

Reivindicaciones

1. Un polipéptido que comprende un fragmento variable monocatenario (scFv) unido a un dominio constante de anticuerpo mediante una bisagra que comprende Ala-Ser, en donde el scFv comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera.
2. El polipéptido según la reivindicación 1, en donde el dominio variable de la cadena pesada forma un puente disulfuro con el dominio variable de la cadena ligera.
3. Un polipéptido según la reivindicación 2, en donde el puente disulfuro se forma entre C44 del dominio variable de la cadena pesada y C100 del dominio variable de la cadena ligera.
4. Un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el dominio variable de la cadena pesada está unido al dominio variable de la cadena ligera mediante un conector flexible.
5. Un polipéptido según la reivindicación 4, en donde el conector flexible comprende (G₄S)₄.
6. Un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el dominio variable de la cadena pesada está situado en el extremo N o en el extremo C del dominio variable de la cadena ligera.
7. Un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la bisagra comprende además la secuencia de aminoácidos Thr-Lys-Gly.
8. Un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el dominio constante del anticuerpo comprende un dominio Fc del anticuerpo o una parte de este que sea suficiente para unirse a CD16.
9. Un polipéptido según la reivindicación 8, en donde el dominio constante del anticuerpo comprende un dominio CH2 y un dominio CH3 de un anticuerpo de IgG1 humana.
10. Un polipéptido según la reivindicación 9, en donde el dominio constante del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a los aminoácidos 234-332 de un anticuerpo de IgG1 humana.
11. Un polipéptido según la reivindicación 10, en donde el dominio constante del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % al dominio Fc de la IgG1 humana y difiere en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366,

L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 y K439.

12. Un polipéptido según la reivindicación 11, en donde el dominio constante del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % al dominio Fc de la IgG1 humana y difiere en una o más sustituciones que se seleccionan del grupo que consiste en Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D y K439E.

13. Un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el scFv se une a NKG2D o un antígeno asociado a un tumor.

14. Un polipéptido según la reivindicación 13, en donde el scFv se une a NKG2D, y el dominio variable de la cadena pesada del scFv comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a una secuencia de aminoácidos que se selecciona de la SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:322, SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO:331, SEQ ID NO:334 y SEQ ID NO:337.

15. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:94 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

16. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:322 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

17. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:325 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

18. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:328 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia

de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

19. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:331 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

20. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:334 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

21. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:337 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

22. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:44 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:48.

23. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:52 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:56.

24. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:60 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:61.

25. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:62 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:66.

26. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:70 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:74.

27. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la

cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:78 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:82.

28. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:86 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:90.

29. Un polipéptido según la reivindicación 14, en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:102 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:106.

30. Un polipéptido según la reivindicación 13, en donde el scFv se une a NKG2D, y en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:110 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:111.

31. Un polipéptido según la reivindicación 13, en donde el scFv se une a NKG2D, y en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:112 y el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:113.

32. Un polipéptido según la reivindicación 13, en donde el scFv se une a un antígeno asociado a un tumor, el antígeno que se asocia al tumor se selecciona del grupo que consiste en ANO1, EpCAM, CAIX, CCR4, CD2, CD123, CD133, CD20, CD22, CD25, CD30, CD37, CD38, CD40, CD52, CD70, CLAUDIN-18.2, DLL3, EGFR/ERBB1, GD2, IGF1R, HER2, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, SLAMF7, PSMA, mesotelina, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, TROP2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, PD1, 5T4, GPNMB, FR-alfa, PAPP-A, GPC3, CXCR4, ROR1, ROR2, PD-L1, VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47, CD81, CD23, CD79a, CD79b, CD80, CRLF2, SLAMF7, CD138, CA125, NaPi2b, ADAM8, ADAM9, SLC44A4, CA19-9, LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4, LILRB5, ULRA 1, LILRA2, LILRA3, ULRA4, LILRA5 y ULRA6, CCR8, CD7, CTLA4, CX3CR1, ENTPD1, HAVCR2, IL-1R2, PDCD1LG2, TIGIT, TNFRSF4, TNFRSF8, TNFRSF9, GEM, NT5E, TNFRSF18, MUC1, P-cadherina, plexina A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, Ax1, erbB-3, EDNRB, Tyrp1, CD14, CD163, CSF3R, Siglec-9, ITGAM, VISTA, B7-H4 (VTCN1), CCR1, LRRC25,

PTAFR, SIRPB1, TLR2, TLR4, CD300LB, ATP1A3, CCR5, MUC1 (o MUC1-C), plexina A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, AXL, EDNRB, OLR1 y TYRP1.

