



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3247728 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.09.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.15
(86)	European Application Nr.	16740686.7
(86)	European Filing Date	2016.01.20
(87)	The European Application's Publication Date	2017.11.29
(30)	Priority	2015.01.20, US, 201562105323 P
(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
(73)	Proprietor	IGM Biosciences, Inc., 325 E. Middlefield Rd., Mountain View, CA 94043, USA
(72)	Inventor	WANG, Beatrice Tien-Yi, 860 Williams Way 4, Mountain View, California 94040, USA SCHWARZER, Max Allen, 553 Mimosa Court, Los Altos, California 94024, USA KEYT, Bruce Alan, 1180 Lakeview Drive, Hillsborough, California 94010, USA BALIGA, Ramesh, 2237 Hopkins Avenue, Redwood City, California 94062, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF) SUPERFAMILY RECEPTOR BINDING MOLECULES AND USES THEREOF
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-2014/180754 US-A1- 2011 008 354 EP-A1- 1 396 500 US-A1- 2009 053 252 US-A1- 2014 294 825 US-A1- 2005 214 210 WO-A1-2013/049254 MILLER KATHY ET AL: "Design, construction, and in vitro analyses of multivalent antibodies", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, INC, US, vol. 170, no. 9, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 4854-4861, XP002508787, ISSN: 0022-1767
------	----------------------	--

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. Isolert pentamerisk IgM-antistoff omfattende fem identiske bivalente bindingsenheter og en J-kjede eller et fragment eller variant av en J-kjede, hvori hver bindingsenhet omfatter to IgM-tungkjedekonstante regioner, hver assosiert med et antigenbindingsdomene, hvori de IgM-tungkjedekonstante regionene hver omfatter et C μ 1-domene, et C μ 2-domene, et C μ 3-domene og et C μ 4-tp-domene; hvori minst tre av antigenbindingsdomenene til antistoffet spesifikt og agonistisk binder seg til et tumornekrosefaktor-(TNF)-superfamiliereseptorprotein; hvori antistoffet kan tverrbinde minst tre identiske TNF-superfamiliereseptorproteiner uttrykt på overflaten av en celle, og derved aktivere signaltransduksjon i cellen; og hvori antistoffet kan aktivere TNF-superfamiliereseptormediert signaltransduksjon i en TNF-reseptorsuperfamilieuttrykkende celle ved en høyere styrke enn en ekvivalent mengde av et bivalent IgG1-antistoff som har de samme antigenbindingsdomenene, som også spesifikt binder seg til og agoniserer det samme TNF-superfamiliereseptorproteinet.

2. Isolert IgM-antistoff omfattende seks identiske bivalente bindingsenheter, hvori hver bindingsenhet omfatter to IgM-tungkjedekonstante regioner, hver assosiert med et antigenbindingsdomene, hvori de IgM-tungkjedekonstante regionene hver omfatter et C μ 1-domene, et C μ 2-domene, et C μ 3-domene og et C μ 4-tp-domene; hvori minst tre av antigenbindingsdomenene til antistoffet spesifikt og agonistisk binder seg til et tumornekrosefaktor-(TNF)-superfamiliereseptorprotein; hvori antistoffet kan tverrbinde minst tre identiske TNF-superfamiliereseptorproteiner uttrykt på overflaten av en celle, og derved aktivere signaltransduksjon i cellen; og hvori antistoffet kan aktivere TNF-superfamiliereseptormediert signaltransduksjon i en TNF-reseptorsuperfamilieuttrykkende celle ved en høyere styrke enn en ekvivalent mengde av et bivalent IgG1-antistoff som har de samme antigenbindingsdomenene, som også spesifikt binder seg til og agoniserer det samme TNF-superfamiliereseptorproteinet.

3. Antistoffet ifølge krav 1 eller 2, hvori aktiveringen av signaltransduksjon kan utløse apoptose, spredning og/eller morfogenese i cellen som reseptorproteinet er uttrykt i.

4. Antistoffet ifølge krav 3,

(a) hvori signaltransduksjonen kan utløse apoptose, og hvori TNF-superfamiliereseptorproteinet er TNFR1 (DR1), TNFR2, TNFR1/2, CD40 (p50), Fas (CD95, Apo1, DR2), CD30, 4-1BB (CD137, ILA), TRAILR1 (DR4, Apo2), TRAILR2 (DR5), TRAILR3 (DcR1), TRAILR4 (DcR2), OPG (OCIF), TWEAKR (FN14), LIGHTR (HVEM), DcR3, DR3, EDAR, XEDAR eller en kombinasjon derav;

(b) hvori signaltransduksjonen kan utløse spredning, og hvori TNF-superfamiliereseptorproteinet er TNFR1/2, GITR (AITR), TACI, BCMA, TWEAKR (FN14), RANK (TRANCER), CD27, CD40 (p50), OX40 (CD134), LT- β R, TNFR1 (DR1), TNFR2 eller en kombinasjon derav; eller

(c) hvori signaltransduksjonen kan utløse morfogenese, og hvori TNF-superfamiliereseptorproteinet er Fas (CD95, Apo1, DR2), TRAILR1 (DR4, Apo2), DR5 (TRAILR2), TRAILR3 (DcR1), TRAILR4 (DcR2), OPG (OCIF), CD40 (p50), EDAR, XEDAR, TNFR1/2 eller en kombinasjon derav.

5. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som omfatter ti eller tolv identiske antigenbindingsdomener som spesifikt og agonistisk binder seg til den samme ekstracellulære epitopen av en enkelttype av TNF-superfamiliereseptormolekyl uttrykt på overflaten av cellen, og derved aktiverer signaltransduksjon i cellen.

6. Antistoffet ifølge krav 1, som omfatter minst fire, minst fem, minst seks, minst syv, minst åtte, minst ni eller ti antigenbindingsdomener som spesifikt og agonistisk binder seg til TNF-superfamiliereseptorproteinet uttrykt på overflaten av cellen, og derved induserer apoptose av cellen.

7. Antistoffet ifølge krav 2, som omfatter minst fire, minst fem, minst seks, minst syv, minst åtte, minst ni, minst ti, minst elleve eller tolv antigenbindingsdomener som spesifikt og agonistisk binder seg til TNF-superfamiliereseptorproteinet uttrykt på overflaten av cellen, og derved induserer apoptose av cellen.

8. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori de fem eller seks bindingsenhetene er humane, humaniserte eller kimære immunglobulinbindingsenheter.

9. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori de IgM-tungkjedekonstante regionene er humane IgM-konstante regioner.

10. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori hver bindingsenhet omfatter to IgM-tungkjeder hver omfattende en VH-lokalisert aminoterminal til den IgM-konstante regionen, og to lettkjeder av immunglobulin hver omfattende en VL-lokalisert aminoterminal til en konstant region med lettkjede av immunglobulin.

11. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 10, hvori signaltransduksjonen kan utløse apoptose, og hvori TNF-superfamiliereseptorproteinet er DR5.

12. Antistoffet ifølge krav 11, som omfatter ti eller tolv identiske antigenbindingsdomener som spesifikt og agonistisk binder seg til DR5, hvori DR5-antigenbindingsdomenene hver omfatter en tungkjedevariabel region (VH) og en lettkjedevariabel region (VL),

(a) hvori VH og VL omfatter seks komplementaritetsbestemmende immunglobulinregioner HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 og LCDR3, og hvori HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 og LCDR3 omfatter CDR-ene av et antistoff omfattende VH- og VL-aminosyresekvensene av henholdsvis SEQ ID NO: 1 og SEQ ID NO: 2; SEQ ID NO: 3 og SEQ ID NO: 4; SEQ ID NO: 5 og SEQ ID NO: 6; SEQ ID NO: 7 og SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 9 og SEQ ID NO: 10; SEQ ID NO: 11 og SEQ ID NO: 12; SEQ ID NO: 13 og SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 15 og SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 17 og SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19 og SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 21 og SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23 og SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25 og SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27 og SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29 og SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31 og SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33 og SEQ ID NO: 34; SEQ ID NO: 35 og SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37 og SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39 og SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41 og SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43 og SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45 og SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 47 og SEQ ID NO: 48; SEQ ID

NO: 49 og SEQ ID NO: 50; SEQ ID NO: 51 og SEQ ID NO: 52; SEQ ID NO: 53 og SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 55 og SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 82 og SEQ ID NO: 83; SEQ ID NO: 84 og SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86 og SEQ ID NO: 87; eller SEQ ID NO: 88 og SEQ ID NO: 89; eller ScFv-sekvensen SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 eller SEQ ID NO: 73; eller de seks CDR-ene med én eller to aminosyresubstitusjoner i én eller flere av CDR-ene; eller

(b) hvori VH og VL omfatter aminosyresekvenser minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 % eller 100 % identisk med SEQ ID NO: 1 og SEQ ID NO: 2; SEQ ID NO: 3 og SEQ ID NO: 4; SEQ ID NO: 5 og SEQ ID NO: 6; SEQ ID NO: 9 og SEQ ID NO: 10; SEQ ID NO: 11 og SEQ ID NO: 12; SEQ ID NO: 15 og SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 21 og SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23 og SEQ ID NO: 24; SEQ ID NO: 25 og SEQ ID NO: 26; SEQ ID NO: 27 og SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29 og SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 31 og SEQ ID NO: 32; SEQ ID NO: 33 og SEQ ID NO: 34; SEQ ID NO: 35 og SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37 og SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39 og SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41 og SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43 og SEQ ID NO: 44; SEQ ID NO: 45 og SEQ ID NO: 46; SEQ ID NO: 47 og SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49 og SEQ ID NO: 50; SEQ ID NO: 51 og SEQ ID NO: 52; SEQ ID NO: 53 og SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 55 og SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 82 og SEQ ID NO: 83; SEQ ID NO: 84 og SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86 og SEQ ID NO: 87; eller SEQ ID NO: 88 og henholdsvis SEQ ID NO: 89; hvori VH og VL omfatter aminosyresekvenser minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 % eller 100 % identisk med VH- og VL-aminosyresekvensene inneholdt i SEQ ID NO: 7 og SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 13 og SEQ ID NO: 14; SEQ ID NO: 17 og SEQ ID NO: 18; eller henholdsvis SEQ ID NO: 19 og SEQ ID NO: 20; eller hvori VH og VL inneholdes i en ScFv med en aminosyresekvens minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 % eller 100 % identisk med SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 eller SEQ ID NO: 73.

