

## REIVINDICACIONES

1. Una molécula de unión a antígeno que contiene un trímero de ligando de la familia de TNF que comprende
  - (a) uno o dos restos capaces de unirse específicamente a CD19 y
  - (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
 en la que la molécula se caracteriza por que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL o un fragmento del mismo y donde el ectodominio 4-1BBL comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 1, SEC ID N°: 2, SEC ID N°: 3, SEC ID N°: 4, SEC ID N°: 96, SEC ID N°: 373, SEC ID N°: 374 y SEC ID N°: 375, y
  - (c) un dominio Fc de una molécula de inmunoglobulina G (IgG)
  
2. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de las reivindicaciones 1, que comprende
  - (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a CD19 y
  - (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
 en la que 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 la que el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL, y en la que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL o fragmentos de los mismos que están conectados entre sí y al dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y en la que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de 4-1BBL 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 la que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al extremo C-terminal del dominio CH3 por un enlazador peptídico y en la que el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de 4-1BBL 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 de VH-CL o VL-CH1 y el segundo polipéptido contiene un dominio de VL-CH1 o un dominio de VH-CL,

respectivamente, en la que el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL, y en la que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y a una VH o VL mediante un enlazador peptídico y en la que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento de los mismos conectado a través de un enlazador peptídico a la VL o VH de dicho polipéptido.

3. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el ectodominio de 4-1BBL comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 1 o SEC ID N°: 96.
4. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el ectodominio de 4-1BBL comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 96.
5. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a CD19 y (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro, en la que 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 SEC ID N°: 5, SEC ID N°: 97, SEC ID N°: 98 y SEC ID N°: 99 y por que el segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 1, SEC ID N°: 96, SEC ID N°: 3 y SEC ID N°: 4.
6. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a CD19, 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 la que el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL, y en la que la molécula de unión a antígeno se caracteriza por que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-

1BBL o los fragmentos del mismo que se conectan entre sí y al dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y por que el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al dominio CL o CH1 de dicho polipéptido.

7. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el resto capaz de unirse específicamente a CD19 se selecciona del grupo que consiste en un fragmento de anticuerpo, una molécula Fab, una molécula Fab sobrecruzada, una molécula Fab monocatenaria, una molécula Fv, una molécula scFv, un anticuerpo de un solo dominio, una VH y una proteína de unión a antígeno de armazón.
8. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la molécula comprende un resto capaz de unirse específicamente a CD19.
9. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el resto capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana es una molécula Fab capaz de unirse específicamente a CD19.
10. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 o un dominio Fc de IgG4.
11. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que 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 un antígeno de célula diana, un primer péptido que comprende dos ectodominios de 4-1BBL o fragmentos de los mismos conectados entre sí por 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 4-1BBL fusionado en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a una segunda cadena ligera o pesada, respectivamente.

- 12.** La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el primer polipéptido que comprende dos ectodominios 4-1BBL o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico se fusiona en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio CH1 que es parte de una cadena pesada, y el segundo péptido que comprende un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio CL que es parte de una cadena ligera.
- 13.** La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el primer polipéptido que comprende dos ectodominios de 4-1BBL o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico se fusiona en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio CL que es parte de una cadena pesada, y el segundo péptido que comprende un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio CH1 que es parte de una cadena ligera.
- 14.** La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el primer polipéptido que comprende dos ectodominios de 4-1BBL o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico se fusiona en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio VH que es parte de una cadena pesada, y el segundo péptido que comprende un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio VL que es parte de una cadena ligera.
- 15.** La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a CD19, y (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí por un enlace disulfuro, en la que 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 la que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL o fragmentos del mismo que están conectados

entre sí y al extremo C-terminal del dominio CH3 por un enlazador peptídico y en la que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al extremo C-terminal del dominio CH3 de dicho polipéptido.

16. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de la reivindicación 15, que comprende dos restos capaces de unirse específicamente a un antígeno de célula diana.
17. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que el resto capaz de unirse específicamente a CD19 comprende un dominio VH que comprende (i) la CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 195 o SEC ID N°: 252, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 196 o SEC ID N°: 253, y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 197 o SEC ID N°: 254, y un dominio VL que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 198 o SEC ID N°: 249, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 199 o SEC ID N°: 250, y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 200 o SEC ID N°: 251.
18. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 18 a 26, 29 a 30, 32 y 33, en la que el resto capaz de unirse específicamente a CD19 comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 201 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 202 o en la que el resto capaz de unirse específicamente a CD19 comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 357 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 358.
19. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 17 y 18, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 201 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que

- comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 202 o una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 357 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 358,
- (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 14, SEC ID N°: 108, SEC ID N°: 111 y SEC ID N°: 113, y
- (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 15, SEC ID N°: 109, SEC ID N°: 110, SEC ID N°: 112 y SEC ID N°: 114.
- 20.** La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, 17 a 19, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 201 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 202 o una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 357 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 358,
- (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 115, SEC ID N°: 117, SEC ID N°: 119 y SEC ID N°: 173, y
- (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 116, SEC ID N°: 118, SEC ID N°: 120 y SEC ID N°: 174.
- 21.** La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y 15 a 18, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (i) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 209, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 210, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 206, o
- (ii) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 213, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 214, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 206, o (iii) una primera cadena

pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 309, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 310, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 279, o

(iv) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 313, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 314, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 279.

- 22.** Una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.