

REIVINDICACIONES

1. Una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 caracterizada por la unión monovalente a CD28, que comprende
 - (a) un fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28 que comprende
 - (i) una región variable de cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una región variable de cadena ligera (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, o
 - (ii) una región variable de cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 y una región variable de cadena ligera (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, o
 - (iii) una región variable de cadena pesada (V_H CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42 y una región variable de cadena ligera (V_L CD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27,
 - (b) un dominio cruzado Fab capaz de unirse de manera específica a CD19 que comprende
 - (i) una región variable de cadena pesada (V_H CD19) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 412 y una región variable de cadena ligera (V_L CD19) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 413, y
 - (c) un dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad capaces de lograr una asociación estable que son de la subclase IgG1 humana y que comprenden las mutaciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice EU de Kabat).
2. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fragmento Fab capaz de unirse específicamente a CD28 comprende una región variable de cadena pesada (V_H CD28) que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una región variable de cadena ligera (VLCD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54.

3. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de la reivindicación 1, en la que el fragmento Fab capaz de unirse específicamente a CD28 comprende una región variable de cadena pesada (VHCD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 y una región variable de cadena ligera (VLCD28) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53.
4. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de la reivindicación 1 que comprende una primera cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122, una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 430 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 431.
5. La molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de la reivindicación 1 que comprende una primera cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121, una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 116, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:430 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:431.
6. 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 5.
7. Uno o más vectores, en particular, vectores de expresión, que comprenden el/los polinucleótido(s) de acuerdo con la reivindicación 6.
8. Una célula huésped que comprende el/los polinucleótido(s) de acuerdo con la reivindicación 6 o el/los vector(es) de acuerdo con la reivindicación 7.
9. Un método para producir una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28, que comprende la etapa de a) cultivar la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 8 en condiciones adecuadas para la expresión de la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28.

10. El método de la reivindicación 9, que adicionalmente comprende recuperar la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28.
11. Una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.