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 og en farmasøytisk akseptabel, ikke-toksisk, steril bærer.

14. Polynukleotid omfattende en nukleinsyresekvens som koder for antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12.

15. Polynukleotidet ifølge krav 14, som koder for en første polypeptiddelenhet omfattende en IgM-tungkjedekonstant region og minst én antistoff-VH-del av antigenbindingsdomenet til antistoffet, og en andre polypeptiddelenhet omfattende en lett kjedekonstant region og en antistoff-VL-del av antigenbindingsdomenene til antistoffet.

16. Polynukleotidet ifølge krav 15,

(a) hvori den første polypeptiddelenheten omfatter en human IgM-konstant region smeltet til C-terminalen av en VH omfattende:

(i) HCDR1-, HCDR2- og HCDR3-regioner omfattende CDR-ene inneholdt i VH-aminosyresekvensen i SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86 eller SEQ ID NO: 88 eller i ScFv-aminosyresekvensen SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 eller SEQ ID NO: 73; eller CDR-ene inneholdt i VH-aminosyresekvensen SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86 eller SEQ ID NO: 88, eller i ScFv-

aminosyresekvensen SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 eller SEQ ID NO: 73 med én eller to enkle aminosyresubstitusjoner i én eller flere av HCDR-ene; eller

(ii) en aminosyresekvens minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 % eller 100 % identisk med SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86 eller SEQ ID NO: 88; VH-aminosyresekvensen inneholdt i SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 17 eller SEQ ID NO: 19; eller VH-delen av en ScFv med aminosyresekvensen SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 eller SEQ ID NO: 73; og

(b) hvori den andre polypeptiddelenheten omfatter en lettkjedekonstant region av et humant kappa eller lambda smeltet til C-terminalenden av en VL omfattende:

(i) LCDR1-, LCDR2- og LCDR3-regioner omfattende CDR-ene inneholdt i VL-aminosyresekvensen SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87 eller SEQ ID NO: 89, eller i ScFv-aminosyresekvensen SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 eller SEQ ID NO: 73; eller CDR-ene inneholdt i VL-aminosyresekvensen SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18,

SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87 eller SEQ ID NO: 89, eller i ScFv-aminosyresekvensen SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 eller SEQ ID NO: 73, med én eller to enkle aminosyresubstitusjoner i én eller flere av LCDR-ene; eller

(ii) en aminosyresekvens minst 80 %, minst 85 %, minst 90 %, minst 95 % eller 100 % identisk med SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87 eller SEQ ID NO: 89; VL-aminosyresekvensen inneholdt i SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 18 eller SEQ ID NO: 20; eller VL-delen av en ScFv med aminosyresekvensen SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 eller SEQ ID NO: 73.

17. Sammensetning omfattende polynukleotidet ifølge krav 16, hvori sammensetningen videre omfatter en nukleinsyresekvens som koder for en J-kjede, eller fragment derav eller variant derav.

18. Vertscelle omfattende polynukleotidet ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 16, eller sammensetningen ifølge krav 17, hvori vertscellen kan uttrykke antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 eller en delenhhet derav.

19. Fremgangsmåte for å fremstille antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, omfattende dyrking av vertscellen ifølge krav 18, og utvinning av antistoffet.

20. *In vitro*-fremgangsmåte for å indusere TNF-superfamiliereseptormediert apoptose, morfogenese eller spredning i en TNF-superfamiliereseptoruttrykkende celle, som omfatter å bringe den TNF-superfamiliereseptoruttrykkende cellen i kontakt med antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12.

21. Antistoffet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12 for anvendelse i behandling av kreft hos et individ med behov derav, hvori kreftcellene i individet uttrykker en TNF-superfamiliereseptor med apoptotisk aktivitet, og hvori antistoffet kan aktivere TNF-superfamiliereseptormediert apoptose i kreftcellene ved en høyere styrke enn en ekvivalent mengde av et bivalent IgG1-antistoff som har de samme antigenbindingsdomenene, som også spesifikt binder seg til og agoniserer det samme TNF-superfamiliereseptorproteinet, hvori individet eventuelt er et menneske.