

REIVINDICACIONES

1. Un receptor de células T (TCR) asilado y purificado que comprende todas de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 1-3, 4-6 o 1-6, donde el TCR tiene especificidad antigénica por una secuencia de aminoácidos de RAS humana mutada con una sustitución de glicina en la posición 12 con ácido aspártico,

donde la secuencia de aminoácidos de RAS humana mutada es una secuencia de aminoácidos de un homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata de Kristen (KRAS) humana mutada, un homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata de Harvey (HRAS) humana mutada o un homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata de Neuroblastoma (HRAS) humana mutada y

donde la posición 12 se define con referencia a la proteína KRAS humana natural, la HRAS humana natural o la NRAS humana natural, respectivamente.

2. El TCR aislado y purificado de acuerdo con la reivindicación 1, donde la secuencia de aminoácidos de RAS humana mutada es VVVGADGVGK (SEQ ID NO: 29).

3. El TCR aislado y purificado de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el TCR no tiene especificidad antigénica por la secuencia de aminoácidos de RAS humana natural de VVVGAGGVGK (SEQ ID NO: 31).

4. El TCR aislado y purificado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la secuencia de aminoácidos de RAS humana mutada es presentada por una molécula de la Clase I de antígeno leucocitario humano (HLA).

5. El TCR aislado y purificado de acuerdo con la reivindicación 4, donde la molécula HLA de la Clase I es una molécula HLA-A.

6. El TCR aislado y purificado de acuerdo con la reivindicación 4, donde la molécula HLA de la Clase I es una molécula HLA-A11.

7. El TCR aislado y purificado de acuerdo con la reivindicación 4, donde la molécula HLA de la Clase I es codificada por el alelo HLA-A*11:01.

8. El TCR aislado y purificado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende:

(i) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7;

(ii) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8;

(iii) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51;

(iv) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52;

(v) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32;

(vi) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33;

(vii) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59;

(viii) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica

a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60; o

(ix) ambas de (i) y (ii), ambas de (i) y (iv), ambas de (ii) y (iii), ambas de (iii) y (iv), ambas de (v) y (vi), ambas de (v) y (viii), ambas de (vi) y (vii) o ambas de (vii) y (viii).

9. El TCR aislado y purificado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende:

- (i) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7;
- (ii) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8;
- (iii) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51;
- (iv) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52;
- (v) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32;
- (vi) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33;
- (vii) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59;
- (viii) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60;

o

(ix) ambas de (i) y (ii), ambas de (i) y (iv), ambas de (ii) y (iii), ambas de (iii) y (iv), ambas de (v) y (vi), ambas de (v) y (viii), ambas de (vi) y (vii) o ambas de (vii) y (viii).

10. El TCR aislado y purificado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende además:

(a) una región constante de la cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, donde:

(i) X en la posición 48 de la SEQ ID NO: 17 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 112 de la SEQ ID NO: 17 es Ser,

Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 114 de la SEQ ID NO: 17 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 115 de la SEQ ID NO: 17 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(b) una región constante de la cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, donde X en la posición 57 de la SEQ ID NO: 18 es Ser o Cys; o

(c) ambas de (a) y (b).

11. El TCR aislado y purificado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende además:

(a) una región constante de la cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, donde:

(i) X en la posición 48 de la SEQ ID NO: 17 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 112 de la SEQ ID NO: 17 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 114 de la SEQ ID NO: 17 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 115 de la SEQ ID NO: 17 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(b) una región constante de la cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, donde X en la posición 57 de la SEQ ID NO: 18 es Ser o Cys; o

(c) ambas de (a) y (b).

