

REIVINDICACIONES

1. Una construcción de reconocimiento de antígeno, CARACTERIZADA PORQUE comprende por lo menos una región determinante de complementariedad (CDR) 3 que tiene por lo menos 80% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID NOs. 44, 52, 60, 68, 76, y 84.

2. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicha construcción de reconocimiento de antígeno tiene la capacidad de unirse específicamente y/o selectivamente a un TAA del péptido antigénico de la invención.

3. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADA PORQUE la construcción de reconocimiento de antígeno es un anticuerpo, o derivado o fragmento del mismo, o un receptor de células T (TCR), o un derivado o fragmento del mismo.

4. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA PORQUE dicha construcción de reconocimiento de antígeno se une a un péptido antigénico de TAA presentado por el antígeno leucocitario humano (HLA), en donde dicho HLA es opcionalmente de tipo A*02.

5. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADA PORQUE la construcción se une específicamente y/o selectivamente a un epítopo que tiene la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 1-25, preferiblemente SEQ ID NO: 1.

6. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA PORQUE la construcción es un TCR α/β , o un fragmento o derivado del mismo, o la construcción es un TCR γ/δ , o un fragmento o derivado del mismo.

7. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADA PORQUE porque la construcción es de origen humano y reconoce específicamente y/o selectivamente a un péptido antigénico de TAA.

8. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADA PORQUE dicha construcción de reconocimiento de antígeno tiene la capacidad de inducir una respuesta inmunológica en un sujeto, opcionalmente en donde la respuesta inmunológica se caracteriza por un incremento de los niveles de interferón (IFN) γ .

9. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADA PORQUE una cadena α o γ de TCR; y/o una cadena β o δ de TCR; en donde la cadena α o γ de TCR comprende una CDR3 que tiene por lo menos 80% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID Nos. 44, 60, y 76, y/o en donde la cadena β o δ de TCR comprende una CDR3 que tiene por lo menos 80% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID Nos. 52, 68, y 84.

10. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE la cadena α o γ de TCR además comprende una CDR1 que tiene por lo menos 80% de identidad de secuencia

con una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID Nos. 42, 58, y 74; y/o una CDR2 que tiene por lo menos 80% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID Nos. 43, 59, y 75.

11. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, CARACTERIZADA PORQUE la cadena β o δ de TCR además comprende una CDR1 que tiene por lo menos 80% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID Nos. 50, 66, y 82; y/o una CDR2 que tiene por lo menos 80% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID Nos. 51, 67, y 83.

12. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADA PORQUE comprende una región de cadena variable de TCR que tiene por lo menos 80% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID Nos. 41, 49, 57, 65, 73, y 81.

13. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADA PORQUE la construcción es humanizada, quimerizada y/o murinizada.

14. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADA PORQUE comprende un fragmento de unión de un TCR, y en donde dicho fragmento de unión comprende CDR1 a CDR3 opcionalmente seleccionadas de las secuencias de CDR1 a CDR3 que tienen las secuencias de aminoácidos de las

SEQ ID Nos. 42, 43, 44; o 50, 51, 52; o 58, 59, 60; o 66, 67, 68; o 74, 75, 76; o 82, 83, 84.

15. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADA PORQUE la construcción es un TCR, o un fragmento del mismo, compuesto por al menos una secuencia de cadena α de TCR y una β de TCR, en donde dicha secuencia de cadena α de TCR comprende las secuencias de CDR1 a CDR3 que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 42 a 44, y dicha secuencia de cadena β de TCR comprende las secuencias de CDR1 a CDR3 que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 a 52; o en donde dicha secuencia de cadena α de TCR comprende las secuencias de CDR1 a CDR3 que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 a 60, y dicha secuencia de cadena β de TCR comprende las secuencias de CDR1 a CDR3 que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 66 a 68; o en donde dicha secuencia de cadena α de TCR comprende las secuencias de CDR1 a CDR3 que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 a 76, y dicha secuencia de cadena β de TCR comprende las secuencias de CDR1 a CDR3 que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 a 84.

16. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, CARACTERIZADA PORQUE la construcción es un TCR, o un fragmento del mismo, que comprende por lo menos una secuencia de cadena α TCR y una β de TCR, en donde dicha secuencia de cadena α de TCR comprende una secuencia de región variable que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 41, y en donde dicha

secuencia de cadena β de TCR comprende una secuencia de región variable que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 49; o en donde dicha secuencia de cadena α de TCR comprende una secuencia de región variable que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 57, y en donde dicha secuencia de cadena β de TCR comprende una secuencia de región variable que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 65; o en donde dicha secuencia de cadena α de TCR comprende una secuencia de región variable que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 73, y en donde dicha secuencia de cadena β de TCR comprende una secuencia de región variable que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 81.

17. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, CARACTERIZADA PORQUE la construcción es un TCR, o un fragmento del mismo, que además comprende una región constante de TCR que tiene por lo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID Nos. 46, 54, 62, 70, 78, y 86; preferiblemente en donde el TCR está compuesto por al menos una secuencia de cadena α TCR y una β de TCR, en donde la secuencia de cadena α de TCR comprende una región constante que tiene por lo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID Nos. 46, 62, y 78; y en donde la secuencia de cadena β de TCR comprende una región constante que tiene por lo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos que se selecciona de las SEQ ID Nos. 54, 70, y 86.

18. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, CARACTERIZADA PORQUE comprende una primera cadena de TCR que tiene por lo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 39, y una segunda cadena de TCR que tiene por lo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 47.

19. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, CARACTERIZADA PORQUE comprende una primera cadena de TCR que tiene por lo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 55, y una segunda cadena de TCR que tiene por lo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 63.

20. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, CARACTERIZADA PORQUE comprende una primera cadena de TCR que tiene por lo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 71, y una segunda cadena de TCR que tiene por lo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 79.

21. Un ácido nucleico, CARACTERIZADO PORQUE codifica para una construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

22. Un vector, CARACTERIZADO PORQUE comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 21.

23. Una célula huésped, CARACTERIZADA PORQUE comprende una construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 21, o un vector de acuerdo con la reivindicación 22.

24. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE la célula es un linfocito, preferiblemente un linfocito T o linfocito progenitor T, más preferiblemente una célula T positiva a CD4 o CD8.

25. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende la construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 21, o el vector de acuerdo con la reivindicación 22, o la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 23 o 24, y un vehículo, estabilizante y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

26. La construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 21, o un vector de acuerdo con la reivindicación 22, o una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 23 o 24, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, CARACTERIZADOS PORQUE son para usar en medicina.

27. La construcción de reconocimiento antigénico, o el ácido nucleico, o el vector, o la célula huésped, o la composición farmacéutica, para usar de acuerdo con la reivindicación 26, CARACTERIZADO PORQUE son para usar

en el diagnóstico, prevención, y/o tratamiento de una enfermedad proliferativa, en donde la enfermedad comprende una enfermedad tumoral maligna o benigna.

28. La construcción de reconocimiento antigénico, o el ácido nucleico, o el vector, o la célula huésped, o la composición farmacéutica, para usar de acuerdo con la reivindicación 27, CARACTERIZADOS PORQUE la enfermedad tumoral se caracteriza por la expresión de TAA en una célula tumoral de la enfermedad tumoral.

29. La construcción de reconocimiento antigénico, o el ácido nucleico, o el vector, o la célula huésped, o la composición farmacéutica, para usar de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, CARACTERIZADOS PORQUE el uso en medicina es un uso en terapia inmunológica que opcionalmente comprende una transferencia celular adoptiva, en donde la terapia inmunológica comprende terapia adoptiva de células T autólogas o heteróloga.

30. Un método para elaborar una línea celular que expresa una construcción de reconocimiento de antígeno específica para TAA, CARACTERIZADO PORQUE comprende

- a. proveer una célula huésped adecuada,
- b. proveer una construcción genética que comprende una secuencia codificante que codifica para la construcción de reconocimiento de antígeno de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20,
- c. introducir dicha construcción genética en dicha célula huésped adecuada,

d. expresar dicha construcción genética mediante dicha célula huésped adecuada.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE además comprende la presentación en superficie celular de dicha construcción de reconocimiento antigénico.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 30 o 31, CARACTERIZADO PORQUE la construcción genética es una construcción de expresión que comprende una secuencia promotora conectada en forma operativa a dicha secuencia codificante.

33. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, CARACTERIZADO PORQUE dicha construcción de reconocimiento de antígeno es de origen mamífero, preferiblemente de origen humano.

34. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, CARACTERIZADO PORQUE dicha célula huésped adecuada es una célula de mamífero, opcionalmente seleccionada de una célula humana o un linfocito T humano.

35. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, CARACTERIZADO PORQUE dicha construcción de reconocimiento de antígeno es un TCR modificado, en donde dicha modificación comprende el agregado de un dominio funcional que comprende un marca, o un dominio alternativo que comprende un dominio de anclaje a membrana.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE dicha construcción de reconocimiento de antígeno es un TCR alfa/beta, TCR gamma/delta, o un TCR de cadena individual (TCRs).

37. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 30 a 36, CARACTERIZADO PORQUE dicha construcción genética se introduce en dicha célula huésped adecuada mediante transfección retroviral.

38. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 30 a 37, CARACTERIZADO PORQUE además comprende aislar y purificar la construcción de reconocimiento de antígeno a partir de la célula huésped adecuada y, opcionalmente, reconstituir la construcción de reconocimiento de antígeno en una célula T.