

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40882 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/395; C07K 14/705;
C07K 16/40; C07K 16/30;
C07K 16/28**
- (43) Date de publication : **29.05.2020**
-
- (21) N° Dépôt : **40882**
- (22) Date de Dépôt : **13.11.2015**
- (30) Données de Priorité : **14.11.2014 EP 14193260**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/076528 13.11.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15797922.0
- (71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **MOESSNER, Ekkehard ; KLEIN, Christian ; BRUENKER, Peter ; FERRARA KOLLER, Claudia ; GRAU-RICHARDS, Sandra ; REGULA, Joerg Thomas ; UMAÑA, Pablo ; LEVITSKY, Viktor ; AMANN, Maria ; CLAUS, Christina**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
-
- (54) Titre : **MOLÉCULES DE LIAISON D'ANTIGÈNE COMPRENANT UN TRIMÈRE DE LIGAND DE LA FAMILLE TNF**
- (57) Abrégé : L'invention concerne de nouvelles molécules de liaison à l'antigène comprenant un ligand trimérique de la famille du TNF comprenant (a) au moins une partie capable de se lier de manière spécifique à un antigène d'une cellule cible et (b) un premier et un second polypeptides liés l'un à l'autre par un pont disulfure, et caractérisés par le fait que le premier polypeptide comprend deux ectodomains d'un membre de la famille des ligands du TNF ou des fragments de ce dernier, liés l'un à l'autre par un peptide lieur, et que le second polypeptide comprend un seul ectodomaine dudit membre de la famille des ligands du TNF ou un fragment de ce dernier.

MOLÉCULES DE LIAISON D'ANTIGÈNE COMPRENANT UN TRIMÈRE DE LIGAND
DE LA FAMILLE TNF

Revendications

1. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF
5 comprenant
- (a) au moins une molécule Fab capable de se lier spécifiquement à un antigène de cellule cible,
- (b) un premier et un second polypeptide qui sont liés l'un à l'autre par une liaison disulfure, dans laquelle la molécule de liaison d'antigène est caractérisée en ce que le premier
10 polypeptide contient un premier domaine constant de chaîne lourde (CH1) ou un domaine constant de chaîne légère (CL) et le second polypeptide contient respectivement un domaine CL ou CH1, dans laquelle le second polypeptide est lié au premier polypeptide par une liaison disulfure entre le domaine CH1 et CL, et dans laquelle le premier polypeptide comprend deux ectodomains d'un élément de la
15 famille de ligands TNF choisi parmi 4-1BBL comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 1, la SEQ ID NO : 2, la SEQ ID NO : 3, la SEQ ID NO : 4, la SEQ ID NO : 96, la SEQ ID NO : 373, la SEQ ID NO : 374 et la SEQ ID NO : 375 ou OX40L comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 53 ou SEQ ID NO : 54 qui sont reliés l'un à l'autre et au
20 domaine CH1 ou CL par un lieu peptidique et dans laquelle le second polypeptide comprend un ectodomaine dudit élément de la famille de ligands TNF choisi parmi 4-1BBL comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 1, la SEQ ID NO : 2, la SEQ ID NO : 3, la SEQ ID NO : 4, la SEQ ID NO : 96, la SEQ ID NO : 373, la SEQ ID NO : 374 et la SEQ ID NO : 375 ou
25 OX40L comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 53 ou SEQ ID NO : 54 relié par un lieu peptidique au domaine CL ou CH1 dudit polypeptide, et comprenant en outre
- (c) un domaine Fc se composant d'un premier et d'un second sous-motif capables d'une association stable.
- 30 2. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon la revendication 1, dans laquelle l'élément de la famille de ligands TNF stimule l'activation des lymphocytes T humains.

3. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon les revendications 1 ou 2, dans laquelle l'élément de la famille de ligands TNF est 4-1BBL comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 1, la SEQ ID NO : 2, la SEQ ID NO : 3, la SEQ ID NO : 4, la
5 SEQ ID NO : 96, la SEQ ID NO : 373, la SEQ ID NO : 374 et la SEQ ID NO : 375.
4. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle l'ectodomaine d'un élément de la famille de ligands TNF comprend la séquence d'acides aminés choisie parmi la SEQ ID NO : 1 ou la SEQ ID NO : 96.
- 10 5. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle l'ectodomaine d'un élément de la famille de ligands TNF comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 96.
6. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant
15 (a) au moins une molécule Fab capable de se lier spécifiquement à un antigène de cellule cible et
(b) un premier et un second polypeptide qui sont liés l'un à l'autre par une liaison disulfure, dans laquelle la molécule de liaison d'antigène est caractérisée en ce que le premier polypeptide comprend la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la
20 SEQ ID NO : 5, la SEQ ID NO : 97, la SEQ ID NO : 98 et la SEQ ID NO : 99 et en ce que le second polypeptide comprend la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 1, la SEQ ID NO : 96, la SEQ ID NO : 3 et la SEQ ID NO : 4.
7. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une
25 quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle l'antigène de cellule cible est choisi dans le groupe constitué par une protéine d'activation des fibroblastes (FAP), un protéoglycane de sulfate de chondroïtine associé à un mélanome (MCSP), un récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR), un antigène carcino-embryonnaire (ACE), CD19, CD20 et CD33.
- 30 8. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une

- quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle l'antigène de cellule cible est une protéine d'activation des fibroblastes (FAP).
9. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle la molécule Fab capable de se lier
5 spécifiquement à une FAP comprend un domaine VH comprenant (i) CDR-H1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 7 ou SEQ ID NO : 100, (ii) CDR-H2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 8 ou SEQ ID NO : 101, et (iii) CDR-H3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 9 ou SEQ ID NO : 102, et un domaine VL comprenant (iv) CDR-L1 comprenant la séquence d'acides aminés de
10 SEQ ID NO : 10 ou SEQ ID NO : 103, (v) CDR-L2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 11 ou SEQ ID NO : 104, et (vi) CDR-L3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 12 ou SEQ ID NO : 105.
10. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle la molécule Fab capable de se lier
15 spécifiquement à une FAP comprend une chaîne lourde variable comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16 et une chaîne légère variable comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17 ou dans laquelle la fraction capable de se lier spécifiquement à une FAP comprend une chaîne lourde variable comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 106 et une chaîne légère variable comprenant une
20 séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 107.
11. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans laquelle le domaine Fc est une IgG, en particulier un domaine Fc d'IgG1 ou un domaine Fc d'IgG4.
12. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une
25 quelconque des revendications 1 à 11, dans laquelle le domaine Fc est un domaine Fc d'IgG1 comprenant les substitutions d'acides aminés en positions 234 et 235 (numérotation EU) et/ou 329 (numérotation EU).
13. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une
30 quelconque des revendications 1 à 12, dans laquelle la molécule de liaison d'antigène comprend

une première chaîne lourde et une première chaîne légère, les deux comprenant une molécule Fab capable de se lier spécifiquement à un antigène de cellule cible, un premier peptide comprenant deux ectodomains d'un élément de la famille de ligands TNF choisi parmi 4-1BBL comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe
5 constitué par la SEQ ID NO : 1, la SEQ ID NO : 2, la SEQ ID NO : 3, la SEQ ID NO : 4, la SEQ ID NO : 96, la SEQ ID NO : 373, la SEQ ID NO : 374 et la SEQ ID NO : 375 ou OX40L comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 53 ou SEQ ID NO : 54 reliés l'un à l'autre par un premier lieu peptidique fusionné au niveau de son extrémité C-terminale par un deuxième lieu peptidique à une seconde chaîne lourde ou légère, et un
10 second peptide comprenant un ectodomaine dudit élément de la famille de ligands TNF choisi parmi 4-1BBL comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 1, la SEQ ID NO : 2, la SEQ ID NO : 3, la SEQ ID NO : 4, la SEQ ID NO : 96, la SEQ ID NO : 373, la SEQ ID NO : 374 et la SEQ ID NO : 375 ou OX40L comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 53 ou SEQ ID NO : 54
15 fusionné au niveau de son extrémité C-terminale par un troisième lieu peptidique respectivement à une seconde chaîne légère ou lourde.

14. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans laquelle le premier peptide comprenant deux ectodomains d'un élément de la famille de ligands TNF choisi parmi 4-1BBL comprenant
20 la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 1, la SEQ ID NO : 2, la SEQ ID NO : 3, la SEQ ID NO : 4, la SEQ ID NO : 96, la SEQ ID NO : 373, la SEQ ID NO : 374 et la SEQ ID NO : 375 ou OX40L comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 53 ou SEQ ID NO : 54 reliés l'un à l'autre par un premier lieu peptidique est fusionné au niveau de son extrémité C-terminale par un
25 deuxième lieu peptidique à un domaine CH1 qui fait partie d'une chaîne lourde, et le second peptide comprenant un ectodomaine dudit élément de la famille de ligands TNF choisi parmi 4-1BBL comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 1, la SEQ ID NO : 2, la SEQ ID NO : 3, la SEQ ID NO : 4, la SEQ ID NO : 96, la SEQ ID NO : 373, la SEQ ID NO : 374 et la SEQ ID NO : 375 ou
30 OX40L comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 53 ou SEQ ID NO : 54 est fusionné au niveau de son extrémité C-terminale par un troisième lieu peptidique à un domaine CL qui fait partie d'une chaîne légère.

15. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans laquelle le premier peptide comprenant deux ectodomains d'un élément de la famille de ligands TNF choisi parmi 4-1BBL comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 1, la SEQ ID NO : 2, la SEQ ID NO : 3, la SEQ ID NO : 4, la SEQ ID NO : 96, la SEQ ID NO : 373, la SEQ ID NO : 374 et la SEQ ID NO : 375 ou OX40L comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 53 ou SEQ ID NO : 54 reliés l'un à l'autre par un premier lieu peptidique est fusionné au niveau de son extrémité C-terminale par un deuxième lieu peptidique à un domaine CL qui fait partie d'une chaîne lourde, et le second peptide comprenant un ectodomaine dudit élément de la famille de ligands TNF choisi parmi 4-1BBL comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 1, la SEQ ID NO : 2, la SEQ ID NO : 3, la SEQ ID NO : 4, la SEQ ID NO : 96, la SEQ ID NO : 373, la SEQ ID NO : 374 et la SEQ ID NO : 375 ou OX40L comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 53 ou SEQ ID NO : 54 est fusionné au niveau de son extrémité C-terminale par un troisième lieu peptidique à un domaine CH1 qui fait partie d'une chaîne légère.
16. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon les revendications 14 ou 15, dans laquelle dans le domaine CL adjacent à l'élément de la famille de ligands TNF choisi parmi 4-1BBL et OX40L l'acide aminé en position 123 (numérotation EU) a été remplacé par l'arginine (R) et l'acide aminé en position 124 (numérotation EU) a été substitué par la lysine (K), et dans laquelle dans le domaine CH1 adjacent à l'élément de la famille de ligands TNF choisi parmi 4-1BBL et OX40L les acides aminés en position 147 (numérotation EU) et en position 213 (numérotation EU) ont été substitués par l'acide glutamique (E).
17. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, dans laquelle la molécule de liaison d'antigène comprend
- (a) une première chaîne lourde et une première chaîne légère, les deux comprenant une molécule Fab capable de se lier spécifiquement à un antigène de cellule cible,
 - (b) une seconde chaîne lourde comprenant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 5, la SEQ ID NO : 97, la SEQ ID NO : 98 et la SEQ ID NO : 99, et une seconde chaîne légère comprenant une séquence d'acides aminés

choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 1, la SEQ ID NO : 96, la SEQ ID NO : 3 et la SEQ ID NO : 4.

18. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une
quelconque des revendications 1 à 14, dans laquelle la molécule de liaison d'antigène
5 comprend
- (i) une première chaîne lourde comprenant le domaine VH comprenant la séquence
d'acides aminés de SEQ ID NO : 16 et une première chaîne légère comprenant le domaine
VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17 ou
une première chaîne lourde comprenant le domaine VH comprenant la séquence d'acides
10 aminés de SEQ ID NO : 106 et une première chaîne légère comprenant le domaine VL
comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 107,
- (ii) une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le
groupe constitué par la SEQ ID NO : 14, la SEQ ID NO : 108, la SEQ ID NO : 111 et la
SEQ ID NO : 113, et
- 15 (iii) une seconde chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de
SEQ ID NO : 15, SEQ ID NO : 109, SEQ ID NO : 110, SEQ ID NO : 112 et
SEQ ID NO : 114.
19. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une
quelconque des revendications 1 à 13 et 15, dans laquelle la molécule de liaison d'antigène
20 comprend
- (i) une première chaîne lourde comprenant le domaine VH comprenant la séquence
d'acides aminés de SEQ ID NO : 16 et une première chaîne légère comprenant le domaine
VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17 ou
une première chaîne lourde comprenant le domaine VH comprenant la séquence d'acides
25 aminés de SEQ ID NO : 106 et une première chaîne légère comprenant le domaine VL
comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 107,
- (ii) une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le
groupe constitué par la SEQ ID NO : 115, la SEQ ID NO : 117, la SEQ ID NO : 119 et la
SEQ ID NO : 173, et
- 30 (iii) une seconde chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le
groupe constitué par la SEQ ID NO : 116, la SEQ ID NO : 118, la SEQ ID NO : 120 et la
SEQ ID NO : 174.

20. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, 15 et 19, choisie dans le groupe constitué par :
- a) une molécule comprenant une première chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 164, une première chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 125, une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 115 et une seconde chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 116 ;
 - b) une molécule comprenant une première chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 164, une première chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 125, une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 117 et une seconde chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 118 ;
 - c) une molécule comprenant deux chaînes légères comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 125, une première chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 123 et une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 124 ;
 - d) une molécule comprenant une première chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 164, une première chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 125, une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 119 et une seconde chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 120 ;
 - e) une molécule comprenant une première chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 164, une première chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 125, une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 173 et une seconde chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 174 ; et
 - f) une molécule comprenant deux chaînes légères comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 125, une première chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 126 et une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 127.
21. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, 15, 19 et 20, comprenant une première chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 164, une première chaîne légère

comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 125, une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 119 et une seconde chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 120.

22. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une
5 quelconque des revendications 1 à 7 et 11 à 17, dans laquelle l'antigène de cellule cible est un ACE.
23. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une
10 quelconque des revendications 1 à 7, 11 à 17 et 22, dans laquelle la molécule Fab capable de se lier spécifiquement à un ACE comprend un domaine VH comprenant (i) CDR-H1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 321, (ii) CDR-H2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 322, et (iii) CDR-H3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 323, et un domaine VL comprenant (iv) CDR-L1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 324, (v) CDR-L2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 325, et (vi) CDR-L3 comprenant la séquence
15 d'acides aminés de SEQ ID NO : 326.
24. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une
20 quelconque des revendications 1 à 7, 11 à 17, 22 et 23, dans laquelle la molécule Fab capable de se lier spécifiquement à un ACE comprend une chaîne lourde variable comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 329 et une chaîne légère variable comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 330.
25. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une
25 quelconque des revendications 1 à 7, 11 à 17 et 22 à 24, dans laquelle la molécule de liaison d'antigène comprend
- (i) une première chaîne lourde comprenant le domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 329 et une première chaîne légère comprenant le domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 330,
 - (ii) une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 14, la SEQ ID NO : 108, la SEQ ID NO : 111 et la SEQ ID NO : 113, et
 - 30 (iii) une seconde chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 15, SEQ ID NO : 109, SEQ ID NO : 110, SEQ ID NO : 112 et

SEQ ID NO : 114.

26. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, 11 à 17 et 22 à 24, dans laquelle la molécule de liaison d'antigène comprend
- 5 (i) une première chaîne lourde comprenant le domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 329 et une première chaîne légère comprenant le domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 330,
- (ii) une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 115, la SEQ ID NO : 117, la SEQ ID NO : 119 et la
- 10 SEQ ID NO : 173, et
- (iii) une seconde chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 116, la SEQ ID NO : 118, la SEQ ID NO : 120 et la SEQ ID NO : 174.
27. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une
- 15 quelconque des revendications 1 à 7, 11 à 17, 22 à 24 et 26, comprenant une première chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 333, une première chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 334, une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 119 et une seconde chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 120.
- 20 28. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, 7 à 16 et 22 à 24, dans laquelle l'élément de la famille de ligands TNF est OX40L comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 53 ou SEQ ID NO : 54.
29. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une
- 25 quelconque des revendications 1 à 2, 7 à 16, 22 à 24 et 28, dans laquelle l'ectodomaine d'un élément de la famille de ligands TNF comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 53.
30. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une
- 30 quelconque des revendications 1 à 2, 7 à 16, 22 à 24 et 28, comprenant
- (a) au moins une fraction capable de se lier spécifiquement à un antigène de cellule cible et

- (b) un premier et un second polypeptide qui sont liés l'un à l'autre par une liaison disulfure, dans laquelle la molécule de liaison d'antigène est caractérisée en ce que le premier polypeptide comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 371 ou SEQ ID NO : 372 et en ce que le second polypeptide comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 53 ou SEQ ID NO : 54.
- 5
31. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, 7 à 16 et 28 à 30, dans laquelle l'antigène de cellule cible est une protéine d'activation des fibroblastes (FAP) et la molécule Fab capable de se lier spécifiquement à une FAP comprend un domaine VH comprenant (i) CDR-H1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 7 ou SEQ ID NO : 100, (ii) CDR-H2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 8 ou SEQ ID NO : 101, et (iii) CDR-H3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 9 ou SEQ ID NO : 102, et un domaine VL comprenant (iv) CDR-L1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 10 ou SEQ ID NO : 103, (v) CDR-L2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 11 ou SEQ ID NO : 104, et (vi) CDR-L3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 12 ou SEQ ID NO : 105.
- 10
- 15
32. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, 7 à 16 et 28 à 31, dans laquelle la molécule de liaison d'antigène comprend
- 20
- (i) une première chaîne lourde comprenant le domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16 et une première chaîne légère comprenant le domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17 ou une première chaîne lourde comprenant le domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 106 et une première chaîne légère comprenant le domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 107,
- 25
- (ii) une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par la SEQ ID NO : 355, et
- (iii) une seconde chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 356.
- 30
33. Polynucléotide isolé codant pour la molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 32.

34. Vecteur, plus particulièrement un vecteur d'expression, comprenant le polynucléotide isolé selon la revendication 33.
35. Cellule hôte comprenant le polynucléotide isolé selon la revendication 33 ou le vecteur selon la revendication 34.
- 5 36. Procédé de production de la molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 32, comprenant les étapes de
- (i) mise en culture de la cellule hôte selon la revendication 35 dans des conditions appropriées pour l'expression de la molécule de liaison d'antigène, et
- 10 (ii) récupération de la molécule de liaison d'antigène.
37. Composition pharmaceutique comprenant la molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 32 et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
38. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une 15 quelconque des revendications 1 à 32, ou composition pharmaceutique selon la revendication 37, pour une utilisation comme médicament.
39. Molécule de liaison d'antigène contenant un trimère de ligand de la famille TNF selon l'une quelconque des revendications 1 à 32, ou composition pharmaceutique selon la revendication 37, pour une utilisation dans le traitement d'un cancer.