12. El TCR aislado y purificado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende:

(a) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21, donde:

(i) X en la posición 193 de la SEQ ID NO: 21 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 257 de la SEQ ID NO: 21 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 259 de la SEQ ID NO: 21 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 260 de la SEQ ID NO: 21 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(b) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22, donde X en la posición 191 de la SEQ ID NO: 22 es Ser o Cys;

(c) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53, donde:

(i) X en la posición 193 de la SEQ ID NO: 53 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 257 de la SEQ ID NO: 53 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 259 de la SEQ ID NO: 53 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 260 de la SEQ ID NO: 53 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(d) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54, donde X en la posición 191 de la SEQ ID NO: 54 es Ser o Cys;

(e) ambas de (a) y (b), ambas de (a) y (d), ambas de (b) y (c) o ambas de (c) y (d);

(f) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34, donde:

(i) X en la posición 165 de la SEQ ID NO: 34 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 229 de la SEQ ID NO: 34 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 231 de la SEQ ID NO: 34 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 232 de la SEQ ID NO: 34 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(g) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35, donde X en la posición 172 de la SEQ ID NO: 35 es Ser o Cys;

(h) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, donde:

(i) X en la posición 172 de la SEQ ID NO: 61 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 236 de la SEQ ID NO: 61 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 238 de la SEQ ID NO: 61 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 239 de la SEQ ID NO: 61 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(i) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62, donde X en la posición 170 de la SEQ ID NO: 62 es Ser o Cys;

(j) ambas de (f) y (g) o ambas de (h) y (i);

(k) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36;

(l) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37;

(m) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63;

(n) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64;

(o) una cadena α que comprende una secuencia de

aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42;

(p) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43;

(q) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65;

(r) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66;

(s) ambas de (k) y (l), ambas de (m) y (n), ambas de (o) y (p) o ambas de (q) y (r);

(t) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23;

(u) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24;

(v) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55;

(w) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56;

(x) una cadena α que comprende una secuencia de

aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40;

(y) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41;

(z) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57;

(aa) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58; o

(ab) ambas de (t) y (u), ambas de (t) y (w), ambas de (u) y (v), ambas de (v) y (w), ambas de (x) y (y), ambas de (x) y (aa), ambas de (y) y (z) o ambas de (z) y (aa).

13. El TCR aislado y purificado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende:

(a) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21, donde:

(i) X en la posición 193 de la SEQ ID NO: 21 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 257 de la SEQ ID NO: 21 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 259 de la SEQ ID NO: 21 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 260 de la SEQ ID NO: 21 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(b) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22, donde X en la posición 191 de la SEQ ID NO: 22 es Ser o Cys;

(c) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53, donde:

(i) X en la posición 193 de la SEQ ID NO: 21 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 257 de la SEQ ID NO: 21 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 259 de la SEQ ID NO: 21 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 260 de la SEQ ID NO: 21 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(d) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54, donde X en la posición 191 de la SEQ ID NO: 54 es Ser o Cys;

(e) ambas de (a) y (b), ambas de (a) y (d), ambas de (b) y (c) o ambas de (c) y (d);

(f) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34, donde:

(i) X en la posición 165 de la SEQ ID NO: 34 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 229 de la SEQ ID NO: 34 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 231 de la SEQ ID NO: 34 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 232 de la SEQ ID NO: 34 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(g) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35, donde X en la posición 172 de la SEQ ID NO: 35 es Ser o Cys;

(h) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, donde:

(i) X en la posición 172 de la SEQ ID NO: 61 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 236 de la SEQ ID NO: 61 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 238 de la SEQ ID NO: 61 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 239 de la SEQ ID NO: 61 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(i) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62, donde X en la posición 170 de la SEQ ID NO: 62 es Ser o Cys;

(j) ambas de (f) y (g) o ambas de (h) y (i);

(k) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36;

(l) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37;

(m) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63;

(n) una cadena β que comprende la secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO: 64;

(o) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42;

(p) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43;

(q) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65;

(r) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66;

(s) ambas de (k) y (l), ambas de (m) y (n), ambas de (o) y (p) o ambas de (q) y (r);

(t) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23;

(u) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24;

(v) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55;

(w) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56;

(x) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40;

(y) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41;

(z) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57;

(aa) una cadena β que comprende la secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO: 58; o

(ab) ambas de (t) y (u), ambas de (t) y (w), ambas de (u) y (v), ambas de (v) y (w), ambas de (x) y (y), ambas de (x) y (aa), ambas de (y) y (z) o ambas de (z) y (aa).

14. Un polipéptido aislado o purificado que comprende una porción funcional del TCR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde la porción funcional comprende las secuencias de aminoácidos de:

- (a) todas de las SEQ ID NOs: 1-3,
- (b) todas de las SEQ ID NOs: 4-6 o
- (c) todas de las SEQ ID NOs: 1-6.

