

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un receptor de células T (TCR) que tiene la propiedad de unirse a un complejo GYDGREHTV (SEQ ID NO: 1) HLA-A*02 y que comprende un dominio variable de cadena alfa de TCR y un dominio variable de cadena beta de TCR, en donde

(a) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;

(b) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25;

(c) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;

(d) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;

(e) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(f) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27;

(g) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(h) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(i) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(j) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(k) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(l) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(m) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(n) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(o) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65;

(p) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con

dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66;

(q) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67;

(r) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68;

(s) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69;

(t) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70;

(u) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(v) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(w) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(x) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(y) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(z) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(aa) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(bb) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(cc) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(dd) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71;

(ee) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72;

(ff) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73;

(gg) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con

dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;

(hh) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75;

(ii) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76;

(jj) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77;

(kk) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78;

(ll) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79.

2. Un TCR como el reclamado en la reivindicación 1, en donde el TCR con dominio variable de cadena alfa comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29.

3. Un TCR como el reclamado en la reivindicación 1, en donde el TCR con dominio variable de cadena alfa comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

4. Un TCR según cualquier reivindicación anterior, que es un heterodímero alfa-beta, que tiene una secuencia de dominio

constante TRAC de cadena alfa y una secuencia de dominio constante TRBC1 o TRBC2 de cadena beta.

5. Un TCR según la reivindicación 4, en donde las secuencias de dominio constante de cadena alfa y beta están modificadas por truncamiento o sustitución para eliminar un enlace disulfuro nativo entre la Cys4 del exón 2 de TRAC y la Cys2 del exón 2 de TRBC1 o TRBC2.

6. Un TCR según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde la(s) secuencia(s) de dominio constante de cadena alfa y/o beta están modificadas por sustitución con residuos de cisteína de la Thr 48 de TRAC y la Ser 57 de TRBC1 o TRBC2, formando dichas cisteínas un enlace disulfuro no nativo entre los dominios constantes alfa y beta del TCR.

7. Un TCR según cualquier reivindicación anterior, que está en un formato monocatenario del tipo $V\alpha$ -L- $V\beta$, $V\beta$ -L- $V\alpha$, $V\alpha$ - $C\alpha$ -L- $V\beta$, $V\alpha$ -L- $V\beta$ - $C\beta$, en donde $V\alpha$ y $V\beta$ son regiones variables α y β de TCR, respectivamente, $C\alpha$ y $C\beta$ son regiones constantes α y β de TCR, respectivamente, y L es una secuencia enlazadora.

8. Un TCR según cualquier reivindicación anterior asociado a un marcador detectable, un agente terapéutico o un resto modificador de PK.

9. Un TCR según la reivindicación 8, en donde un anticuerpo anti-CD3 está unido covalentemente al extremo C o N de la cadena alfa o beta del TCR.

10. Un TCR según la reivindicación 9, en donde el anticuerpo anti-CD3 está unido covalentemente al extremo C o N de la cadena beta del TCR a través de una secuencia enlazadora.

11. Un TCR según la reivindicación 10, en donde la secuencia enlazadora se selecciona del grupo que consiste en GGGGS (SEQ ID NO: 30), GGGSG (SEQ ID NO: 31), GGSGG (SEQ ID NO: 32), GSGGG (SEQ ID NO: 33), GSGGGP (SEQ ID NO: 34), GGEPS (SEQ ID NO: 35), GGEGGGP (SEQ ID NO: 36) y GGEGGGSEGGGS (SEQ ID NO: 37).

12. Una molécula de fusión de TCR-anti-CD3, en donde:

(a) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;

(b) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR dominio con variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25;

(c) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;

(d) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28;

(e) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(f) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27;

(g) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(h) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(i) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46; y el TCR con

dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(j) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(k) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(l) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(m) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(n) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

(o) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65;

(p) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66;

(q) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67;

(r) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68;

(s) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69;

(t) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70;

(u) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(v) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(w) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(x) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(y) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(z) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57; y el TCR con

dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(aa) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(bb) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(cc) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26;

(dd) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71;

(ee) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72;

(ff) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73;

(gg) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74;

(hh) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75;

(ii) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76;

(jj) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77;

(kk) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78;

(ll) El TCR con dominio variable de cadena alfa que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y el TCR con dominio variable de cadena beta que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79;

y en donde el anticuerpo anti-CD3 está unido covalentemente al extremo N o al extremo C de la cadena beta de TCR a través de una secuencia enlazadora seleccionada entre las SEQ ID NO: 30-37.

13. Una molécula de fusión de TCR-anti CD3 según la reivindicación 12, que comprende

(a) una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 38 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 42;

(b) una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 38 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 43;

(c) una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 39 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 44;

(d) una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 40 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 45; o

(e) una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 41 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 45.

14. Una molécula de fusión de TCR-anti CD3 según la reivindicación 13 que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 40 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 45.

15. Una molécula de fusión de TCR-anti CD3 según la reivindicación 13 que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena alfa que corresponde a la SEQ ID NO: 38 y una secuencia de aminoácidos de cadena beta que corresponde a la SEQ ID NO: 42.

16. Un ácido nucleico que codifica una cadena alfa de TCR y/o una cadena beta de TCR según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

17. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 16.

18. Un vector de expresión como el reivindicado en la reivindicación 17 en donde el vector comprende un primer marco de lectura abierta que codifica una cadena alfa de TCR y un segundo marco de lectura abierta que codifica una cadena beta de TCR.

19. Una línea celular que alberga

(a) un vector de expresión según la reivindicación 17 o 18 que codifica cadenas alfa y beta de TCR según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en una sola fase de lectura abierta o dos fases de lectura abierta distintas; o

(b) un primer vector de expresión que comprende ácido nucleico que codifica la cadena alfa de un TCR según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un segundo vector de expresión que comprende ácido nucleico que codifica la cadena beta de un TCR según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

20. Una línea celular no natural y/o purificada y/o modificada por ingeniería genética, especialmente una línea celular T, que presenta un TCR según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

21. Una composición farmacéutica que comprende un TCR según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, una molécula de fusión de TCR-anti CD3 según una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, un ácido nucleico según la reivindicación 16 y/o una célula según la reivindicación 19 o 20, junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

22. Un método para producir un TCR de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una molécula de fusión de TCR-anti-CD3 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, que comprende a) mantener una célula de acuerdo con la reivindicación 19 en condiciones óptimas para la expresión del ácido de las cadenas de TCR y b) aislar las cadenas de TCR.