

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende por lo menos dos proteínas de unión, donde: i) por lo menos una de las proteínas de unión es un receptor de células T (TCR) que tiene la capacidad de unirse a un péptido inmunogénico derivado de una proteína diana como un complejo péptido-MHC (pMHC) inmunogénico y ii) por lo menos una de las proteínas de unión es un TCR que tiene la capacidad de unirse a un péptido inmunogénico diferente de la misma proteína diana o una proteína diana diferente de la de i) como un complejo pMHC, en donde opcionalmente la composición comprende 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más proteínas de unión.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde la afinidad de unión del TCR de i) y/o el TCR de ii) tiene una K_d menor que o igual a aproximadamente 5×10^{-4} M.

3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde el MHC de i) y el MHC de ii) son el mismo o diferentes.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la proteína de unión de i) y/o ii) comprende:

a) una secuencia de CDR de la cadena alfa del receptor de células T (TCR) con por lo menos aproximadamente 80% de identidad con una secuencia de CDR de la cadena alfa del TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de CDR de la cadena alfa del TCR que se describen en la Tabla 1, Tabla 4, o Tabla 6; y/o

b) una secuencia de CDR de la cadena beta del TCR con por lo menos aproximadamente 80% de identidad con una secuencia de CDR de la cadena beta del TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de CDR de la cadena beta del TCR que se describen en la Tabla 1, Tabla 4, o Tabla 6.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la proteína de unión de i) y/o ii) comprende:

a) una secuencia del dominio variable de la cadena alfa (V_α) del TCR con por lo menos aproximadamente 80% de identidad con una secuencia del dominio V_α del TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias del dominio V_α del TCR que se describen en la Tabla 1, Tabla 4, o Tabla 6; y/o

b) una secuencia del dominio variable de la cadena beta (V_β) del TCR con por lo menos aproximadamente 80% de identidad con una secuencia del dominio V_β del TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias del dominio V_β del TCR que se describen en la Tabla 1, Tabla 4, o Tabla 6.

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la proteína de unión de i) y/o ii) comprende:

a) una secuencia de la cadena alfa del TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de la cadena alfa del TCR que se describen en la Tabla 1, Tabla 4, o Tabla 6; y/o

b) una secuencia de la cadena beta del TCR seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de la cadena beta del TCR que se describen en la Tabla 1, Tabla 4, o Tabla 6.

7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde 1) la CDR de la cadena alfa del TCR, el dominio V_α del TCR, y/o la cadena alfa del TCR están codificados por un gen TRAV, TRAJ y/o TRAC o fragmento del mismo seleccionado del grupo de genes TRAV, TRAJ y TRAC que se describen en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 4, y/o Tabla 6) la CDR de la cadena beta del TCR, dominio V_β del TCR, y/o cadena beta del TCR están codificados por un gen TRBV, TRBJ y/o TRBC o fragmento del mismo seleccionado del grupo de los genes TRBV, TRBJ y TRBC que se describen en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 4, y/o Tabla 6) en donde cada CDR de la proteína de unión tiene hasta cinco sustituciones, inserciones, eliminaciones de aminoácido, o una combinación de las mismas en comparación con la secuencia de la CDR de referencia cognada que se describe en la Tabla 1, Tabla 4, o Tabla 6.

8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el péptido inmunogénico comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la Tabla 3.

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

10. La composición 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 individual (scTCR), un receptor quimérico de antígeno (CAR), o una proteína de fusión que comprende un TCR y un dominio efector, en donde opcionalmente el dominio de unión comprende un dominio transmembrana y un dominio efector que es intracelular.

11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la cadena alfa del TCR y la cadena beta del TCR están unidas de manera covalente, en donde opcionalmente la cadena alfa del TCR y la cadena beta del TCR están unidas de manera covalente mediante un péptido conector.

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

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

14. La composición 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, citoquina, toxina, molécula citotóxica, isótopo radioactivo, o anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno.