15. El polipéptido aislado o purificado de acuerdo con la reivindicación 14, donde la porción funcional comprende:

(i) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7;

(ii) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8;

(iii) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51;

(iv) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52;

(v) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32;

(vi) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33;

(vii) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica

a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59;

(viii) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60; o

(ix) ambas de (i) y (ii), ambas de (i) y (iv), ambas de (ii) y (iii), ambas de (iii) y (iv), ambas de (v) y (vi), ambas de (v) y (viii), ambas de (vi) y (vii) o ambas de (vii) y (viii).

16. El polipéptido aislado o purificado de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, donde la porción funcional comprende las secuencias de aminoácidos de:

(i) la SEQ ID NO: 7;

(ii) la SEQ ID NO: 8;

(iii) la SEQ ID NO: 51;

(iv) la SEQ ID NO: 52;

(v) la SEQ ID NO: 32;

(vi) la SEQ ID NO: 33;

(vii) la SEQ ID NO: 59;

(viii) la SEQ ID NO: 60; o

(ix) ambas de (i) y (ii), ambas de (i) y (iv), ambas de (ii) y (iii), ambas de (iii) y (iv), ambas de (v) y (vi), ambas de (v) y (viii), ambas de (vi) y (vii) o ambas de (vii) y (viii).

17. El polipéptido aislado o purificado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-16, que comprende además:

(a) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, donde:

(i) X en la posición 48 de la SEQ ID NO: 17 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 112 de la SEQ ID NO: 17 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 114 de la SEQ ID NO: 17 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 115 de la SEQ ID NO: 17 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(b) una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, donde X en la posición 57 de la SEQ ID NO: 18 es Ser o Cys; o

(c) ambas de (a) y (b).

18. El polipéptido aislado o purificado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-17, que comprende además:

(a) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, donde:

(i) X en la posición 48 de la SEQ ID NO: 17 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 112 de la SEQ ID NO: 17 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 114 de la SEQ ID NO: 17 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 115 de la SEQ ID NO: 17 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(b) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, donde X en la posición 57 de la SEQ ID NO: 18 es Ser o Cys; o

(c) ambas de (a) y (b).

19. El polipéptido aislado o purificado de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 14-18, que comprende:

(a) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21, donde:

(i) X en la posición 193 de la SEQ ID NO: 21 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 257 de la SEQ ID NO: 21 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 259 de la SEQ ID NO: 21 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 260 de la SEQ ID NO: 21 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(b) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22, donde X en la posición 191 de la SEQ ID NO: 22 es Ser o Cys;

(c) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53, donde:

(i) X en la posición 193 de la SEQ ID NO: 53 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 257 de la SEQ ID NO: 53 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 259 de la SEQ ID NO: 53 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 260 de la SEQ ID NO: 53 es Gly,

Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(d) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54, donde X en la posición 191 de la SEQ ID NO: 54 es Ser o Cys;

(e) ambas de (a) y (b), ambas de (a) y (d), ambas de (b) y (c) o ambas de (c) y (d);

(f) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34, donde:

(i) X en la posición 165 de la SEQ ID NO: 34 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 229 de la SEQ ID NO: 34 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 231 de la SEQ ID NO: 34 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 232 de la SEQ ID NO: 34 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(g) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35, donde X en la posición 172 de la SEQ ID NO: 35 es Ser o Cys;

(h) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, donde:

(i) X en la posición 172 de la SEQ ID NO: 61 es Thr o

Cys;

(ii) X en la posición 236 de la SEQ ID NO: 61 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 238 de la SEQ ID NO: 61 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 239 de la SEQ ID NO: 61 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(i) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62, donde X en la posición 170 de la SEQ ID NO: 62 es Ser o Cys;

(j) ambas de (f) y (g) o ambas de (h) y (i);

(k) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36;

(l) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37;

(m) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63;

(n) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64;

(o) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

la SEQ ID NO: 42;

(p) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43;

(q) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65;

(r) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66;

(s) ambas de (k) y (l), ambas de (m) y (n), ambas de (o) y (p) o ambas de (q) y (r);

(t) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23;

(u) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24;

(v) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55;

(w) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56;

(x) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

la SEQ ID NO: 40;

(y) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41;

(z) una cadena α que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57;

(aa) una cadena β que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58; o

(ab) ambas de (t) y (u), ambas de (t) y (w), ambas de (u) y (v), ambas de (v) y (w), ambas de (x) y (y), ambas de (x) y (aa), ambas de (y) y (z) o ambas de (z) y (aa).

