CD3 y al receptor 1 de folato (FolR1), que comprende las etapas de a) cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 17 en condiciones adecuadas para la expresión de la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T y b) recuperar la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T.
19. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
20. Un método *in vitro* para inducir la lisis de una célula diana FolR1⁺, que comprende el paso de, (i) poner en contacto una célula diana con la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y (ii) poner en contacto la célula diana con una célula T CD3⁺.