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

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

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

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

19. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el alelo de HLA se selecciona del grupo que consiste en HLA-A*02, HLA-A*03, HLA-A*01, HLA-A*11, HLA-A*24, HLA-B*07, HLA-C*07, HLA-C*01, HLA-C*02, HLA-C*03, HLA-C*04, HLA-C*05, HLA-C*06, HLA-C*08, HLA-C*12, HLA-C*14, HLA-C*15, HLA-C*16, HLA-C*17 y HLA-C*18, en donde opcionalmente el alelo de HLA se selecciona del grupo que consiste en HLA-A*0201, HLA-A*0202, HLA-A*0203, HLA-A*0204, HLA-A*0205, HLA-A*0206, HLA-A*0207, HLA-A*0210, HLA-A*0211, HLA-A*0212, HLA-A*0213, HLA-A*0214, HLA-A*0216, HLA-A*0217, HLA-A*0219, HLA-A*0220, HLA-A*0222, HLA-A*0224, HLA-A*0230, HLA-A*0242, HLA-A*0253, HLA-A*0260, alelo HLA-A*0274, HLA-A*0301, HLA-A*0302, HLA-A*0305, HLA-A*0307, HLA-A*0101, HLA-A*0102, HLA-A*0103, alelo HLA-A*0116, HLA-A*1101, HLA-A*1102, HLA-A*1103, HLA-A*1104, HLA-A*1105, alelo HLA-A*1119, HLA-A*2402, HLA-A*2403, HLA-A*2405, HLA-A*2407, HLA-A*2408, HLA-A*2410, HLA-A*2414, HLA-A*2417, HLA-A*2420, HLA-A*2422, HLA-A*2425, HLA-A*2426, alelo HLA-A*2458, HLA-B*0702, HLA-B*0704, HLA-B*0705, HLA-B*0709, HLA-B*0710, HLA-B*0715, HLA-B*0721, HLA-C*0702, HLA-C*0701, HLA-C*0401, HLA-C*0602, HLA-C*0304, HLA-C*0501, HLA-C*1601, HLA-C*0202, HLA-C*0303, HLA-C*1203, HLA-C*0802, HLA-C*0102, HLA-C*1701, HLA-C*1502, HLA-C*1402, HLA-C*1202, HLA-C*0704, HLA-C*0801, HLA-C*0302, HLA-C*1801, HLA-C*1505, HLA-C*1602, HLA-C*0804, HLA-C*0305 y alelo HLA-C*1403.

20. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la unión de la composición a los complejos de pMHC ejerce una respuesta inmunológica que es mayor que cualquier TCR solo, en donde opcionalmente la respuesta inmunológica es una respuesta de célula T y/o una respuesta sinérgica.

21. La composición 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 composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse de manera específica al complejo péptido-MHC (pMHC) inmunogénico con una K_d menor que o igual a aproximadamente 1×10^{-4} M, menor que o igual a aproximadamente 5×10^{-5} M, menor que o igual a aproximadamente 1×10^{-5} M, menor que o igual a aproximadamente 5×10^{-6} M, menor que o igual a aproximadamente 1×10^{-6} M, menor que o igual a aproximadamente 5×10^{-7} M, menor que o igual a aproximadamente 1×10^{-7} M, menor que o igual a aproximadamente 5×10^{-8} M, menor que o igual a aproximadamente 1×10^{-8} M, menor que o igual a aproximadamente 5×10^{-9} M, menor que o igual a aproximadamente 1×10^{-9} M, menor que o igual a aproximadamente 5×10^{-10} M, menor que o igual a aproximadamente 1×10^{-10} M, menor que o igual a aproximadamente 5×10^{-11} M, menor que o igual a aproximadamente 1×10^{-11} M, menor que o igual a aproximadamente 5×10^{-12} M, o menor que o igual a aproximadamente 1×10^{-12} M.

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

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

25. La composición 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 lo que hace un receptor de células T conocido cuando se pone en contacto con células diana con una expresión heterocigota de la diana.

26. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde la proteína de unión induce por lo menos 1,05 veces de aumento en la expansión de células T, liberación de citoquinas, y/o muerte citotóxica que lo que lo hace un receptor de células T conocido cuando se pone en contacto con células diana con una expresión heterocigota de la diana.

27. La composición de la reivindicación 25 o 26, en donde la célula diana es una línea de células SK-MEL-5, DEL, THP-1, o TF-1.

28. La composición de la reivindicación 25 o 26, en donde la célula diana es una célula cancerosa.

29. La composición de la reivindicación 28, en donde el cáncer es una malignidad hematológica.

30. La composición de la reivindicación 28, en donde el cáncer es un tumor sólido.

31. La composición de la reivindicación 30, en donde el cáncer es un melanoma, cáncer de cabeza y cuello, o cáncer de pulmón.