33. Una proteína que comprende el scFv según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

34. Una proteína que comprende:

(a) un primer sitio de unión al antígeno, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-32;

(b) un segundo sitio de unión al antígeno; y

(c) un segundo dominio constante del anticuerpo.

35. La proteína de la reivindicación 34, en donde el primer sitio de unión al antígeno se une a NKG2D y el segundo sitio de unión al antígeno se une a un antígeno asociado a un tumor.

36. La proteína de la reivindicación 34, en donde el primer sitio de unión al antígeno se une a un antígeno asociado a un tumor y el segundo sitio de unión al antígeno se une a NKG2D.

37. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 34-36, en donde el segundo sitio de unión al antígeno comprende un scFv o Fab.

38. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 34-37, en donde el segundo dominio constante del anticuerpo comprende la bisagra y el dominio CH2 de un anticuerpo de IgG1 humana.

39. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 34-38, en donde el segundo dominio constante del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a los aminoácidos 234-332 de un anticuerpo de IgG1 humana.

40. Una proteína según la reivindicación 39, en donde el segundo dominio constante del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % al dominio Fc de la IgG1 humana y difiere en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 y K439.

41. Una proteína que comprende:

(a) un primer sitio de unión al antígeno que se une a un antígeno asociado a un tumor;

(b) un segundo sitio de unión al antígeno que se une al mismo antígeno asociado al tumor que el primer sitio de unión al antígeno;

(c) un tercer sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; y

(d) una región constante del anticuerpo o una parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16, o un cuarto sitio de unión al antígeno que se una a CD16.

42. Una proteína según la reivindicación 41, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende un scFv o Fab.

43. Una proteína según la reivindicación 41 o 42, en donde el segundo sitio de unión al antígeno comprende un scFv o Fab.

44. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 41-43, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un scFv o Fab.

45. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 41-44, en donde el antígeno asociado al tumor se selecciona del grupo que consiste en ANO1, EpCAM, CAIX, CCR4, CD2, CD123, CD133, CD20, CD22, CD25, CD30, CD37, CD38, CD40, CD52, CD70, CLAUDIN-18.2, DLL3, EGFR/ERBB1, GD2, IGF1R, HER2, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, SLAMF7, PSMA, mesotelina, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, TROP2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, PD1, 5T4, GPNMB, FR-alfa, PAPP-A, GPC3, CXCR4, ROR1, ROR2, PD-L1, VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47, CD81, CD23, CD79a, CD79b, CD80, CRLF2, SLAMF7, CD138, CA125, NaPi2b, ADAM8, ADAM9, SLC44A4, CA19-9, LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4, LILRB5, ULRA 1, LILRA2, LILRA3, ULRA4, LILRA5 y ULRA6, CCR8, CD7, CTLA4, CX3CR1, ENTPD1, HAVCR2, IL-1R2, PDCD1LG2, TIGIT, TNFRSF4, TNFRSF8, TNFRSF9, GEM, NT5E, TNFRSF18, MUC1, P-cadherina, plexina A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, Ax1, erbB-3, EDNRB, Tyrp1, CD14, CD163, CSF3R, Siglec-9, ITGAM, VISTA, B7-H4 (VTCN1), CCR1, LRRC25, PTAFR, SIRPB1, TLR2, TLR4, CD300LB, ATP1A3, CCR5, MUC1 (o MUC1-C), plexina A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, AXL, EDNRB, OLR1 y TYRP1.

46. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 41-45, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a una secuencia que se selecciona de la SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:322, SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO:331, SEQ ID NO:334 y SEQ ID NO:337.

47. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:94 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al

menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

48. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:322 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

49. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:325 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

50. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:328 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

51. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:331 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

52. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:334 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

53. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:337 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

54. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:44 y un dominio

variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:48.

55. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:52 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:56.

56. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:60 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:61.

57. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:62 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:66.

58. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:70 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:74.

59. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:78 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:82.

60. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:86 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:90.

61. Una proteína según la reivindicación 46, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una

secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:102 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:106.

62. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 41-45, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:110 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:111.

63. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 41-45, en donde el tercer sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:112 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:113.

64. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 41-63, en donde la región constante del anticuerpo o la parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16 comprende la bisagra y el dominio CH2 de un anticuerpo de IgG1 humana.

65. Una proteína según la reivindicación 64, en donde la región constante del anticuerpo o la parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16 comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a los aminoácidos 234-332 de un anticuerpo de IgG1 humana.

66. Una proteína según la reivindicación 65, en donde la región constante del anticuerpo o la parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16 comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % al dominio Fc de la IgG1 humana y difiere en una o más posiciones que se seleccionan del grupo que consiste en Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 y K439.

67. Una proteína que comprende:

- (a) un sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D;
- (b) un fragmento del receptor de linfocitos T (TCR) de unión al antígeno; y
- (c) una región constante del anticuerpo o una parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16, o un sitio de unión al antígeno adicional que se una a CD16.

68. La proteína de la reivindicación 67, en donde el sitio de unión al antígeno es un fragmento Fab y el fragmento de TCR de unión al antígeno es un fragmento de TCR monocatenario (scTCR).

69. La proteína de la reivindicación 68, en donde el fragmento de scTCR está unido a una cadena de polipéptidos de la región constante del anticuerpo mediante una bisagra que comprende Ala-Ser.

70. La proteína de la reivindicación 67, en donde el sitio de unión al antígeno es un scFv y el fragmento de TCR de unión al antígeno es un fragmento de TCR extracelular.

71. La proteína de la reivindicación 70, en donde el scFv está unido a una cadena de polipéptidos de la región constante del anticuerpo mediante una bisagra que comprende Ala-Ser.

72. La proteína de la reivindicación 69 o 71, en donde la bisagra comprende además la secuencia de aminoácidos Thr-Lys-Gly.

73. La proteína de la reivindicación 67, en donde el sitio de unión al antígeno es un fragmento Fab y el fragmento de TCR de unión al antígeno es un fragmento de TCR extracelular.

74. La proteína de la reivindicación 67, que comprende además un fragmento de TCR de unión al antígeno adicional que se une al mismo antígeno que el fragmento de TCR de unión al antígeno.

75. La proteína de la reivindicación 74, en donde el sitio de unión al antígeno es un scFv, y el fragmento de TCR de unión al antígeno y el fragmento de TCR de unión al antígeno adicional son fragmentos de TCR extracelulares.

76. La proteína de la reivindicación 74, en donde el sitio de unión al antígeno es un scFv, y el fragmento de TCR de unión al antígeno y el fragmento de TCR de unión al antígeno adicional son fragmentos de scTCR.

77. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 70-72 y 75-76, en donde el scFv comprende un dominio variable de la cadena pesada unido a un dominio variable de la cadena ligera mediante un conector flexible.

78. La proteína de la reivindicación 77, en donde el conector flexible comprende $(G_4S)_4$.

79. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 70-72 y 75-78, en donde el scFv comprende un dominio variable de la cadena pesada situado en el extremo N o en el extremo C de un dominio variable de la cadena ligera.

80. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 67-79, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera, y en donde el dominio variable de la cadena pesada forma un puente disulfuro con el dominio variable de la cadena ligera.

81. La proteína de la reivindicación 80, en donde el puente disulfuro se forma entre Cys en la posición 44 en el dominio variable de la cadena pesada y Cys en la posición 100 en el dominio variable de la cadena ligera, y las posiciones se definen según la numeración de Kabat.

82. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 67-81, en donde el sitio de unión al antígeno se une a NKG2D en seres humanos.

83. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 67-82, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada idéntico al menos en un 90 % a una secuencia de aminoácidos que se selecciona de: SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:322, SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO:331, SEQ ID NO:334 y SEQ ID NO:337.

84. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:94 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

85. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:322 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

86. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:325 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

87. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:328 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

88. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de

aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:331 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

89. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:334 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

90. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:337 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:98.

91. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:44 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:48.

92. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:52 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:56.

93. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:60 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:61.

94. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:62 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:66.

95. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno

comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:70 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:74.

96. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:78 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:82.

97. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:86 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:90.

98. Una proteína según la reivindicación 83, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:102 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:106.

99. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 67-82, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:110 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:111.

100. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 67-82, en donde el sitio de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:112 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:113.

101. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 67-100, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido de un antígeno asociado al tumor presentado por un complejo principal de histocompatibilidad (MHC).

102. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido ELAVL4 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ

ID NO:425 presentada por HLA-A*02:01:48, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:351 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:352.

103. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido de insulina que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:426 presentada por HLA-A*02:01:48, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:357 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:358.

104. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido TERT que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:340 presentada por HLA-A*02:01:48, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:363 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:364.

105. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido ERBB2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:341 presentada por HLA-A*02, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:430 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:431.

106. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido WT1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:342 presentada por HLA-A*02, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:434 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:435.

107. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido WT1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:342 presentada por HLA-A*02, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:438 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:439.

108. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido MAGE-A3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:343 presentada por HLA-A1, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:375 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:376.

109. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido MART1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:344 presentada por HLA-A2, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:381 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:382.

110. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido BIRC5 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:346 presentada por HLA-A2, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:442 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:443.

111. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido BIRC5 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:346 presentada por HLA-A2, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:444 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:445.

112. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido PRAME que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:347 presentada por HLA-A2, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:395 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:396.

113. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido PRAME que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:347 presentada por HLA-A2, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un

90 % a la SEQ ID NO:401 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:402.

114. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido PRAME que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:347 presentada por HLA-A2, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:407 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:408.

115. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido NY-ESO-1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 348 presentada por HLA-A2, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:413 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:414.

116. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido NY-ESO-1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:348 presentada por HLA-A2, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:418 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:414.

117. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido NY-ESO-1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:348 presentada por HLA-A2, y en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno comprende un dominio variable de la cadena alfa idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:421 y un dominio variable de la cadena beta idéntico al menos en un 90 % a la SEQ ID NO:422.

118. La proteína de la reivindicación 101, en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido SSX2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:345 presentada por HLA-A2.

119. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 67-118, en donde la región constante del anticuerpo o la parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16 comprende la bisagra y el dominio CH2 de un anticuerpo de IgG1 humana.

120. La proteína de la reivindicación 119, en donde la región constante del anticuerpo o la parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16 comprende una secuencia de

aminoácidos idéntica al menos en un 90 % a los aminoácidos 234-332 de un anticuerpo de IgG1 humana.

121. La proteína de la reivindicación 120, en donde la región constante del anticuerpo o la parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16 comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90 % al dominio Fc de IgG1 humana y difiere en una o más posiciones que se seleccionan del grupo que consiste en Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 y K439.

122. Una formulación que comprende una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 33-121 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

123. Una célula que comprende uno o más ácidos nucleicos que codifican una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 33-121.

124. Un método para potenciar la muerte de células tumorales, comprendiendo el método exponer un tumor y linfocitos citolíticos naturales a la proteína según cualquiera de las reivindicaciones 33-121.

125. Un método para tratar el cáncer, en donde el método comprende administrar la proteína según cualquiera de las reivindicaciones 33-121 o la formulación según la reivindicación 122 a un paciente.

126. El método de la reivindicación 125, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica aguda, linfoma de linfocitos B, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, linfoma folicular, cáncer gástrico, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal, glioblastoma, cáncer de las vías respiratorias y digestivas altas, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, carcinoma de células renales, neuroblastoma, carcinoma broncopulmonar no microcítico, tumores neuroendocrinos, cáncer de ovario y cáncer de páncreas, cáncer de próstata, sarcomas, carcinoma microcítico de pulmón, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículo, carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer urotelial, cánceres infiltrados por células mieloides supresoras, cánceres con depósito de matriz extracelular, cánceres con nivel elevado de estroma reactivo y cánceres con neoangiogénesis.