



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3224275 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.05.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.03.04
(86)	European Application Nr.	15797922.0
(86)	European Filing Date	2015.11.13
(87)	The European Application's Publication Date	2017.10.04
(30)	Priority	2014.11.14, EP, 14193260 2015.09.03, EP, 15183736 2015.10.02, EP, 15188142
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Validation States:	MA ; MD
(73)	Proprietor	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Sveits
(72)	Inventor	AMANN, Maria, Neugutstrasse 55, 8600 Duebendorf, Sveits BRUENKER, Peter, Burgwiesenstrasse 3c, 8335 Hittnau, Sveits CLAUS, Christina, Limmatauweg 3, 5408 Ennetbaden, Sveits FERRARA KOLLER, Claudia, Haenibueel 13, 6300 Zug, Sveits GRAU-RICHARDS, Sandra, Breitestrasse 16, 8903 Birmensdorf ZH, Sveits KLEIN, Christian, Chapfstrasse 26B, 8906 Bonstetten, Sveits LEVITSKY, Viktor, Wulikerstrasse 10, 8903 Birmensdorf, Sveits MOESSNER, Ekkehard, Felsenburgweg 5, 8280 Kreuzlingen, Sveits REGULA, Joerg Thomas, Innerkoflerstrasse 17 B, 81377 Muenchen, Tyskland UMAÑA, Pablo, Felsenrainstrasse 28, 8832 Wollerau, Sveits
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTIGEN BINDING MOLECULES COMPRISING A TNF FAMILY LIGAND TRIMER
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/010051, AU-B2- 2011 265 482

N. ZHANG ET AL: "Targeted and Untargeted CD137L Fusion Proteins for the Immunotherapy of Experimental Solid Tumors", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 13, no. 9, 1 May 2007 (2007-05-01), pages 2758-2767, XP055186494, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2343

DAFNE MUELLER ET AL.: "A novel antibody-4-1BBL fusion protein for targeted costimulation in cancer immunotherapy.", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, vol. 31, no. 8, 1 October 2008 (2008-10-01), pages 714-722, XP009183889, United States ISSN: 1537-4513, DOI: 10.1097/CJI.0b013e31818353e9

HORNIG NORA ET AL: "Combination of a Bispecific Antibody and Costimulatory Antibody-Ligand Fusion Proteins for Targeted Cancer Immunotherapy", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 35, no. 5, 1 June 2012 (2012-06-01), pages 418-429, XP009163394, ISSN: 1524-9557, DOI: 10.1097/CJI.0B013E3182594387

EDWIN BREMER: "Targeting of the Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily for Cancer Immunotherapy", ISRN ONCOLOGY, vol. 176, no. 2, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 974-25, XP055184622, ISSN: 2090-5661, DOI: 10.1186/1479-5876-9-204

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

PATENTKRAV

1. Antigenbindende molekyl som inneholder en trimer av en TNF-familieligand og som omfatter

(a) minst ett Fab-molekyl som er i stand til spesifikk binding til et målcelleantigen,

(b) et første og et andre polypeptid som er bundet til hverandre av en disulfidbinding, hvori det antigenbindende molekylet er **karakterisert ved** at det første polypeptidet inneholder et første tungkjedekonstant (CH1) eller lett kjedekonstant (CL) domene og det andre polypeptidet inneholder henholdsvis et CL- eller CH1-domene, hvori det andre polypeptidet er bundet til det første polypeptidet av en disulfidbinding mellom CH1- og CL-domenet, og hvori det første polypeptidet omfatter to ektodomener av et medlem av TNF-ligandfamilien valgt fra 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 og SEQ ID NO:375, eller OX40L som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:53 eller SEQ ID NO:54, som er forbundet med hverandre og med CH1- eller CL-domenet av et peptidbindeledd, og hvori det andre polypeptidet omfatter ett ektodomene av nevnte medlem av TNF-ligandfamilien valgt fra 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 og SEQ ID NO:375, eller OX40L som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:53 eller SEQ ID NO:54, forbundet via et peptidbindeledd til CL- eller CH1-domenet til nevnte polypeptid, og som videre omfatter

(c) et Fc-domene som består av en første og en andre delenhhet som er i stand til stabil assosiasjon.

2. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge krav 1, hvori medlemmet av TNF-ligandfamilien kostimulerer human T-celleaktivering.

3. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge kravene 1 eller 2, hvori medlemmet av TNF-ligandfamilien er 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 og SEQ ID NO:375.

4. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori ektodomenet til et medlem av TNF-ligandfamilien omfatter aminosyresekvensen valgt fra SEQ ID NO:1 eller SEQ ID NO:96.

5. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori ektodomenet til et medlem av TNF-ligandfamilien omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:96.

6. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, som omfatter (a) minst ett Fab-molekyl i stand til spesifikk binding til et målcelleantigen, og (b) et første og et andre polypeptid som er bundet til hverandre av en disulfidbinding, hvori det antigenbindende molekylet er **karakterisert ved** at det første polypeptidet omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:98 og SEQ ID NO:99, og **ved at** det andre polypeptidet omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:3 og SEQ ID NO:4.

7. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori målcelleantigenet er valgt fra gruppen som består av fibroblastaktiveringsprotein (FAP), melanomassosiert kondroitinsulfatproteoglykan (MCSP), epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), karsinoembryonalt antigen (CEA), CD19, CD20 og CD33.

8. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori målcelleantigenet er fibroblastaktiveringsprotein (FAP).

9. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori Fab-molekylet som er i stand til spesifikk binding til FAP, omfatter et VH-domene som omfatter (i) CDR-H1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:7 eller SEQ ID NO:100, (ii) CDR-H2 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:8 eller SEQ ID NO:101, og (iii) CDR-H3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:9 eller SEQ ID NO:102, og et VL-domene som omfatter (iv) CDR-L1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:10 eller SEQ ID NO:103, (v) CDR-L2 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:11 eller SEQ ID NO:104, og (vi) CDR-L3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:12 eller SEQ ID NO:105.

10. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori Fab-molekylet som er i stand til spesifikk binding til FAP, omfatter en variabel tungkjede som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO:16, og en variabel lett kjede som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO:17, eller hvori delen som er i stand til spesifikk binding til FAP, omfatter en variabel tungkjede som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO:106, og en variabel lett kjede som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO:107.

11. Det antigenbindende molekylet som omfatter en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori Fc-domenet er et IgG, spesielt et IgG1 Fc-domene eller et IgG4 Fc-domene.

12. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori Fc-domenet er et IgG1 Fc-domene som omfatter aminosyresubstitusjonene i posisjonene 234 og 235 (EU-nummerering) og/eller 329 (EU-

nummerering).

13. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori det antigenbindende molekylet omfatter en første tungkjede og en første lettkjede, hvori begge omfatter et Fab-molekyl som er i stand til spesifikk binding til et målcelleantigen, et første peptid som omfatter to ektodomener av et medlem av TNF-ligandfamilien valgt fra 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 og SEQ ID NO:375, eller OX40L som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:53 eller SEQ ID NO:54, forbundet med hverandre av et første peptidbindeledd som er fusjonert ved sin C-ende via et andre peptidbindeledd til en andre tung- eller lettkjede, og et andre peptid som omfatter et ektodomene av nevnte medlem av TNF-ligandfamilien valgt fra 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 og SEQ ID NO:375, eller OX40L som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:53 eller SEQ ID NO:54, er fusjonert ved sin C-ende via et tredje peptidbindeledd til henholdsvis en andre lett- eller tungkjede.

14. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori det første peptidet som omfatter ektodomener av et medlem av TNF-ligandfamilien valgt fra 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 og SEQ ID NO:375, eller OX40L som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:53 eller SEQ ID NO:54, som er forbundet med hverandre av et første peptidbindeledd, er fusjonert ved sin C-ende via et andre peptidbindeledd til et CH1-domene som er del av en tungkjede, og det andre peptidet som omfatter et ektodomene av nevnte medlem av

TNF-ligandfamilien valgt fra 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 og SEQ ID NO:375, eller OX40 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:53 eller SEQ ID NO:54, er fusjonert ved sin C-ende via et tredje peptidbindeledd til et CL-domene som er del av en lettkjede.

15. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori det første peptidet som omfatter to ektodomener av et medlem av TNF-ligandfamilien valgt fra 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 og SEQ ID NO:375, eller OX40L som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:53 eller SEQ ID NO:54, som er forbundet med hverandre av et første peptidbindeledd, er fusjonert ved sin C-ende via et andre peptidbindeledd til et CL-domene som er del av en tungkjede, og det andre peptidet som omfatter et ektodomene av nevnte medlem av TNF-ligandfamilien valgt fra 4-1BBL som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 og SEQ ID NO:375, eller OX40L som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:53 eller SEQ ID NO:54, er fusjonert ved sin C-ende via et tredje peptidbindeledd til et CH1-domene som er del av en lettkjede.

16. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge kravene 14 eller 15, hvori aminosyren i posisjon 123 (EU-nummerering) i CL-domenet tilstøtende medlemmet av TNF-ligandfamilien valgt fra 4-1BBL og OX40L, er blitt erstattet med arginin (R), og aminosyren i posisjon 124 (EU-nummerering) er blitt substituert med lysin (K), og hvori aminosyrene i posisjon 147 (EU-nummerering) og i posisjon 213 (EU-nummerering) i CH1-domenet tilstøtende medlemmet av TNF-ligandfamilien valgt fra 4-1BBL og OX40L, er blitt substituert med glutaminsyre (E).

17. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvori det antigenbindende molekylet omfatter

- (a) en første tungkjede og en første lettkjede, hvori begge omfatter et Fab-molekyl som er i stand til spesifikk binding til et målcelleantigen,
- (b) en andre tungkjede som omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:98 og SEQ ID NO:99, og en andre lettkjede som omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:3 og SEQ ID NO:4.

18. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori det antigenbindende molekylet omfatter

- (i) en første tungkjede som omfatter VH-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:16, og en første lettkjede som omfatter VL-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:17, eller
en første tungkjede som omfatter VH-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:106, og en første lettkjede som omfatter VL-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:107,
- (ii) en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:111 og SEQ ID NO:113, og
- (iii) en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:112 og SEQ ID NO:114.

19. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13 og 15, hvori det antigenbindende molekylet omfatter

- (i) en første tungkjede som omfatter VH-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:16, og en første lettkjede som

omfatter VL-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:17, eller

en første tungkjede som omfatter VH-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:106, og en første lettkjede som omfatter VL-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:107,

(ii) en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:115, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:119 og SEQ ID NO:173, og

(iii) en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:118, SEQ ID NO:120 og SEQ ID NO:174.

20. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, 15 og 19, valgt fra gruppen som består av:

a) et molekyl som omfatter en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:164, en første lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:125, en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:115, og en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:116;

b) et molekyl som omfatter en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:164, en første lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:125, en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:117, og en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:118;

c) et molekyl som omfatter to lettkjeder som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:125, en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:123, og en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:124;

d) et molekyl som omfatter en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:164, en første lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:125, en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:119, og en andre

lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:120;
e) et molekyl som omfatter en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:164, en første lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:125, en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:173, og en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:174; og
f) et molekyl som omfatter to lettkjeder som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:125, en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:126, og en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:127.

21. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, 15, 19 og 20, som omfatter en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:164, en første lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:125, en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:119, og en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:120.

22. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7 og 11 til 17, hvori målcelleantigenet er CEA.

23. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, 11 til 17 og 22, hvori Fab-molekylet som er i stand til spesifikk binding til CEA, omfatter et VH-domene som omfatter (i) CDR-H1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:321, (ii) CDR-H2 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:322, og (iii) CDR-H3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:323, og et VL-domene som omfatter (iv) CDR-L1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:324, (v) CDR-L2 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:325, og (vi) CDR-L3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:326.

24. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, 11 til 17, 22 og 23, hvori Fab-molekylet som er i stand til spesifikk binding til CEA, omfatter en variabel tungkjede som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO:329, og en variabel lettkjede som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO:330.

25. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, 11 til 17 og 22 til 24, hvori det antigenbindende molekylet omfatter

(i) en første tungkjede som omfatter VH-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:329, og en første lettkjede som omfatter VL-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:330,

(ii) en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:111 og SEQ ID NO:113, og

(iii) en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:112 og SEQ ID NO:114.

26. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, 11 til 17 og 22 til 24, hvori det antigenbindende molekylet omfatter

(i) en første tungkjede som omfatter VH-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:329, og en første lettkjede som omfatter VL-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:330,

(ii) en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:115, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:119 og SEQ ID NO:173, og

(iii) en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:118, SEQ ID NO:120 og SEQ ID NO:174.

27. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, 11 til 17, 22 til 24 og 26, som omfatter en første tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:333, en første lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:334, en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:119, og en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:120.

28. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 2, 7 til 16 og 22 til 24, hvori medlemmet av TNF-ligandfamilien er OX40L som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:53 eller SEQ ID NO:54.

29. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 2, 7 til 16, 22 til 24 og 28, hvori ektodomenet til et medlem av TNF-ligandfamilien omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:53.

30. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 2, 7 til 16, 22 til 24 og 28, som omfatter

(a) minst én del som er i stand til spesifikk binding til et målcelleantigen, og

(b) et første og et andre polypeptid som er bundet til hverandre av en disulfidbinding, hvori det antigenbindende molekylet er **karakterisert ved** at det første polypeptidet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:371 eller SEQ ID:372 og **ved at** det andre polypeptidet omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:53 eller SEQ ID NO:54.

31. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 2, 7 til 16 og 28 til 30, hvori målcelleantigenet er fibroblastaktiveringsprotein (FAP) og Fab-molekylet som er i stand til spesifikk binding til FAP, omfatter et VH-domene som omfatter (i) CDR-H1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:7 eller SEQ ID NO:100, (ii) CDR-H2 som omfatter

aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:8 eller SEQ ID NO:101, og (iii) CDR-H3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:9 eller SEQ ID NO:102, og et VL-domene som omfatter (iv) CDR-L1 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:10 eller SEQ ID NO:103, (v) CDR-L2 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:11 eller SEQ ID NO:104, og (vi) CDR-L3 som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:12 eller SEQ ID NO:105.

32. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 2, 7 til 16 og 28 til 31, hvori det antigenbindende molekylet omfatter

(i) en første tungkjede som omfatter VH-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:16, og en første lettkjede som omfatter VL-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:17, eller

en første tungkjede som omfatter VH-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:106, og en første lettkjede som omfatter VL-domenet som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:107,

(ii) en andre tungkjede som omfatter aminosyresekvensen valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:355, og

(iii) en andre lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO:356.

33. Isolert polynukleotid som koder for det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 32.

34. Vektor, spesielt en ekspresjonsvektor, som omfatter det isolerte polynukleotidet ifølge krav 33.

35. Vertscelle som omfatter det isolerte polynukleotidet ifølge krav 33 eller vektoren ifølge krav 34.

36. Fremgangsmåte for å fremstille det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 32, som omfatter trinnene

- (i) å dyrke vertscellen ifølge krav 35 under forhold egnet for ekspresjon av det antigenbindende molekylet, og
- (ii) å utvinne det antigenbindende molekylet.

37. Farmasøytisk sammensetning som omfatter det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 32, og minst ett farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

38. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 32 eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 37, for anvendelse som et medikament.

39. Det antigenbindende molekylet som inneholder en trimer av en TNF-familieligand, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 32, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 37, for anvendelse i behandlingen av kreft.