

REIVINDICACIONES:

1. Una proteína de unión que comprende:

a) una secuencia de CDR de la cadena alfa de un receptor de células T (TCR) que presenta por lo menos aproximadamente 80% de identidad con una secuencia de CDR de la cadena alfa de un TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de CDR de la cadena alfa de un TCR que se enumeran en la Tabla 1; y/o

b) una secuencia de CDR de la cadena beta de un TCR que presenta por lo menos aproximadamente 80% de identidad con una secuencia de CDR de la cadena beta de un TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de CDR de la cadena beta de un TCR que se enumeran en la Tabla 1, en donde la proteína de unión tiene la capacidad para unirse a un complejo del péptido inmunogénico HPV16 E7₁₁₋₁₉-MHC (pMHC), opcionalmente en donde la afinidad de unión tiene un valor de K_d menor o igual a aproximadamente 5×10^{-4} M.

2. Una proteína de unión que comprende:

a) una secuencia de un dominio variable (V_α) de una cadena alfa de un TCR que presenta por lo menos aproximadamente 80% de identidad con una secuencia del dominio V_α de un TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias del dominio V_α de un TCR que se enumeran en la Tabla 1; y/o

b) una secuencia de un dominio variable (V_β) de la cadena beta de un TCR que presenta por lo menos aproximadamente 80% de identidad con una secuencia del dominio V_β de un TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias del dominio V_β de un TCR que se enumeran en la Tabla 1, en donde la proteína de unión tiene la capacidad para unirse a un complejo del péptido inmunogénico HPV16 E7₁₁₋₁₉-MHC (pMHC), opcionalmente en donde la afinidad de unión tiene un valor de K_d menor o igual a aproximadamente 5×10^{-4} M.

3. Una proteína de unión que comprende:

a) una secuencia de la cadena alfa de un TCR que presenta por lo menos aproximadamente 80% de identidad con una secuencia de la cadena alfa de un TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de la cadena alfa de un TCR que se enumeran en la Tabla 1; y/o

b) una secuencia de la cadena beta de un TCR que presenta por lo menos

aproximadamente 80% de identidad con una secuencia de la cadena beta de un TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de la cadena beta de un TCR que se enumeran en la Tabla 1, en donde la proteína de unión tiene la capacidad para unirse a un complejo del péptido inmunogénico HPV16 E7₁₁₋₁₉-MHC (pMHC), opcionalmente en donde la
 5 afinidad de unión tiene un valor de K_d menor o igual a aproximadamente 5×10^{-4} M.

4. Una proteína de unión que comprende:

- a) una secuencia de CDR de la cadena alfa de un TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de CDR de la cadena alfa de un TCR que se enumeran en la Tabla 1; y/o
- 10 b) una secuencia de CDR de la cadena beta de un TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de CDR de la cadena beta de un TCR que se enumeran en la Tabla 1, en donde la proteína de unión tiene la capacidad para unirse a un complejo del péptido inmunogénico HPV16 E7₁₁₋₁₉-MHC (pMHC), opcionalmente en donde la afinidad de unión tiene un valor de K_d menor o igual a aproximadamente 5×10^{-4} M.

15 5. Una proteína de unión que comprende:

- a) una secuencia del dominio variable (V_α) de la cadena alfa de un TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias del dominio V_α de un TCR que se enumeran en la Tabla 1; y/o
- b) una secuencia del dominio variable (V_β) de la cadena beta de un TCR seleccionada
 20 del grupo que consiste en las secuencias del dominio V_β de un TCR que se enumeran en la Tabla 1, en donde la proteína de unión tiene la capacidad para unirse a un complejo del péptido inmunogénico HPV16 E7₁₁₋₁₉-MHC (pMHC), opcionalmente en donde la afinidad de unión tiene un valor de K_d menor o igual a aproximadamente 5×10^{-4} M.

6. Una proteína de unión que comprende:

- 25 a) una secuencia de la cadena alfa de un TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de la cadena alfa de un TCR que se enumeran en la Tabla 1; y/o
- b) una secuencia de la cadena beta de un TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de la cadena beta de un TCR que se enumeran en la Tabla 1, en donde la proteína de unión tiene la capacidad para unirse a un complejo del péptido inmunogénico HPV16

E7₁₁₋₁₉-MHC (pMHC), opcionalmente en donde la afinidad de unión tiene un valor de K_d menor o igual a aproximadamente 5×10^{-4} M.

7. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde 1) la CDR de la cadena alfa de un TCR, el dominio V_α de un TCR y/o la cadena alfa de un TCR están codificados por un gen TRAV, TRAJ y/o TRAC o un fragmento del mismo, seleccionado del grupo de genes TRAV, TRAJ y TRAC que se enumeran en la Tabla 1, y/o 2) la CDR de la cadena beta de un TCR, el dominio V_β de un TCR y/o una cadena beta de un TCR están codificados por un gen TRBV, TRBJ y/o TRBC o un fragmento del mismo, seleccionado del grupo de genes TRBV, TRBJ y TRBC que se enumeran en la Tabla 1, y/o 3) cada CDR de la proteína de unión tiene hasta cinco sustituciones, inserciones, supresiones de aminoácidos, o una combinación de las mismas, en comparación con la secuencia de CDR de referencia conocida que se enumera en la Tabla 1.

8. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el péptido inmunogénico HPV16 E7₁₁₋₁₉ comprende la secuencia de aminoácidos YMLDLQPET.

9. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la proteína de unión es quimérica, humanizada o humana.

10. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la proteína de unión es un TCR, un fragmento de unión a antígeno de un TCR, un TCR de cadena simple (TCRcs), un receptor de antígeno quimérico (CAR) o una proteína de fusión que comprende un TCR y un dominio efector, opcionalmente en donde el dominio de unión comprende un dominio transmembrana y un dominio efector que es intracelular.

11. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la cadena alfa de un TCR y la cadena beta de un TCR están unidas de manera covalente, opcionalmente en donde la cadena alfa de un TCR y la cadena beta de un TCR están unidas de manera covalente por medio de un péptido conector.

12. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la cadena alfa de un TCR y/o la cadena beta de un TCR están unidas de manera covalente a una unidad, opcionalmente en donde dicha unidad unida de manera covalente comprende una marca o etiqueta de afinidad.

13. La proteína de unión de la reivindicación 12, en donde la marca de afinidad se selecciona del grupo que consiste en una marca de enriquecimiento de CD34, glutatión-S-transferasa (GST), una proteína de unión a calmodulina (CBP), una marca de proteína C, una marca Myc, una marca Halo, una marca HA, una marca Flag, una marca His, una marca de biotina y una marca V5, y/o en donde la etiqueta o marca es una proteína fluorescente.

14. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la unidad unida de manera covalente se selecciona del grupo que consiste en un agente inflamatorio, una citoquina, una toxina, una molécula citotóxica, un isótopo radioactivo o un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

15. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la proteína de unión se une al complejo pMHC sobre una superficie celular.

16. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el MHC es un multímero de MHC, opcionalmente en donde el multímero de MHC es un tetrámero.

17. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el MHC es una molécula del MHC de clase I.

18. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el MHC comprende una cadena alfa del MHC que es de un serotipo HLA-A*02 del HLA.

19. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el alelo de HLA se selecciona del grupo que consiste en los alelos HLA-A*0201, HLA-A*0202, HLA-A*0203, HLA-A*0205, HLA-A*0206 y HLA-A*0207.

20. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la unión de la proteína de unión al complejo de péptido HPV16 E7₁₁₋₁₉-MHC (pMHC) genera una respuesta inmunológica, opcionalmente en donde la respuesta inmunológica es una respuesta de células T.

21. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la respuesta de células T se selecciona del grupo que consiste en expansión de células T, liberación de citoquinas y/o muerte citotóxica.

22. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde dicha proteína de unión se puede unir de manera específica y/o selectiva a un complejo del péptido inmunogénico HPV16 E7₁₁₋₁₉-MHC (pMHC) con un valor de K_d menor o igual a aproximadamente

1x10⁻⁴ M, menor o igual a aproximadamente 5x10⁻⁵ M, menor o igual a aproximadamente 1x10⁻⁵ M, menor o igual a aproximadamente 5x10⁻⁶ M, menor o igual a aproximadamente 1x10⁻⁶ M, menor o igual a aproximadamente 5x10⁻⁷ M, menor o igual a aproximadamente 1x10⁻⁷ M, menor o igual a aproximadamente 5x10⁻⁸ M, menor o igual a aproximadamente 1x10⁻⁸ M, menor o igual a aproximadamente 5x10⁻⁹ M, menor o igual a aproximadamente 1x10⁻⁹ M, menor o igual a aproximadamente 5x10⁻¹⁰ M, menor o igual a aproximadamente 1x10⁻¹⁰ M, menor o igual a aproximadamente 5x10⁻¹¹ M, menor o igual a aproximadamente 1x10⁻¹¹ M, menor o igual a aproximadamente 5x10⁻¹² M, or menor o igual a aproximadamente 1x10⁻¹² M.

23. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde la proteína de unión tiene una mayor afinidad de unión por el péptido-MHC (pMHC) que la de un receptor de células T conocido.

24. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde la proteína de unión tiene una afinidad de unión por lo menos 1,05 veces mayor por el péptido-MHC (pMHC) que la de un receptor de células T conocido.

25. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde la proteína de unión induce una mayor expansión de células T, liberación de citoquinas y/o muerte citotóxica que un receptor de células T conocido cuando se pone en contacto con células diana que expresan un epítopo del péptido HPV16 E7₁₁₋₁₉.

26. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde la proteína de unión induce un aumento de por lo menos 1,05 veces en la expansión de células T, la liberación de citoquinas y/o muerte citotóxica que un receptor de células T conocido cuando se pone en contacto con células diana que expresan un epítopo del péptido HPV16 E7₁₁₋₁₉.