20. El polipéptido aislado o purificado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-19, que comprende:

(a) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21, donde:

(i) X en la posición 193 de la SEQ ID NO: 21 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 257 de la SEQ ID NO: 21 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 259 de la SEQ ID NO: 21 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 260 de la SEQ ID NO: 21 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(b) una cadena β que comprende la secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO: 22, donde X en la posición 191 de la SEQ ID NO: 22 es Ser o Cys;

(c) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53, donde:

(i) X en la posición 193 de la SEQ ID NO: 53 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 257 de la SEQ ID NO: 53 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 259 de la SEQ ID NO: 53 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 260 de la SEQ ID NO: 53 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(d) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54, donde X en la posición 191 de la SEQ ID NO: 54 es Ser o Cys;

(e) ambas de (a) y (b), ambas de (a) y (d), ambas de (b) y (c) o ambas de (c) y (d);

(f) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34, donde:

(i) X en la posición 165 de la SEQ ID NO: 34 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 229 de la SEQ ID NO: 34 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 231 de la SEQ ID NO: 34 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 232 de la SEQ ID NO: 34 es Gly,

Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(g) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35, donde X en la posición 172 de la SEQ ID NO: 35 es Ser o Cys;

(h) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, donde:

(i) X en la posición 172 de la SEQ ID NO: 61 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 236 de la SEQ ID NO: 61 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 238 de la SEQ ID NO: 61 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 239 de la SEQ ID NO: 61 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(i) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62, donde X en la posición 170 de la SEQ ID NO: 62 es Ser o Cys;

(j) ambas de (f) y (g) o ambas de (h) y (i);

(k) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36;

(l) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37;

(m) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63;

(n) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64;

(o) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N0: 42;

(p) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N0: 43;

(q) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N0: 65;

(r) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N0: 66;

(s) ambas de (k) y (l), ambas de (m) y (n), ambas de (o) y (p) o ambas de (q) y (r);

(t) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N0: 23;

(u) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N0: 24;

(v) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N0: 55;

(w) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N0: 56;

(x) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N0: 40;

(y) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N0: 41;

(z) una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N0: 57;

(aa) una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N0: 58; o

(ab) ambas de (t) y (u), ambas de (t) y (w), ambas de (u) y (v), ambas de (v) y (w), ambas de (x) y (y), ambas de (x) y (aa), ambas de (y) y (z) y ambas de (z) y (aa).

21. Una proteína aislada o purificada, que comprende una primera cadena polipeptídica que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 1-3 y una segunda cadena polipeptídica que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 4-6.

22. La proteína aislada o purificada de acuerdo con la reivindicación 21, donde

(i) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7;

(ii) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8;

(iii) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51;

(iv) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52;

(v) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32;

(vi) una segunda cadena polipeptídica comprende una

secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33;

(vii) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59;

(viii) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60; o

(ix) ambas de (i) y (ii), ambas de (i) y (iv), ambas de (ii) y (iii), ambas de (iii) y (iv), ambas de (v) y (vi), ambas de (v) y (viii), ambas de (vi) y (vii) o ambas de (vii) y (viii).

23. La proteína aislada o purificada de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, donde:

(i) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7;

(ii) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8;

(iii) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51;

(iv) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52;

(v) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32;

(vi) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33;

(vii) la primera cadena polipeptídica comprende la

secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59;

(viii) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60; o

(ix) ambas de (i) y (ii), ambas de (i) y (iv), ambas de (ii) y (iii), ambas de (iii) y (iv), ambas de (v) y (vi), ambas de (v) y (viii), ambas de (vi) y (vii) o ambas de (vii) y (viii).

