

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de unión a antígeno que contiene un trímero de ligando de la familia de TNF que comprende

(a) una o dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente a la proteína de activación de fibroblastos (FAP), en donde las moléculas Fab capaces de unirse específicamente a FAP comprenden cada una un dominio VH que comprende (i) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 7 o SEC ID NO: 100, (ii) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 8 o SEC ID NO: 101, y (iii) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 9 o SEC ID NO: 102, y un dominio VL que comprende (iv) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 10 o SEC ID NO: 103, (v) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO :11 o SEC ID NO:104, y (vi) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:12 o SEC ID NO:105,

(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 porque el primer polipéptido comprende dos ectodominios de OX40L o un fragmento del mismo que están conectados entre sí mediante un enlazador peptídico y porque el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de dicho OX40L o un fragmento del mismo y en donde el ectodominio de OX40L comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 53 o SEC ID NO: 54, 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 la reivindicación 1, que comprende

(a) una o dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente a FAP, 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, donde el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace

disulfuro entre el dominio CH1 y CL, y donde el primer polipéptido comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y en el que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de OX40L o un fragmento del mismo conectado mediante 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 donde el primer polipéptido comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al extremo C-terminal del dominio CH3 mediante un péptido enlazador y en el que el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de dicho OX40L 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, donde el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el CH1 y dominio CL, y en el que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y a VH o VL mediante un enlazador peptídico y en el que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de dicho OX40L o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico a VL o VH de dicho polipéptido.

3. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende

- (a) una o dos moléculas de Fab capaces de unirse específicamente a FAP, y
- (b) un primer polipéptido que contiene un dominio CH1 o CL y un segundo polipéptido que contiene un dominio CL o CH1, respectivamente, 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 porque el primer polipéptido comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y porque el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de

dicho OX40L o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al dominio CL o CH1 de dicho polipéptido.

4. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la molécula comprende una molécula Fab capaz de unirse específicamente a FAP.
5. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la molécula Fab capaz de unirse específicamente a FAP comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 16 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 17 o donde el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 106 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 107.
6. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 o un dominio Fc de IgG4.
7. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la molécula de unión a antígeno comprende
una primera cadena pesada y una primera cadena ligera, que comprenden ambas una molécula Fab capaz de unirse específicamente a FAP,
un primer péptido que comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo 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 OX40L fusionado en su extremo C-terminal mediante un tercer péptido conector a una segunda cadena ligera o pesada, respectivamente
8. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el primer péptido que comprende dos ectodominios de OX40L 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 CH1 que forma parte de una cadena pesada,
y el segundo péptido que comprende un ectodominio de dicho OX40L o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio CL que forma parte de una cadena ligera.

9. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el primer péptido que comprende dos ectodominios de OX40L 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 OX40L o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio CH1 que forma parte de una cadena ligera.
10. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el primer péptido que comprende dos ectodominios de OX40L 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 VH que forma parte de una cadena pesada,
y el segundo péptido que comprende un ectodominio de dicho OX40L o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio VL que forma parte de una cadena ligera.
11. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende
 - (a) al menos una molécula Fab capaz de unirse específicamente a FAP, y
 - (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
 donde la molécula de unión a antígeno se caracteriza porque el primer polipéptido contiene un dominio CH3 y el segundo polipéptido contiene un dominio CH3, respectivamente, y donde el primer polipéptido comprende dos ectodominios de OX40L o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al extremo C-terminal del dominio CH3 mediante un enlazador peptídico y en el que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de dicho OX40L o un

fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al extremo C-terminal del dominio CH3 de dicho polipéptido.

12. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de la reivindicación 9, que comprende dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente a FAP.
13. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende
 - (a) una o dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente a un FAP y
 - (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
 donde la molécula de unión a antígeno se caracteriza porque el primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 371 o SEC ID NO: 372 y porque el segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 53 o SEC ID NO: 54
14. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, 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 NO: 16 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 17 o
una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:106 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:107,
 - (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID NO:355, y
 - (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:356.
15. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión a antígeno que contiene trímeros de ligandos de la familia TNF de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.