32. Una molécula de ácido nucleico aislado que hibrida, en condiciones rigurosas, con el complemento de un ácido nucleico que codifica para un polipéptido seleccionado del grupo que

consiste en las secuencias polipeptídicas que se describen en la Tabla 1, Tabla 4, o Tabla 6, o una composición de polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, o una secuencia con por lo menos aproximadamente 80% de homología con un ácido nucleico que codifica para un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en las secuencias polipeptídicas que se describen en la Tabla 1, Tabla 4, o Tabla 6, en donde opcionalmente la molécula de ácido nucleico aislado comprende 1) un gen TRAV, TRAJ y/o TRAC o fragmento del mismo seleccionado del grupo de los genes TRAV, TRAJ y TRAC que se describen en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 4, y/o Tabla 6 y/o 2) un gen TRBV, TRBJ y/o TRBC o fragmento del mismo seleccionado del grupo de los genes TRBV, TRBJ y TRBC que se describen en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 4, y/o Tabla 6, o una composición de polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-31.

33. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 32, en donde el ácido nucleico tiene optimización de codones para la expresión en una célula huésped.

34. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 32 o 33.

35. El vector de la reivindicación 34, en donde el vector es un vector de clonado, vector de expresión, o vector viral.

36. El vector de la reivindicación 34 o 35, en donde el vector además comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica para CD8 α , CD8 β , un receptor de TGF β II dominante negativo (DN-TGF β RII), marcador de proteína de selección, en donde el marcador de proteína de selección opcionalmente es dihidrofolato reductasa (DHFR).

37. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 34-36, en donde la secuencia de ácido nucleico que codifica para CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII, y/o el marcador de proteína de selección está operativamente ligado a un ácido nucleico que codifica para una marca.

38. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 34-37, en donde el ácido nucleico que codifica para una marca se encuentra 5' corriente arriba de la secuencia de ácido nucleico que codifica para CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII, y/o el marcador de proteína de selección de manera que la marca está fusionada al extremo N terminal de CD8 α , CD8 β , al DN-TGF β RII, y/o al marcador de proteína de selección.

39. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 34-38, en donde la marca es una marca de enriquecimiento de CD34.

40. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 34-39, en donde el ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y la secuencia de ácido nucleico que codifica para CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII, y/o el marcador de proteína de selección están interconectados con un sitio interno de entrada al ribosoma o una secuencia de ácido nucleico que codifica para un péptido autoescindible.

41. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 34-40, en donde el péptido autoescindible es P2A, E2A, F2A o T2A.

42. Una célula huésped en donde comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 32 o 33, que comprende el vector de cualquiera de las reivindicaciones 34-41, y/o expresa la composición de la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde opcionalmente la célula está modificada genéticamente, en donde opcionalmente además la célula huésped es una colección de células huéspedes en donde cada una comprende un ácido nucleico aislado de la reivindicación 32 o 33, que comprende el vector de cualquiera de las reivindicaciones 34-41, y/o expresa la proteína de unión composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-31.

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

44. La célula huésped de la reivindicación 42 o 43, en donde la célula huésped comprende un noqueo de un gen HLA seleccionado de un gen $\alpha 1$ macroglobulina, gen $\alpha 2$ macroglobulina, gen $\alpha 3$ macroglobulina, gen $\beta 1$ microglobulina, gen $\beta 2$ microglobulina, y combinaciones de los mismos.

45. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 42-44, en donde la célula huésped comprende un noqueo de un gen TCR seleccionado de un gen de la región variable α del TCR, gen de la región variable β del TCR, gen de la región constante del 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 proteína de selección, en donde el marcador de proteína de selección opcionalmente es DHFR.

47. La célula huésped de la reivindicación 46, en donde el CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII, y/o el marcador de proteína de selección está fusionado con una marca de enriquecimiento de CD34.

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

49. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 42-48, en donde la célula huésped es una célula progenitora hematopoyética, célula mononuclear de sangre periférica (PBMC), célula de sangre de cordón, o célula inmunológica.

50. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 42-49, en donde la célula inmunológica es un linfocito citotóxico, célula precursora de linfocito citotóxico, célula progenitora de linfocito citotóxico, célula madre de linfocito citotóxico, célula T CD4 $^{+}$, célula T CD8 $^{+}$, célula T doble negativa para CD4/CD8, célula T gamma delta ($\gamma\delta$), célula asesina natural (NK), célula NK-T, 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 virgen, célula T de memoria central, 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 tiene una menor expresión en superficie de un TCR endógeno.

54. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 42-53, en donde la célula huésped tiene la capacidad de producir una citoquina o una molécula citotóxica cuando se pone en contacto con una célula diana que comprende un complejo péptido-MHC (pMHC) que comprende el epítopo peptídico HA-2 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-2, y/o IFN- γ .

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

58. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-57, en donde la célula huésped tiene la capacidad de producir un nivel más alto de citoquina o una molécula citotóxica cuando se pone en contacto con una célula diana con una expresión heterocigota de la diana.

59. La célula huésped de la reivindicación 58, en donde la célula huésped tiene la capacidad de producir por lo menos 1,05 veces más de nivel de citoquina o de una molécula citotóxica.

60. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-59, en donde la célula huésped tiene la capacidad de matar una célula diana que comprende un complejo péptido-MHC (pMHC) que comprende el epítopo peptídico de la diana en el contexto de una molécula de MHC.

61. La célula huésped de la reivindicación 60, en donde la muerte se determina mediante un ensayo de muerte.

62. La célula huésped de la reivindicación 60 o 61, en donde la proporción de célula huésped y célula diana en el ensayo de muerte es 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 de péptido inmunogénico.

64. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 60-62, en donde la célula huésped tiene la capacidad de matar un número mayor de células diana cuando se pone en contacto con las células diana con una expresión heterocigota de la diana.

65. La célula huésped de la reivindicación 64, en donde la célula huésped tiene la capacidad de matar por lo menos un número 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 una línea de células SK-MEL-5, DEL, THP-1, o TF-1.

67. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-66, en donde el péptido inmunogénico comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la Tabla 3.

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

69. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-68, en donde la molécula de MHC comprende una cadena alfa de MHC que es serotipo de HLA HLA-A*02, HLA-A*03, HLA-A*01, HLA-A*11, HLA-A*24, HLA-B*07, HLA-C*07, HLA-C*01, HLA-C*02, HLA-C*03, HLA-C*04, HLA-C*05, HLA-C*06, HLA-C*08, HLA-C*12, HLA-C*14, HLA-C*15, HLA-C*16, HLA-C*17, o HLA-C*18.

70. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-69, en donde el alelo de HLA se selecciona del grupo que consiste en HLA-A*0201, HLA-A*0202, HLA-A*0203, HLA-A*0204, HLA-A*0205, HLA-A*0206, HLA-A*0207, HLA-A*0210, HLA-A*0211, HLA-A*0212, HLA-A*0213, HLA-A*0214, HLA-A*0216, HLA-A*0217, HLA-A*0219, HLA-A*0220, HLA-A*0222, HLA-A*0224, HLA-A*0230, HLA-A*0242, HLA-A*0253, HLA-A*0260, alelo HLA-A*0274, HLA-A*0301, HLA-A*0302, HLA-A*0305, HLA-A*0307, HLA-A*0101, HLA-A*0102, HLA-A*0103, alelo HLA-A*0116, HLA-A*1101, HLA-A*1102, HLA-A*1103, HLA-A*1104, HLA-A*1105, alelo HLA-A*1119, HLA-A*2402, HLA-A*2403, HLA-A*2405, HLA-A*2407, HLA-A*2408, HLA-A*2410, HLA-A*2414, HLA-A*2417, HLA-A*2420, HLA-A*2422, HLA-A*2425, HLA-A*2426, alelo HLA-A*2458, HLA-B*0702, HLA-B*0704, HLA-B*0705, HLA-B*0709, HLA-B*0710, HLA-B*0715, HLA-B*0721, HLA-C*0702, HLA-C*0701, HLA-C*0401, HLA-C*0602, HLA-C*0304, HLA-C*0501, HLA-C*1601, HLA-C*0202, HLA-C*0303, HLA-C*1203, HLA-C*0802, HLA-C*0102, HLA-C*1701, HLA-C*1502, HLA-C*1402, HLA-C*1202, HLA-C*0704, HLA-C*0801, HLA-C*0302, HLA-C*1801, HLA-C*1505, HLA-C*1602, HLA-C*0804, HLA-C*0305, y alelo HLA-C*1403.

71. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-70, en donde la célula diana es una línea celular seleccionada del grupo que consiste en las líneas celulares SK-MEL-5, Del, THP-1, y TF-1, o es una célula cancerosa que expresa el péptido inmunogénico.