24. La proteína aislada o purificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-23, donde:

(a) la primera cadena polipeptídica comprende además una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, donde:

(i) X en la posición 48 de la SEQ ID NO: 17 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 112 de la SEQ ID NO: 17 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 114 de la SEQ ID NO: 17 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 115 de la SEQ ID NO: 17 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(b) una segunda cadena polipeptídica comprende además una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, donde X en la posición 57 de la SEQ ID NO: 18 es Ser o Cys; o

(c) ambas de (a) y (b).

25. La proteína aislada o purificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-24, donde:

(a) la primera cadena polipeptídica comprende además la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, donde:

(i) X en la posición 48 de la SEQ ID NO: 17 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 112 de la SEQ ID NO: 17 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 114 de la SEQ ID NO: 17 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 115 de la SEQ ID NO: 17 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(b) una segunda cadena polipeptídica comprende además la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, donde X en la posición 57 de la SEQ ID NO: 18 es Ser o Cys; o

(c) ambas de (a) y (b).

26. La proteína aislada o purificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-25, donde:

(a) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21, donde:

(i) X en la posición 193 de la SEQ ID NO: 21 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 257 de la SEQ ID NO: 21 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 259 de la SEQ ID NO: 21 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 260 de la SEQ ID NO: 21 es Gly,

Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(b) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22, donde X en la posición 191 de la SEQ ID NO: 22 es Ser o Cys;

(c) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53, donde:

(i) X en la posición 193 de la SEQ ID NO: 53 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 257 de la SEQ ID NO: 53 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 259 de la SEQ ID NO: 53 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 260 de la SEQ ID NO: 53 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(d) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54, donde X en la posición 191 de la SEQ ID NO: 54 es Ser o Cys;

(e) ambas de (a) y (b), ambas de (a) y (d), ambas de (b) y (c) o ambas de (c) y (d);

(f) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34, donde:

(i) X en la posición 165 de la SEQ ID NO: 34 es Thr o

Cys;

(ii) X en la posición 229 de la SEQ ID NO: 34 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 231 de la SEQ ID NO: 34 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 232 de la SEQ ID NO: 34 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(g) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35, donde X en la posición 172 de la SEQ ID NO: 35 es Ser o Cys;

(h) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, donde:

(i) X en la posición 172 de la SEQ ID NO: 61 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 236 de la SEQ ID NO: 61 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 238 de la SEQ ID NO: 61 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 239 de la SEQ ID NO: 61 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(i) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62, donde X en la posición 170 de la SEQ ID NO: 62 es Ser o Cys;

(j) ambas de (f) y (g) o ambas de (h) y (i);

(k) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36;

(l) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37;

(m) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63;

(n) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64;

(o) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42;

(p) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43;

(q) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65;

(r) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66;

(s) ambas de (k) y (l), ambas de (m) y (n), ambas de (o)

y (p) o ambas de (q) y (r);

(t) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23;

(u) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24;

(v) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55;

(w) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56;

(x) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40;

(y) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41;

(z) la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57;

(aa) una segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de aminoácidos al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58; o

(ab) ambas de (t) y (u), ambas de (t) y (w), ambas de

(u) y (v), ambas de (v) y (w), ambas de (x) y (y), ambas de (x) y (aa), ambas de (y) y (z) o ambas de (z) y (aa).

27. La proteína aislada o purificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-26, donde:

(a) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21, donde:

(i) X en la posición 193 de la SEQ ID NO: 21 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 257 de la SEQ ID NO: 21 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 259 de la SEQ ID NO: 21 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 260 de la SEQ ID NO: 21 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(b) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22, donde X en la posición 191 de la SEQ ID NO: 22 es Ser o Cys;

(c) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53, donde:

(i) X en la posición 193 de la SEQ ID NO: 53 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 257 de la SEQ ID NO: 53 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 259 de la SEQ ID NO: 53 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 260 de la SEQ ID NO: 53 es Gly,

Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(d) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45, donde X en la posición 191 de la SEQ ID NO: 54 es Ser o Cys;

(e) ambas de (a) y (b), ambas de (a) y (d), ambas de (b) y (c) o ambas de (c) y (d);

(f) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34, donde:

