

REIVINDICACIONES

1. Una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 caracterizada por la unión monovalente a CD28, que comprende
 - (a) un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD28,
 - (b) al menos un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor, y
 - (c) un dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad capaces de lograr una asociación estable que comprenden una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la afinidad de unión de la molécula de unión al antígeno por un receptor Fc y/o función efectora.
2. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el dominio Fc es de subclase de IgG1 humana y comprende las mutaciones de los aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración de acuerdo con el índice EU de Kabat).
3. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD28 comprende
 - (i) una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada CDR-H1 de SEQ ID NO: 36, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 37, y una CDR-H3 de SEQ ID NO: 38, y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena liviana CDR-L1 de SEQ ID NO: 39, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 40 y una CDR-L3 de SEQ ID NO: 41; o
 - (ii) una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende una CDR-H1 de SEQ ID NO: 20, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 21, y una CDR-H3 de SEQ ID NO: 22, y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende una CDR-L1 de SEQ ID NO: 23, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 24 y una CDR-L3 de SEQ ID NO: 25.

4. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD28 comprende una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26, y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27.
5. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD28 comprende una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50 y SEQ ID NO:51, y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60 y SEQ ID NO:61.
6. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o 5, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD28 comprende
 - (a) una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54, o
 - (b) una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27, o
 - (c) una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51 y una región variable de la cadena

liviana (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61,
o

(d) una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46 y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53,
o

(e) una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46 y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:54,
o

(f) una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46 y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:59,
o

(g) una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46 y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27,
o

(h) una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:43 y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27,
o

(i) una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42 y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53,
o

(j) una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42 y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:59,
o

(k) una región variable de la cadena pesada (V_H CD28) que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:42 y una región variable de la cadena liviana (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27.

7. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor se selecciona del grupo que consiste en proteína de activación de fibroblastos (FAP), antígeno carcinoembrionario (CEA), receptor alfa de folato (FolR1), proteoglicano de sulfato de condroitina asociado a melanoma (MCSP), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), p95HER2, molécula de adhesión a la célula epitelial (EpCAM), HER3, CD30, TPBG (5T4), CD19, CD79b, CD20, CD22, CD37, CD38, BCMA y GPRC5D.
8. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor es un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica al antígeno carcinoembrionario (CEA).
9. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CEA comprende
 - (i) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189, y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190, y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192, y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193, o
 - (ii) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:180, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:181, y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182, y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende una CDR-L1 que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:183, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:184, y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:185, o

(iii) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:127, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:128, y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:129, y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:130, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:131, y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:132,

(iv) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:507, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:508, y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:509, y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:510, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:511, y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:512.

10. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CEA comprende una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:186, y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:187.
11. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CEA comprende
 - (a) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195, o

- (b) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197, o
- (c) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199, o
- (d) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201, o
- (e) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203, o
- (f) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205, o
- (g) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207, o
- (h) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:209, o
- (i) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:210 y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:211, o

- (j) una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:212 y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:213.
12. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 u 11, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CEA comprende una región variable de la cadena pesada (V_H CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y una región variable de la cadena liviana (V_L CEA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201.
 13. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor es un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a la proteína de activación de fibroblastos (FAP).
 14. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 13, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a FAP comprende
 - (a) una región variable de la cadena pesada (V_H FAP) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14, y una región variable de la cadena liviana (V_L FAP) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17, o
 - (b) una región variable de la cadena pesada (V_H FAP) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, y una región variable de la cadena liviana (V_L FAP) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8, y (vi) CDR-L3 que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9.

15. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 13 o 14, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a FAP comprende una región variable de la cadena pesada (V_H FAP) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18 y una región variable de la cadena liviana (V_L FAP) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19.
16. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor es un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a la molécula de adhesión a la célula epitelial (EpCAM).
17. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 16, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a EpCAM comprende una región variable de la cadena pesada (V_H EpCAM) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:515, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:516, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:517, y una región variable de la cadena liviana (V_L EpCAM) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:518, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:519, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:520.
18. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 16 o 17, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a EpCAM comprende una región variable de la cadena pesada (V_H EpCAM) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:521 y una región variable de la cadena liviana (V_L EpCAM) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:522.
19. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor es un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a

HER3.

20. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 19, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a HER3 comprende una región variable de la cadena pesada (V_H HER3) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:523, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:524, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:525, y una región variable de la cadena liviana (V_L HER3) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:526, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:527, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:528.
21. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 19 o 20, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a HER3 comprende una región variable de la cadena pesada (V_H HER3) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:529 y una región variable de la cadena liviana (V_L HER3) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:530.
22. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor es un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD30.
23. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 22, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD30 comprende una región variable de la cadena pesada (V_H CD30) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:531, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:532, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:533, y una región variable de la cadena liviana (V_L CD30) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:534, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:535, y (vi) CDR-L3 que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:536.

24. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 22 o 23, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD30 comprende una región variable de la cadena pesada (V_H CD30) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:537 y una región variable de la cadena liviana (V_L CD30) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:538.
25. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor es un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a TBPG.
26. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 25, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a TBPG comprende una región variable de la cadena pesada (V_H TBPG) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:539, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:540, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:541, y una región variable de la cadena liviana (V_L TBPG) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:542, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:543, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:544.
27. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 25 o 26, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a TBPG comprende una región variable de la cadena pesada (V_H TBPG) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:545 y una región variable de la cadena liviana (V_L TBPG) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:546.
28. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor es un antígeno de superficie celular de un mieloma múltiple (MM) seleccionado

del grupo que consiste en CD38, BCMA y GPRC5D.

29. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 28, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor es un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a GPRC5D.
30. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 28 o 29, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a GPRC5D comprende
 - (a) una región variable de la cadena pesada (V_H GPRC5D) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:563, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:564, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:565, y una región variable de la cadena liviana (V_L GPRC5D) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:566, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:567, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:568, o
 - (b) una región variable de la cadena pesada (V_H GPRC5D) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:579, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:580, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:581, y una región variable de la cadena liviana (V_L GPRC5D) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:582, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:583, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:584.
31. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 28 a 30, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a GPRC5D comprende una región variable de la cadena pesada (V_H GPRC5D) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:569 y una región variable de la cadena liviana (V_L GPRC5D) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:570.
32. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 28, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor es un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD38.

33. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 28 o 32, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD38 comprende una región variable de la cadena pesada (V_H CD38) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:547, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:548, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:549, y una región variable de la cadena liviana (V_L CD38) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:550, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:551, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:552.
34. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 28 o 32 o 33, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD38 comprende una región variable de la cadena pesada (V_H CD38) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:553 y una región variable de la cadena liviana (V_L CD38) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:554.
35. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 28, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor es un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a BCMA.
36. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 28 o 35, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a BCMA comprende una región variable de la cadena pesada (V_H BCMA) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:555, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:556, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:557, y una región

variable de la cadena liviana (V_L BCMA) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:558, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:559, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:560.

37. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 28 o 35 o 36, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a BCMA comprende una región variable de la cadena pesada (V_H BCMA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:561 y una región variable de la cadena liviana (V_L BCMA) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:562.
38. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor es un antígeno de superficie de linfocitos B seleccionado del grupo que consiste en CD19, CD79b, CD20, CD22 y CD37.
39. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 38, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor es un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD19.
40. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 38 o 39, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD19 comprende
 - (a) una región variable de la cadena pesada (V_H CD19) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:406, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:407, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:408, y una región variable de la cadena liviana (V_L CD19) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:409, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:410, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:411, o

- (b) una región variable de la cadena pesada (V_H CD19) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:414, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:415, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:416, y una región variable de la cadena liviana (V_L CD19) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:417, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:418, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:419.
41. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 38 o 39 o 40, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD19 comprende (a) una región variable de la cadena pesada (V_H CD19) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 98 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:412, y una región variable de la cadena liviana (V_L CD19) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 98 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:413, o (b) una región variable de la cadena pesada (V_H CD19) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 98 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:420, y una región variable de la cadena liviana (V_L CD19) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 95 %, 98 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:421.
42. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 38 a 41, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD19 comprende una región variable de la cadena pesada (V_H CD19) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:412 y una región variable de la cadena liviana (V_L CD19) que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:413.
43. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 38, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor es un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD79b.

44. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 38 o 43, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a CD79b comprende una región variable de la cadena pesada (V_H CD79b) que comprende (i) CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:422, (ii) CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:423, y (iii) CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:424, y una región variable de la cadena liviana (V_L CD79b) que comprende (iv) CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:425, (v) CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:426, y (vi) CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:427.
45. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 38 o 43 o 44, en donde el dominio de unión al antígeno capaz de unirse a CD79b comprende una región variable de la cadena pesada (V_H CD79b) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:428, y una región variable de la cadena liviana (V_L CD79b) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:429.
46. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, que comprende
- (a) un fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28,
 - (b) un fragmento crossFab capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor, y
 - (c) un dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad capaces de lograr una asociación estable que comprenden una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la afinidad de unión de la molécula de unión al antígeno por un receptor Fc y/o función efectora.
47. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, que comprende
- (a) un primer fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28,
 - (b) un segundo fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor, y

(c) un dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad capaces de lograr una asociación estable que comprenden una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la afinidad de unión de la molécula de unión al antígeno por un receptor Fc y/o función efectora,

en donde el primer fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28 se fusiona en el extremo C de la cadena pesada de Fab con el extremo N de la cadena pesada de Fab del segundo fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor, que a su vez se fusiona en su extremo C con el extremo N de una de las subunidades del dominio Fc.

48. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, que comprende

(a) un primer fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28,

(b) un segundo y un tercer fragmento Fab capaces de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor, y

(c) un dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad capaces de lograr una asociación estable que comprenden una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la afinidad de unión de la molécula de unión al antígeno por un receptor Fc y/o función efectora,

en donde el primer fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28 se fusiona en el extremo C de la cadena pesada de Fab con el extremo N de la cadena pesada de Fab del segundo fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor, que a su vez se fusiona en su extremo C con el extremo N de la primera subunidad del dominio Fc, y el tercer fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor se fusiona en el extremo C de la cadena pesada de Fab con el extremo N de la segunda subunidad del dominio Fc.

49. Uno o más polinucleótidos aislados que codifican la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48.

50. Uno o más vectores, en particular, vectores de expresión, que comprenden el/los polinucleótido(s) de acuerdo con la reivindicación 49.

51. Una célula huésped que comprende el/los polinucleótido(s) de acuerdo con la reivindicación 49 o el/los vector(es) de acuerdo con la reivindicación 50.
52. Un método para producir una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28, que comprende las etapas de a) cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 51 en condiciones adecuadas para la expresión de la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 y b) opcionalmente recuperar la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28.
53. Una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28, producida mediante el método de acuerdo con la reivindicación 52.
54. Una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48 y al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.