27. La proteína de unión de la reivindicación 25 o 26, en donde la célula diana es de una línea celular CaSki, SCC152 o SCC090.

28. La proteína de unión de la reivindicación 25 o 26, en donde la célula diana es una célula cancerosa, opcionalmente en donde la célula cancerosa es una célula de cáncer de cabeza y cuello, una célula de cáncer orofaríngeo, una célula de cáncer de cuello uterino, una célula de cáncer anal, una célula de cáncer de vagina, una célula de cáncer de vulva o una célula de cáncer de pene.

29. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 22-28, en donde la proteína de unión no se une a un complejo de péptido-MHC (pMHC), opcionalmente en donde el péptido deriva de SPTA1, MPL, HERC1, CPAMD8, INTS4, NUTM1 o XM_00172256.

30. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en donde la proteína de unión no se une a un complejo de péptido de SPTA1-, MPL-, HERC1-, CPAMD8-, INTS4-, NUTM1- y/o XM_00172256-MHC (pMHC).

31. Una cadena alfa y/o una cadena beta de un TCR, en donde se seleccionan del grupo que consiste en las secuencias de la cadena alfa y de la cadena beta de un TCR que se enumeran en la Tabla 1.

32. Una molécula de ácido nucleico aislada, en donde se hibridiza, en condiciones severas, con el complemento de un ácido nucleico que codifica un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en las secuencias de polipéptidos que se enumeran en la Tabla 1, o una secuencia que presenta por lo menos aproximadamente 80% de homología con un ácido nucleico que codifica un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en las secuencias de polipéptidos que se enumeran en la Tabla 1, opcionalmente en donde la molécula de ácido nucleico aislada comprende 1) un gen TRAV, TRAJ y/o TRAC o un fragmento del mismo, seleccionado del grupo de genes TRAV, TRAJ y TRAC que se enumeran en las Tablas 1 y/o 2) un gen TRBV, TRBJ y/o TRBC o un fragmento del mismo, seleccionado del grupo de genes TRBV, TRBJ y TRBC que se enumeran en la Tabla 1.

33. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE el ácido nucleico es de codones optimizados para su expresión en una célula huésped.

34. Un vector, CARACTERIZADO PORQUE comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 32 o 33.

35. El vector de la reivindicación 34, CARACTERIZADO PORQUE dicho vector es un vector de clonación, un vector de expresión o un vector viral.

36. El vector de la reivindicación 34 o 35, CARACTERIZADO PORQUE dicho vector además comprende una secuencia de ácidos nucleicos que codifica CD8 α , CD8 β , un receptor de TGF β II dominante negativo (DN-TGF β RII), un marcador de proteínas seleccionable, opcionalmente en donde el marcador de proteínas seleccionable es dihidrofolato reductasa

(DHFR).

37. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 34-36, CARACTERIZADO PORQUE la secuencia de ácidos nucleicos que codifica CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII y/o el marcador de proteínas seleccionable está ligada operativamente a un ácido nucleico que codifica una marca.

5 38. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 34-37, CARACTERIZADO PORQUE el ácido nucleico que codifica una marca se encuentra 5' corriente arriba con respecto a la secuencia de ácidos nucleicos que codifica CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII y/o el marcador de proteínas seleccionable de manera tal que la marca se fusiona con el extremo N terminal de CD8 α , CD8 β , del DN-TGF β RII y/o el marcador de proteínas seleccionable.

10 39. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 34-38, CARACTERIZADO PORQUE la marca es una marca de enriquecimiento de CD34.

40. El ácido nucleico o el vector de cualquiera de las reivindicaciones 32-39, CARACTERIZADO PORQUE el ácido nucleico aislado de la reivindicación 23 o 24, y/o la secuencia de ácidos nucleicos que codifica TCR8 α , TCR8 β , CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII y/o el
15 marcador de proteínas seleccionable está interconectado con un sitio de entrada a ribosomas interno o una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un péptido autoescindible.

41. El ácido nucleico o el vector de cualquiera de las reivindicaciones 32-40, CARACTERIZADO PORQUE el péptido autoescindible es P2A, E2A, F2A o T2A.

42. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación
20 32 o 33, comprende el vector de cualquiera de las reivindicaciones 34-41 y/o expresa la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, opcionalmente en donde la célula está modificada genéticamente.

43. La célula huésped de la reivindicación 42, en donde la célula huésped comprende el noqueo de un gen cromosómico de un gen de TCR, un gen HLA o ambos.

25 44. La célula huésped de la reivindicación 42 o 43, en donde la célula huésped comprende el noqueo de un gen HLA seleccionado entre un gen de macroglobulina α 1, un gen de macroglobulina α 2, un gen de macroglobulina α 3, un gen de microglobulina β 1, un gen de microglobulina β 2 y combinaciones de los mismos.

45. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 42-44, en donde la célula

huésped comprende el noqueo de un gen TCR seleccionado entre un gen de la región variable α de un TCR, un gen de la región variable β de un TCR, un gen de la región constante de un TCR y combinaciones de los mismos.

46. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 42-45, en donde la célula huésped expresa CD8 α , CD8 β , un DN-TGF β RII, y/o un marcador de proteínas seleccionable, opcionalmente en donde el marcador de proteínas seleccionable es DHFR.

47. La célula huésped de las reivindicaciones 46, en donde el CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII y/o el marcador de proteínas seleccionable está fusionado con una marca de enriquecimiento en CD34.

48. La célula huésped de la reivindicación 47, en donde dichas células huésped se enriquecen usando la marca de enriquecimiento en CD34.

49. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 42-48, en donde la célula huésped es una célula inmunológica.

50. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 42-49, en donde dicha célula inmunológica es un linfocito citotóxico, una célula precursora de un linfocito citotóxico, una célula progenitora de un linfocito citotóxico, una célula madre de linfocitos citotóxicos, una célula T CD4⁺, una célula T CD8⁺, una célula T doble negativa CD4/CD8, una célula T gamma delta ($\gamma\delta$), una célula asesina natural (NK), una célula T-NK, una célula dendrítica o una combinación de las mismas.

51. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 42-50, en donde la célula T es una célula T naive, una célula T de memoria central, una célula T de memoria efectora o una combinación de las mismas.

52. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 42-51, en donde la célula T es una célula T primaria o una célula de una línea de células T.

53. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 42-52, en donde la célula T no expresa o presenta una expresión menor sobre la superficie de un TCR endógeno.

54. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 42-53, en donde la célula huésped puede producir una citoquina o una molécula citotóxica cuando se pone en contacto con una célula diana que comprende un complejo de péptido-MHC (pMHC) que comprende el epítopo

del péptido HPV16 E7₁₁₋₁₉ en el contexto de una molécula de MHC.

55. La célula huésped de la reivindicación 54, en donde la célula huésped se pone en contacto con la célula diana *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

56. La célula huésped de la reivindicación 54 o 55, en donde la citoquina es TNF- α , IL-
5 2 y/o IFN- γ .

57. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-56, en donde la molécula citotóxica comprende perforinas y/o granzimas, opcionalmente en donde la molécula citotóxica es la granzima B.

58. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-57, en donde la célula
10 huésped puede producir un nivel más alto de citoquinas o de una molécula citotóxica cuando se pone en contacto con una célula diana que expresa el epítipo del péptido HPV16 E7₁₁₋₁₉.

59. La célula huésped de la reivindicación 58, en donde la célula huésped puede producir un nivel de citoquinas o de una molécula citotóxica por lo menos 1,05 veces más alto.

60. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-59, en donde la célula
15 huésped puede matar una célula diana que comprende un complejo de péptido-MHC (pMHC) que comprende el epítipo del péptido HPV16 E7₁₁₋₁₉ en el contexto de una molécula de MHC.

61. La célula huésped de la reivindicación 61, en donde la muerte se determina mediante un ensayo de muerte celular.

62. La célula huésped de la reivindicación 60 o 61, en donde la relación entre la célula
20 huésped y la célula diana en el ensayo de muerte celular comprende entre 20:1 y 0,625:1.

63. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 60-62, en donde una célula diana es una célula T2 pulsada con entre 1 μ g/ml y 50 pg/ml del péptido HPV16 E7₁₁₋₁₉.

64. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 60-62, en donde la célula
25 huésped puede matar un mayor número de células diana cuando se pone en contacto con células diana que expresan el epítipo del péptido HPV16 E7₁₁₋₁₉.

65. La célula huésped de la reivindicación 64, en donde la célula huésped puede matar un número por lo menos 1,05 veces mayor de células diana.

66. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 60, 61, 64 y 65, en donde la célula diana es de la línea celular CaSki, SCC152, o SCC090.

67. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-66, en donde el péptido inmunogénico HPV16 E7₁₁₋₁₉ comprende la secuencia de aminoácidos YMLDLQPET.

68. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-67, en donde la molécula del MHC es una molécula del MHC de clase I.

5 69. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-68, en donde la molécula de MHC comprende una cadena alfa del MHC que es de un serotipo HLA-A*02 del HLA.

70. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-69, en donde el alelo de HLA se selecciona del grupo que consiste en los alelos HLA-A*02:01, HLA-A*02:02, HLA-A*02:03, HLA-A*02:05, HLA-A*02:06 y HLA-A*02:07.

10 71. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-70, en donde la célula diana es de una línea celular seleccionada del grupo que consiste en las líneas celulares CaSki, SCC152 y SCC090, es una célula cancerosa que expresa un péptido inmunogénico HPV16 E7₁₁₋₁₉ o no es una línea celular SiHa y/o no es una línea celular NCI-H1792.