(i) X en la posición 165 de la SEQ ID NO: 34 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 229 de la SEQ ID NO: 34 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 231 de la SEQ ID NO: 34 es Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 232 de la SEQ ID NO: 34 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(g) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35, donde X en la posición 172 de la SEQ ID NO: 35 es Ser o Cys;

(h) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, donde:

(i) X en la posición 172 de la SEQ ID NO: 61 es Thr o Cys;

(ii) X en la posición 236 de la SEQ ID NO: 61 es Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(iii) X en la posición 238 de la SEQ ID NO: 61 es Met,

Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe o Trp; y

(iv) X en la posición 239 de la SEQ ID NO: 61 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met o Trp;

(i) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62, donde X en la posición 170 de la SEQ ID NO: 62 es Ser o Cys;

(j) ambas de (f) y (g) o ambas de (h) y (i);

(k) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36;

(l) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37;

(m) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63;

(n) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64;

(o) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42;

(p) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43;

(q) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65;

(r) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66;

(s) ambas de (k) y (l), ambas de (m) y (n), ambas de (o) y (p) o ambas de (q) y (r);

(t) la primera cadena polipeptídica comprende la

secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23;

(u) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24;

(v) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55;

(w) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56;

(x) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40;

(y) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41;

(z) la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57;

(aa) una segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58; o

(ab) ambas de (t) y (u), ambas de (t) y (w), ambas de (u) y (v), ambas de (v) y (w), ambas de (x) y (y), ambas de (x) y (aa), ambas de (y) y (z) o ambas de (z) y (aa).

28. Un ácido nucleico aislado o purificado que comprende a secuencia de nucleótidos que codifica para el TCR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, el polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-20 o la proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-27.

29. Un ácido nucleico aislado o purificado que comprende, de 5' a 3', una primera secuencia de ácido nucleico y una segunda secuencia de nucleótidos, donde la primera y segunda secuencia de

nucleótidos, respectivamente, codifican para las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 7 y 8; 51 y 8; 7 y 52; 51 y 52; 8 y 7; 8 y 51; 52 y 7; 52 y 51; 21 y 22; 53 y 22; 21 y 54; 53 y 54; 22 y 21; 22 y 53; 54 y 21; 54 y 53; 23 y 24; 55 y 24; 23 y 56; 55 y 56; 24 y 23; 24 y 55; 56 y 23; 56 y 55; 32 y 33; 33 y 32; 59 y 60; 60 y 59; 34 y 35; 35 y 34; 61 y 62; 62 y 61; 36 y 37; 37 y 36; 63 y 64; 64 y 63; 40 y 41; 57 y 41; 40 y 58; 57 y 58; 41 y 40; 41 y 57; 58 y 40; 58 y 57; 42 y 43; 43 y 42; 65 y 66; o 66 y 65.

30. El ácido nucleico aislado o purificado de acuerdo con la reivindicación 29, que comprende además una tercera secuencia de nucleótidos interpuesta entre la primera y segunda secuencia de nucleótidos, donde la tercera secuencia de nucleótidos codifica para un péptido enlazante escindible.

31. El ácido nucleico aislado o purificado de acuerdo con la reivindicación 30, donde el péptido enlazante escindible comprende la secuencia de aminoácidos de la RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 25).

32. Un vector de expresión recombinante que comprende el ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-31.

33. El vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 32, el cual es un transposón o un vector lentiviral.

34. Un TCR, polipéptido o proteína aislado o purificado codificado por el ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-31 o el vector de acuerdo con la reivindicación

32 o 33.

35. Un TCR, polipéptido o proteína aislado o purificado que resulta de la expresión del ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-31 o el vector de acuerdo con la reivindicación 32 o 33 en una célula.

36. Un método de producción de una célula anfitriona que expresa un TCR que tiene especificidad antigénica por el péptido de la VVVGADGVGK (SEQ ID NO: 29), el método comprende poner en contacto una célula con el vector de acuerdo con la reivindicación 32 o 33 bajo condiciones que permiten la introducción del vector en la célula.

37. Una célula anfitriona aislada o purificada que comprende el ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-31 o el vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 32 o 33.