72. La célula huésped de la reivindicación 71, en donde la célula cancerosa es una malignidad hematológica o un tumor sólido.

73. La célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 54-71, en donde la célula huésped no expresa el péptido inmunogénico, no es reconocida por una proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, no tiene el serotipo que se describe en la reivindicación 69, y/o no expresa un alelo de HLA descrito en la reivindicación 70.

74. Una población de células huéspedes en donde es de cualquiera de las reivindicaciones 42-73.

75. 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 de péptido inmunogénico en un sujeto en donde comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-74, o una combinación de proteínas de unión, ácidos nucleicos, vectores, y/o células huéspedes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-74.

76. El método de la reivindicación 75, en donde la composición comprende células, en donde opcionalmente la célula es una célula alogénica, célula singénica, o célula autóloga.

77. El método de la reivindicación 75 o 76, en donde la célula está modificada genéticamente.

78. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-77, en donde la célula comprende un noqueo de gen cromosómico de un gen TCR, un gen HLA, o ambos un gen TCR y un gen HLA.

79. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-78, en donde la célula comprende un noqueo de un gen HLA seleccionado de un gen $\alpha 1$ macroglobulina, gen $\alpha 2$ macroglobulina, gen $\alpha 3$ macroglobulina, gen $\beta 1$ microglobulina, $\beta 2$ microglobulina, y una combinación de los mismos.

80. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-79, en donde la célula comprende un noqueo de un gen TCR seleccionado de un gen de la región variable α del TCR, gen de la región variable β del TCR, gen de la región constante del TCR, y combinaciones de los mismos.

81. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-80, en donde la célula expresa CD8 α , CD8 β , un DN-TGF β RII, y/o un marcador de proteína de selección, en donde el marcador de proteína de selección opcionalmente es DHFR y en donde opcionalmente además el CD8 α , CD8 β , el DN-TGF β RII, y/o el marcador de proteína de selección está fusionado a una marca de enriquecimiento de CD34.

82. El método de la reivindicación 81, en donde las células se enriquecen usando la marca de enriquecimiento de CD34.

83. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-82, en donde la célula es una célula progenitora hematopoyética, célula mononuclear de sangre periférica (PBMC), célula de sangre de cordón, o célula inmunológica.

84. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-83, en donde la célula inmunológica es un linfocito citotóxico, célula precursora de linfocito citotóxico, célula progenitora de linfocito citotóxico, célula madre de linfocito citotóxico, célula T CD4 $^{+}$, célula T CD8 $^{+}$, célula T doble negativa para CD4/CD8, célula T gamma delta ($\gamma\delta$), célula asesina natural (NK), célula NK-T, célula dendrítica, o una combinación de las mismas.

85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-84, en donde la célula T es una célula T virgen, célula T de memoria central, célula T de memoria efectora, o una combinación de las mismas.

86. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-85, en donde la célula T es una célula T primaria o una célula de una línea de células T.

87. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-86, en donde la célula T no expresa o tiene menor expresión en superficie de un TCR endógeno.

88. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-87, en donde la célula tiene la capacidad de producir una citoquina o una molécula citotóxica cuando se pone en contacto con una célula diana que comprende un complejo péptido-MHC (pMHC) que comprende el péptido inmunogénico en el contexto de una molécula de MHC.

89. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-89, en donde la citoquina es TNF- α , IL-2 y/o IFN- γ .

90. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-90, en donde la molécula citotóxica es perforina y/o granzima, en donde opcionalmente la molécula citotóxica es granzima B.

91. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-90, en donde la célula tiene la capacidad de producir un nivel elevado de citoquina o una molécula citotóxica cuando se pone en contacto con una célula diana con una expresión heterocigota de la diana.

92. El método de la reivindicación 91, en donde la célula tiene la capacidad de producir por lo menos un nivel 1,05 veces más elevado de citoquina o de una molécula citotóxica.

93. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-92, en donde la célula huésped tiene la capacidad de matar una célula diana que comprende un complejo péptido-MHC (pMHC) que comprende la diana en el contexto de una molécula de MHC.

94. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-93, en donde la célula huésped tiene la capacidad de matar un mayor número de células diana cuando se pone en contacto con células diana con una expresión heterocigota de la diana.

