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 CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 y un Dominio VL que comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, o

un dominio VH que comprende CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y un Dominio VL que comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, o

un dominio VH que comprende CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 y un Dominio VL que comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, o

un dominio VH que comprende CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 y un Dominio VL que comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22, o

un dominio VH que comprende CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, CDR-H2 que comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 5, CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y un Dominio VL que comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, o

un dominio VH que comprende CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 y un Dominio VL que comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, o

un dominio VH que comprende CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 y un Dominio VL que comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18 y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24,

(b) un resto capaz de unirse específicamente a la Proteína de Activación de Fibroblasto (FAP), en donde el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende

un dominio VH que comprende CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72 y un Dominio VL que comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78, o

un dominio VH que comprende CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69, CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71, CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73 y un Dominio VL que comprende CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75, CDR-L2

que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77 y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de 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 el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende

(i) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81, o

(ii) una región variable de cadena pesada VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 y una región variable de cadena ligera VL que comprende una secuencia de aminoácidos de 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 VL 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 VL 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 (numeración de acuerdo con el índice EU de Kabat) 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. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.