15 72. La célula huésped de la reivindicación 71, en donde la célula cancerosa se selecciona del grupo que consiste en una célula de cáncer de cabeza y cuello cell, una célula de cáncer orofaríngeo, una célula de cáncer de cuello uterino, una célula de cáncer anal, una célula de cáncer de vagina, una célula de cáncer de vulva y una célula de cáncer de pene.

20 73. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-72, en donde a) la célula huésped no induce expansión de células T, liberación de citoquinas o muerte citotóxica cuando se pone en contacto con una célula diana que comprende un complejo de péptido-MHC (pMHC) que comprende un epítopo peptídico de SPTA1, MPL, HERC1, CPAMD8, INTS4, NUTM1 o XM_00172256 en el contexto de una molécula de MHC y/o b) la célula huésped no expresa el antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉, no es reconocida por una proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, no es del serotipo HLA-A*02 y/o no expresa un alelo de HLA-A*02, 25 opcionalmente en donde el alelo de HLA-A*02 es HLA-A*02:01 y/o HLA-A*02:06.

74. Una población de células huésped que comprende células huésped de cualquiera de las reivindicaciones 42-73.

75. Una composición que comprende: a) una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, b) un ácido nucleico aislado de acuerdo con la

reivindicación 32 o 33, c) un vector de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34-41, d) una célula huésped de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42-73, y/o e) una población de células huésped de acuerdo con la reivindicación 74, y un vehículo.

76. Un dispositivo o kit, CARACTERIZADO PORQUE comprende: a) una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, b) un ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 32 o 33, c) un vector de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34-41, d) una célula huésped de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42-73, y/o e) una población de células huésped de acuerdo con la reivindicación 74, donde dicho dispositivo o kit opcionalmente comprende un reactivo para detectar la unión de a), d) y/o e) a un complejo pMHC.

77. Un método para producir una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, CARACTERIZADO PORQUE dicho método comprende los pasos de: (i) cultivar una célula huésped transformada que ha sido transformada mediante un ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 en condiciones adecuadas para permitir la expresión de dicha proteína de unión; y (ii) recuperar la proteína de unión expresada.

78. Un método para producir una célula huésped que expresa una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, CARACTERIZADO PORQUE dicho método comprende los pasos de: (i) introducir un ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30 en la célula huésped; (ii) cultivar la célula huésped transformada en condiciones adecuadas para permitir la expresión de dicha proteína de unión.

79. Un método para detectar la presencia o ausencia de un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ y/o una célula que expresa HPV16 E7₁₁₋₁₉, opcionalmente en donde la célula es una célula hiperproliferativa, CARACTERIZADO PORQUE comprende detectar la presencia o ausencia de dicho antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ en una muestra mediante el uso de por lo menos una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o por lo menos una célula huésped de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42-73, en donde la detección del antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ es indicativa de la presencia de un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ y/o de una célula que

expresa HPV16 E7₁₁₋₁₉.

80. El método de la reivindicación 79, CARACTERIZADO PORQUE dicha por lo menos una proteína de unión, o dicha por lo menos una célula huésped, forma un complejo con el péptido HPV16 E7₁₁₋₁₉ en el contexto de una molécula de MHC, y el complejo se detecta mediante
5 clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), un ensayo de inmunoabsorción ligada a enzima (ELISA), un radioinmunoensayo (RIA), mediante inmunquímica, transferencia Western o un ensayo de flujo intracelular.

81. El método de la reivindicación 79 o 80, CARACTERIZADO PORQUE además comprende obtener la muestra de un sujeto.

10 82. El método de cualquiera de las reivindicaciones 79-81, CARACTERIZADO PORQUE además comprende confirmar las células que expresan HPV16 E7₁₁₋₁₉ mediante una biopsia de médula ósea.

83. Un método para detectar el nivel de un trastorno no maligno, un trastorno hiperproliferativo o una recaída de un trastorno hiperproliferativo caracterizado por la expresión de
15 un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ en un sujeto, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

a) poner una muestra obtenida del sujeto en contacto con por lo menos una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, por lo menos una célula huésped de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42-73 o una población de células huésped de acuerdo con la reivindicación 74; y

20 b) detectar el nivel de reactividad,
en donde un mayor nivel de reactividad en comparación con un nivel control indica el nivel de un trastorno no maligno, un trastorno hiperproliferativo o una recaída de un trastorno hiperproliferativo caracterizado por la expresión de un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ en el sujeto.

84. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE el nivel control es
25 un número de referencia.

85. El método de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE el nivel control es un nivel de un sujeto que no padece el trastorno no maligno, un trastorno hiperproliferativo o una recaída de un trastorno hiperproliferativo caracterizado por la expresión de un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉.