38. La célula anfitriona de acuerdo con la reivindicación 37, donde la célula es un linfocito humano.

39. La célula anfitriona de acuerdo con la reivindicación 37 o 38, donde la célula se selecciona de una célula T, una célula T asesina natural (NKT), una célula T asesina natural invariante (iNKT) y una célula asesina natural (NK).

40. Una población aislada o purificada de células que comprende la célula anfitriona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-39.

41. Un método de producción del TCR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, 34 o 35, el polipéptido

de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-20, 34 o 35 o la proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-27, 34 o 35, el método comprende cultivar la célula anfitriona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-39 o la población de células anfitrionas de acuerdo con la reivindicación 40, de modo que se produzca el TCR, polipéptido o proteína.

42. Una composición farmacéutica que comprende (a) el TCR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, 34 o 35, el polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-20, 34 o 35, la proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-27, 34 o 35, el ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-31, el vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 32 o 33, la célula anfitriona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-39 o la población de células de acuerdo con la reivindicación 40 y (b) un portador farmacéuticamente aceptable.

43. Un método de detección de la presencia de cáncer en un mamífero, el método que comprende:

(a) poner en contacto una muestra que comprende células del cáncer con el TCR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, 34 o 35, el polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-20, 34 o 35, la proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-27, 34 o 35, el ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-31, el vector de expresión recombinante de acuerdo con la

reivindicación 32 o 33, la célula anfitriona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-39, la población de células de acuerdo con la reivindicación 40 o la composición farmacéutica de la reivindicación 42, formando por lo tanto un complejo; y

(b) detectar el complejo,

donde la detección del complejo es indicativa de la presencia de cáncer en el mamífero.

44. El TCR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, 34 o 35, el polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-20, 34 o 35, la proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-27, 34 o 35, el ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-31, el vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 32 o 33, la célula anfitriona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-39, la población de células de acuerdo con la reivindicación 40 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 42 para usarse en la inducción de una respuesta inmune contra el cáncer en un mamífero.

45. El TCR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, 34 o 35, el polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-20, 34 o 35, la proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-27, 34 o 35, el ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-31, el vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 32 o 33, la célula anfitriona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37-39, la población de células

de acuerdo con la reivindicación 40 o la composición farmacéutica de la reivindicación 42 para usarse en el tratamiento o prevención del cáncer en un mamífero.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 43 o el TCR, polipéptido, proteína, ácido nucleico, vector de expresión recombinante, célula anfitriona, población de células o composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la reivindicación 44 o 45, donde el cáncer expresa una secuencia de aminoácidos de RAS humana mutada con una sustitución de glicina en la posición 12 con ácido aspártico,

donde la secuencia de aminoácidos de RAS humana mutada es una secuencia de aminoácidos de un homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata de Kristen (KRAS) humana mutada, un homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata de Harvey (HRAS) humana mutada o a homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata de Neuroblastoma (HRAS) humana mutada y

donde la posición 12 se define con referencia a la proteína KRAS humana natural, la HRAS humana natural o la NRAS humana natural, respectivamente.

47. El método o el TCR, polipéptido, proteína, ácido nucleico, vector de expresión recombinante, célula anfitriona, población de células o composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la reivindicación 46, donde la secuencia de aminoácidos de RAS humana mutada es una secuencia de aminoácidos del homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata de Kristen (NRAS) humana mutada.

48. El método o el TCR, polipéptido, proteína, ácido nucleico, vector de expresión recombinante, célula anfitriona, población de células o composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la reivindicación 46, donde la secuencia de aminoácidos de RAS humana mutada es una secuencia de aminoácidos del homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata de neuroblastoma (NRAS) humana mutada.

49. El método o el TCR, polipéptido, proteína, ácido nucleico, vector de expresión recombinante, célula anfitriona, población de células o composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la reivindicación 46, donde la secuencia de aminoácidos de RAS humana mutada es una secuencia de aminoácidos del homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata de Harvey (HRAS) humana mutada.

50. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 o 46-49 o el TCR, polipéptido, proteína, ácido nucleico, vector de expresión recombinante, célula anfitriona, población de células o composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 44-49, donde el cáncer es cáncer pancreático, colorrectal, de pulmón, endometrial, de ovario o de próstata.