

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un constructo de reconocimiento de antígeno recombinante que comprende un primer dominio y un segundo dominio, cada dominio comprende tres regiones de determinación de la complementariedad (CDRs), caracterizado porque el primer dominio comprende las secuencias de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 6 (CDRa2) y SEQ ID NO: 7 (CDRa3), y el segundo dominio comprende las secuencias de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 14 (CDRb2) y SEQ ID NO: 15 (CDRb3), en donde

(a) la CDRa1 del primer dominio es como se establece en SEQ ID NO: 5 y la CDRb1 del segundo dominio se selecciona de una de las secuencias de aminoácidos de acuerdo con las SEQ ID NOs: 37 a 44, o

(b) la CDRa1 del primer dominio es como se establece en SEQ ID NO: 26 y la CDRb1 del segundo dominio se selecciona de una de las secuencias de aminoácidos de acuerdo con las SEQ ID NOs: 13 y 37 a 49;

en donde el constructo de reconocimiento de antígeno recombinante es un receptor de célula T (TCR) o un derivado o un fragmento del mismo, en donde el derivado o fragmento del mismo retiene la unión al antígeno y/o la habilidad de reconocimiento de la molécula para unirse específicamente y/o selectivamente al polipéptido antigénico COL6A3.

2. El constructo de reconocimiento de antígeno de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde:

(i) el primer dominio comprende SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 7, y el segundo dominio comprende SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 y SEQ ID NO: 40, o

(ii) el primer dominio comprende SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 7, y el segundo dominio comprende SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 y SEQ ID NO: 40.

3. El constructo que reconoce antígeno de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde el constructo de acuerdo con (i) comprende en el primer dominio la SEQ ID NO: 2 y en el segundo dominio la SEQ ID NO: 62, o

en donde el constructo de acuerdo con (ii) comprende en el segundo dominio la SEQ ID NO: 62 y en el primer dominio la SEQ ID NO: 63.

4. El constructo de reconocimiento de antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho constructo de reconocimiento de antígeno es estable y puede unirse específica y/o selectivamente a un péptido antigénico COL6A3 que

comprende la secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 1, particularmente en el contexto del MHC.

5. El constructo de reconocimiento de antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 4, en donde el primer dominio es parte de una cadena de TCR α o γ ; y/o el segundo dominio es parte de una cadena de TCR β o δ .

6. El constructo de reconocimiento de antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que el constructo de reconocimiento de antígeno es un constructo de reconocimiento de antígeno de cadena sencilla.

7. El constructo de reconocimiento de antígeno de acuerdo con la Reivindicación 6, en el que el constructo de reconocimiento de antígeno de cadena sencilla es un TCR de cadena sencilla.

8. El constructo de reconocimiento de antígeno de acuerdo con la Reivindicación 7, en la que el constructo de reconocimiento de antígeno es un complejo multimérico que comprende al menos dos moléculas de TCR de cadena sencilla, cada una fusionada con uno, dos o tres restos de biotina, en el que las moléculas de TCR de cadena simple están interconectadas por la interacción biotina-estreptavidina.

9. El constructo de reconocimiento de antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en el que el constructo de reconocimiento de antígeno es un TCR soluble.

10. Un polipéptido que se une específicamente y/o selectivamente a un polipéptido antigénico COL6A3, que comprende un primer dominio y un segundo dominio, cada dominio comprende tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs), en el que el primer dominio comprende las secuencias de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 6 (CDRa2) y SEQ ID NO: 7 (CDRa3), y el segundo dominio comprende las secuencias de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 14 (CDRb2) y 15 (CDRb3), en donde

a) la CDRa1 del primer dominio es como se establece en SEQ ID NO: 5 y la CDRb1 del segundo dominio se selecciona de una de las secuencias de aminoácidos de acuerdo con las SEQ ID NOs: 37 a 44, o

b) la CDRa1 del primer dominio es como se establece en SEQ ID NO: 26 y la CDRb1 del segundo dominio se selecciona de una de las secuencias de aminoácidos de acuerdo con las SEQ ID NOs: 13 y 37 a 49.

11. Un ácido nucleico que codifica un constructo de reconocimiento de antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 o el polipéptido de acuerdo con la Reivindicación 10.
12. Un vector de ácido nucleico que comprende el ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 11.
13. Una célula huésped recombinante que comprende el constructo de reconocimiento de antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, o el polipéptido de acuerdo con la reivindicación 10, el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 11, o el vector de acuerdo con la reivindicación 12.
14. La célula huésped recombinante de acuerdo con la Reivindicación 13, en la que la célula huésped es una célula de mamífero.
15. La célula huésped recombinante de acuerdo con la Reivindicación 14, en la que dicha célula huésped es una célula humana.
16. La célula huésped recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 15, en la que dicha célula huésped es un linfocito.
17. La célula recombinante de acuerdo con la Reivindicación 16, en donde el linfocito es una célula T CD4 o CD8 positiva.
18. El constructo de reconocimiento de antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, el polinucleótido de acuerdo con la Reivindicación 10, el ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 11, el vector de acuerdo con la Reivindicación 12, o la célula huésped recombinante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en el que el constructo de reconocimiento de antígeno, el polinucleótido, el ácido nucleico, el vector o la célula huésped se marcan con un marcador detectable.
19. El constructo de reconocimiento de antígeno, el polinucleótido, el ácido nucleico, el vector o la célula huésped recombinante de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el marcador detectable se selecciona del grupo que consiste en un radioisótopo, un fluoróforo, ficoeritrina, una enzima y partículas de oro.
20. Una composición farmacéutica que comprende un constructo de reconocimiento de antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, el polinucleótido de la

Reivindicación 10, el ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 11, el vector de acuerdo con la Reivindicación 13, o una célula huésped recombinante de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 17, y un vehículo, un estabilizador, un diluyente y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 20, que comprende además otro agente o fármaco farmacéuticamente activo.

22. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 21, en la que el agente o fármaco farmacéuticamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en asparaginasa, busulfán, carboplatino, cisplatino, daunorrubicina, doxorubicina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, paclitaxel, rituximab, vinblastina y vincristina.

23. Un método para producir un constructo de reconocimiento de antígeno con especificidad por COL6A3 de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, que comprende

- a. proveer una célula huésped apropiada,
- b. proveer un constructo genético que comprende una secuencia que codifica un constructo de reconocimiento de antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9,
- c. introducir el constructo genético en la célula huésped apropiada y
- d. expresar el constructo genético en la célula huésped apropiada.

24. El método de acuerdo con la Reivindicación 23, que también comprende aislar y purificar el constructo de reconocimiento de antígeno a partir de la célula huésped apropiada.

25. El método de acuerdo con la Reivindicación 24, que además comprende reconstituir el constructo de reconocimiento de antígeno en una célula T.

26. Un método *in vitro* para detectar la presencia de una condición en un mamífero, el método comprende los pasos de:

- (i) poner en contacto una muestra que comprende células del mamífero con el constructo de reconocimiento de antígeno de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, el polinucleótido de acuerdo con la Reivindicación 10, el ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 11, el vector de acuerdo con la Reivindicación 12, la célula huésped de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, o la composición

farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, formando así un complejo, y

(ii) detectar el complejo,

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

27. El método de acuerdo con la Reivindicación 26, en donde la muestra de células es una muestra que comprende células completas, sus lisados o una fracción de los lisados de células completas.

28. El método de la Reivindicación 26 o 27, en donde el constructo de reconocimiento de antígeno, el polinucleótido, el ácido nucleico, el vector o la célula huésped se marcan con un marcador detectable y el paso de detectar el complejo comprende detectar el marcador detectable.