86. Un método para monitorear el progreso de un trastorno no maligno, un trastorno hiperproliferativo o una recaída de un trastorno hiperproliferativo caracterizado por la expresión de un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ en un sujeto, CARACTERIZADO PORQUE dicho método comprende:

- a) detectar en una muestra de un sujeto en un primer punto de tiempo el nivel del antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ o la célula de interés que expresa HPV16 E7₁₁₋₁₉, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 79-85;
- b) repetir el paso a) en un punto de tiempo subsiguiente; y
- c) comparar el nivel del antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ o la célula de interés que expresa HPV16 E7₁₁₋₁₉ detectado en los pasos a) y b) para monitorear el progreso de un trastorno no maligno, un trastorno hiperproliferativo o una recaída de un trastorno hiperproliferativo caracterizado por la expresión de un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ en el sujeto, en donde un nivel ausente o reducido del antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ o la célula de interés que expresa HPV16 E7₁₁₋₁₉ detectado en el paso b) en comparación con el paso a) indica un progreso inhibido del trastorno no maligno, el trastorno hiperproliferativo o la recaída de un trastorno hiperproliferativo caracterizado por la expresión de un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ en el sujeto.

87. El método de la reivindicación 86, CARACTERIZADO PORQUE entre el primer punto de tiempo y el punto de tiempo subsiguiente, el sujeto ha recibido un tratamiento para tratar el trastorno no maligno, el trastorno hiperproliferativo o la recaída de un trastorno hiperproliferativo caracterizado por la expresión de un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉.

88. Un método para evaluar la eficacia de una terapia para un trastorno no maligno, un trastorno hiperproliferativo o una recaída de un trastorno hiperproliferativo caracterizado por la expresión de un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

- a) determinar la presencia o el nivel de reactividad entre una muestra obtenida del sujeto y por lo menos una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, por lo menos una célula huésped de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42-73 o una población de células huésped de acuerdo con la reivindicación 74, en una primera muestra obtenida de un sujeto antes de proveer por lo menos una parte de la terapia para el trastorno no maligno, el trastorno hiperproliferativo o la recaída de un trastorno hiperproliferativo caracterizado por la expresión de un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ al sujeto, y

b) determinar la presencia o el nivel de reactividad entre una muestra obtenida del sujeto y por lo menos una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, por lo menos una célula huésped de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42-73 o una población de células huésped de acuerdo con la reivindicación 74, en una segunda muestra obtenida del sujeto después de proveer dicha parte de la terapia para el trastorno no maligno, el trastorno hiperproliferativo o la recaída de un trastorno hiperproliferativo caracterizado por la expresión de un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉,

en donde la ausencia o un nivel de reactividad reducido en la segunda muestra, con relación a la primera muestra, es una indicación de que la terapia es eficaz para tratar el trastorno no maligno, el trastorno hiperproliferativo o la recaída de un trastorno hiperproliferativo caracterizado por la expresión de un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ en el sujeto.

89. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-89, CARACTERIZADO PORQUE el nivel de reactividad está indicado por a) la presencia de unión y/o b) activación y/o función efectora de células T.

90. El método de la reivindicación 89, CARACTERIZADO PORQUE la activación o función efectora de células T es una proliferación, muerte citotóxica o liberación de citoquinas de células T.

91. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-90, CARACTERIZADO PORQUE la unión, activación y/o función efectora de las células T se detecta usando clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), un ensayo de inmunoabsorción unida a enzima (ELISA), un radioinmunoensayo (RIA), mediante inmunoquímica, transferencia Western o un ensayo de flujo intracelular.

92. Un método para prevenir y/o tratar un trastorno no maligno, un trastorno hiperproliferativo o una recaída de un trastorno hiperproliferativo caracterizado por la expresión de un antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ en un sujeto, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende células que expresan por lo menos una proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-30.

93. El método de la reivindicación 92, CARACTERIZADO PORQUE la célula es una célula alogénica, una célula singénica o una célula autóloga.

94. El método de la reivindicación 92 o 93, CARACTERIZADO PORQUE la célula está modificada genéticamente.

95. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-94, CARACTERIZADO PORQUE la célula comprende un noqueo de un gen cromosómico de un gen TCR, un gen HLA o de ambos un gen TCR y un gen HLA.

96. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-95, CARACTERIZADO PORQUE la célula comprende un noqueo de un gen HLA seleccionado entre un gen de macroglobulina α 1, gen de macroglobulina α 2, gen de macroglobulina α 3, un gen de microglobulina β 1, un gen de microglobulina β 2 y una combinación de los mismos.

97. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-96, CARACTERIZADO PORQUE la célula comprende un noqueo de un gen TCR seleccionado entre un gen de la región variable α de un TCR, un gen de la región variable β de un TCR, un gen de la región constante de un TCR y combinaciones de los mismos.

98. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-97, CARACTERIZADO PORQUE la célula expresa CD8 α , CD8 β , un DN-TGF β RII y/o un marcador de proteínas seleccionable, opcionalmente en donde el marcador de proteínas seleccionable es DHFR y además, opcionalmente, en donde el CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII y/o el marcador de proteínas seleccionable está fusionado con una marca de enriquecimiento en CD34.

99. El método de la reivindicación 98, CARACTERIZADO PORQUE las células se enriquecen usando la marca de enriquecimiento de CD34.

100. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-99, CARACTERIZADO PORQUE la célula es una célula inmunológica.

101. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-100, CARACTERIZADO PORQUE la célula inmunológica es un linfocito citotóxico, una célula precursora de un linfocito citotóxico, una célula progenitora de un linfocito citotóxico, una célula madre de linfocitos citotóxicos, una célula T CD4⁺, una célula T CD8⁺, una célula T doble negativa CD4/CD8, una célula T gamma delta ($\gamma\delta$), una célula asesina natural (NK), una célula T-NK, una célula dendrítica o una combinación de las mismas.

102. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-101, CARACTERIZADO

PORQUE la célula T es una célula T naive, una célula T de memoria central, una célula T de memoria efectora o una combinación de las mismas.

103. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-102, CARACTERIZADO PORQUE la célula T es una célula T primaria o una célula de una línea de células T.

5 104. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-103, CARACTERIZADO PORQUE la célula T no expresa o presenta una expresión menor en superficie de un TCR endógeno.

105. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-104, CARACTERIZADO PORQUE la célula puede producir produci una citoquina o una molécula citotóxica cuando se
10 pone en contacto con una célula diana que comprende un complejo de péptido-MHC (pMHC) que comprende el epítopo del péptido HPV16 E7₁₁₋₁₉ en el contexto de una molécula de MHC.

106. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-105, CARACTERIZADO PORQUE la citoquina es TNF- α , IL-2 y/o IFN- γ .

107. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-106, CARACTERIZADO
15 PORQUE la molécula citotóxica comprende perforinas y/o granzimas, opcionalmente en donde la molécula citotóxica es la granzima B.

108. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-107, CARACTERIZADO PORQUE la célula puede producir un nivel más alto de citoquinas o de una molécula citotóxica cuando se pone en contacto con una célula diana que expresa un epítopo del péptido HPV16 E7₁₁₋₁₉.
20 19.

109. El método de la reivindicación 108, CARACTERIZADO PORQUE la célula puede producir un nivel de citoquinas o de una molécula citotóxica por lo menos 1,05 veces más alto.

110. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-109, CARACTERIZADO PORQUE la célula huésped puede matar una célula diana que comprende un complejo de
25 péptido-MHC (pMHC) que comprende un epítopo del péptido HPV16 E7₁₁₋₁₉ en el contexto de una molécula de MHC.

111. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-110, CARACTERIZADO PORQUE la célula huésped puede matar un mayor número de células diana cuando se pone en contacto con células diana que expresan el epítopo del péptido HPV16 E7₁₁₋₁₉.

112. El método de la reivindicación 111, CARACTERIZADO PORQUE la célula huésped puede matar un número por lo menos 1,05 veces mayor de células diana.

113. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-112, CARACTERIZADO PORQUE el péptido inmunogénico HPV16 E7₁₁₋₁₉ comprende la secuencia de aminoácidos
5 YMLDLQPET.

114. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-113, CARACTERIZADO PORQUE la molécula del MHC es una molécula del MHC de clase I.

115. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-114, CARACTERIZADO PORQUE la molécula de MHC comprende una cadena alfa de MHC que es de un serotipo HLA-
10 A*02 del HLA.

116. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-115, CARACTERIZADO PORQUE el alelo de HLA se selecciona del grupo que consiste en los alelos HLA-A*02:01, HLA-A*02:02, HLA-A*02:03, HLA-A*02:05, HLA-A*02:06 y HLA-A*02:07.

117. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-116, CARACTERIZADO
15 PORQUE la célula diana es una célula no maligna o una célula hiperproliferativa que expresa el antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ en el sujeto.

118. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-117, CARACTERIZADO PORQUE la composición además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

119. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-118, CARACTERIZADO
20 PORQUE la composición induce una respuesta inmunológica contra las células no malignas o las células hiperproliferativas que expresan el antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉ en el sujeto.

120. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-119, CARACTERIZADO PORQUE la composición induce una respuesta inmunológica de células T específica del antígeno contra las células no malignas o las células hiperproliferativas que expresan el antígeno HPV16
25 E7₁₁₋₁₉ en el sujeto.

121. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-120, CARACTERIZADO PORQUE la respuesta inmunológica de células T específica del antígeno comprende por lo menos una entre una respuesta de linfocitos T CD4⁺ auxiliares (Th) y una respuesta de linfocitos T CD8⁺ citotóxicos (CTL).

122. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-121, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno está asociado con una infección por HPV.

123. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-122, CARACTERIZADO PORQUE la infección por HPV es una infección por HPV16.

5 124. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-123, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer es un cáncer de cabeza y cuello.

125. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-124, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer es un carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC).

10 126. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-124, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer es un cáncer orofaríngeo.

127. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-124, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer es un cáncer de cuello uterino.

128. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-124, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer es un cáncer anal.

15 129. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-124, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer es un cáncer de vagina.

130. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-124, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer es un cáncer de vulva.

20 131. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-124, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer es un cáncer de pene.

132. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-131, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto está recibiendo o ha recibido previamente un trasplante de células hematopoyéticas (HCT), opcionalmente en donde el HCT comprende células que no expresan el antígeno HPV16 E7₁₁₋₁₉, no son reconocidas por una proteína de unión de cualquiera de las
25 reivindicaciones 1-30, no son del serotipo HLA-A*02 y/o no expresan un alelo HLA-A*02:01.

133. El método de la reivindicación 132, CARACTERIZADO PORQUE el HCT comprende una célula hematopoyética donante que comprende un noqueo cromosómico de un gen que codifica un componente del HLA, un noqueo cromosómico de un gen que codifica un componente de un TCR o ambos.

134. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-133, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto ha recibido previamente una quimioterapia de linfodepleción.

135. El método de la reivindicación 134, CARACTERIZADO PORQUE la quimioterapia de linfodepleción comprendía ciclofosfamida, fludarabina, anti-globulina de timocitos o una
5 combinación de los mismos.

136. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-135, CARACTERIZADO PORQUE además comprende administrar por lo menos un tratamiento adicional para el trastorno no maligno, el trastorno hiperproliferativo o la recaída de un trastorno hiperproliferativo al sujeto.

137. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-136, CARACTERIZADO
10 PORQUE dicho por lo menos un tratamiento adicional para el trastorno no maligno, el trastorno hiperproliferativo o la recaída de un trastorno hiperproliferativo se administra de manera concurrente o sucesiva con la composición.

138. El método de cualquiera de las reivindicaciones 81-137, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto es un modelo de animales de un trastorno caracterizado por la expresión de
15 HPV16 E7₁₁₋₁₉ y/o un mamífero, opcionalmente en donde el mamífero es un ser humano, un primate o un roedor.

139. Un vector de expresión, CARACTERIZADO PORQUE comprende un promotor ligado operativamente a una secuencia de ácidos nucleicos que codifica CD8 α , CD8 β , un DN-TGF β RII y/o un marcador de proteínas seleccionable, opcionalmente en donde el marcador de
20 proteínas seleccionable es DHFR.

140. El vector de la reivindicación 139, CARACTERIZADO PORQUE la secuencia de ácidos nucleicos que codifica CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII y/o el marcador de proteínas seleccionable está ligado operativamente a un ácido nucleico que codifica una marca de manera tal que la marca estará fusionada con CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII y/o el marcador de proteínas
25 seleccionable.

141. El vector de la reivindicación 139 o 140, CARACTERIZADO PORQUE el ácido nucleico que codifica una marca se encuentra 5' corriente arriba con respecto a la secuencia de ácidos nucleicos que codifica CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII y/o el marcador de proteínas seleccionable de manera tal que la marca se fusiona con el extremo N terminal de CD8 α , CD8 β , el

DN-TGF β RII y/o el marcador de proteínas seleccionable.

142. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 139-141, CARACTERIZADO PORQUE la marca es una marca de enriquecimiento de CD34.

143. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 139-142, CARACTERIZADO PORQUE el vector además comprende una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un TCR α y/o un TCR β .

144. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 139-143, CARACTERIZADO PORQUE el TCR α , TCR β y/o el DN-TGF β RII comprende un dominio transmembrana mutado y/o un dominio constante mutado.

145. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 139-144, CARACTERIZADO PORQUE el dominio transmembrana mutado y/o dominio constante mutado aumenta la expresión sobre la superficie celular de TCR α , TCR β y/o el DN-TGF β RII, en tanto disminuye la expresión de un TCR α , un TCR β y/o un TGF β RII endógeno.

146. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 139-145, CARACTERIZADO PORQUE la secuencia de ácidos nucleicos que codifica CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII, el marcador de proteínas seleccionable, el TCR α y/o el TCR β , está interconectada con un sitio de entrada a ribosomas interno o una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un péptido autoescindible.

147. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 139-146, CARACTERIZADO PORQUE el péptido autoescindible es P2A, E2A, F2A o T2A.

148. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 139-147, CARACTERIZADO PORQUE dicho vector además comprende una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en las secuencias de polipéptidos que se enumeran en la Tabla 1, o una secuencia que presenta por lo menos aproximadamente 80% de homología con un ácido nucleico que codifica un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en las secuencias de polipéptidos que se enumeran en la Tabla 1, opcionalmente en donde la molécula de ácido nucleico aislada comprende 1) un gen TRAV, TRAJ y/o TRAC o un fragmento del mismo, seleccionado del grupo de genes TRAV, TRAJ y TRAC que se enumeran en las Tablas 1 y/o 2) un gen TRBV, TRBJ y/o TRBC o un fragmento del mismo, seleccionado del grupo

de genes TRBV, TRBJ y TRBC que se enumeran en la Tabla 1.

149. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 139-148, CARACTERIZADO PORQUE el vector tiene o comprende una secuencia de ácidos nucleicos que se muestra en la Tabla 3, o un fragmento de la misma, opcionalmente en donde el fragmento codifica DN-TGF β RII.