95. El método de la reivindicación 94, en donde la célula huésped tiene la capacidad de matar un número por lo menos 1,05 veces más elevado de células diana.

96. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-95, en donde el péptido inmunogénico comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra en la Tabla 3.

97. El método de cualquiera de las reivindicaciones 92-96, en donde la molécula de MHC es una molécula de clase I de MHC.

98. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-97, en donde la molécula de MHC comprende una cadena alfa de MHC que es un serotipo de HLA HLA-A*02, HLA-A*03, HLA-A*01, HLA-A*11, HLA-A*24, HLA-B*07, HLA-C*07, HLA-C*01, HLA-C*02, HLA-C*03, HLA-C*04, HLA-C*05, HLA-C*06, HLA-C*08, HLA-C*12, HLA-C*14, HLA-C*15, HLA-C*16, HLA-C*17, o HLA-C*18.

99. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-98, en donde el alelo de HLA se selecciona del grupo que consiste en HLA-A*0201, HLA-A*0202, HLA-A*0203, HLA-A*0204, HLA-A*0205, HLA-A*0206, HLA-A*0207, HLA-A*0210, HLA-A*0211, HLA-A*0212, HLA-A*0213, HLA-A*0214, HLA-A*0216, HLA-A*0217, HLA-A*0219, HLA-A*0220, HLA-A*0222, HLA-A*0224, HLA-A*0230, HLA-A*0242, HLA-A*0253, HLA-A*0260, alelo HLA-A*0274, HLA-A*0301, HLA-A*0302,

HLA-A*0305, HLA-A*0307, HLA-A*0101, HLA-A*0102, HLA-A*0103, alelo HLA-A*0116, HLA-A*1101, HLA-A*1102, HLA-A*1103, HLA-A*1104, HLA-A*1105, alelo HLA-A*1119, HLA-A*2402, HLA-A*2403, HLA-A*2405, HLA-A*2407, HLA-A*2408, HLA-A*2410, HLA-A*2414, HLA-A*2417, HLA-A*2420, HLA-A*2422, HLA-A*2425, HLA-A*2426, alelo HLA-A*2458, HLA-B*0702, HLA-B*0704, HLA-B*0705, HLA-B*0709, HLA-B*0710, HLA-B*0715, HLA-B*0721, HLA-C*0702, HLA-C*0701, HLA-C*0401, HLA-C*0602, HLA-C*0304, HLA-C*0501, HLA-C*1601, HLA-C*0202, HLA-C*0303, HLA-C*1203, HLA-C*0802, HLA-C*0102, HLA-C*1701, HLA-C*1502, HLA-C*1402, HLA-C*1202, HLA-C*0704, HLA-C*0801, HLA-C*0302, HLA-C*1801, HLA-C*1505, HLA-C*1602, HLA-C*0804, HLA-C*0305, y alelo HLA-C*1403.

100. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-99, en donde la célula diana es una célula no maligna o una célula hiperproliferante que expresa el antígeno en el sujeto.

101. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-100, en donde la composición además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

102. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-101, en donde la composición induce una respuesta inmunológica contra las células no malignas o las células hiperproliferantes que expresan el antígeno en el sujeto que es mayor que con cada TCR solo, en donde opcionalmente la respuesta inmunológica es una respuesta sinérgica.

103. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-102, en donde la composición induce una respuesta inmunológica de célula T específica de antígeno contra las células no malignas o las células hiperproliferantes que expresan el antígeno en el sujeto.

104. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-103, en donde la respuesta inmunológica de célula T específica de antígeno comprende por lo menos una respuesta de linfocitos T colaboradores CD4⁺ (Th) y una respuesta de linfocitos T citotóxicos CD8⁺ (CTL).

105. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-104, en donde el trastorno hiperproliferativo comprende una malignidad hematológica o un tumor sólido.

106. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-104, en donde el trastorno no maligno es un trastorno autoinmunitario, en donde opcionalmente el trastorno autoinmunitario es esclerosis sistémica o esclerosis múltiple.

107. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-106, en donde el sujeto está recibiendo o recibió previamente un trasplante de células hematopoyéticas (HCT), en donde opcionalmente el HCT comprende células que no expresan el antígeno inmunogénico, no son reconocidas por una proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, no son de un serotipo descrito en la reivindicación 98, y/o no expresan un alelo de HLA descrito en la reivindicación 99.

108. El método de la reivindicación 107, en donde el HCT comprende una célula hematopoyética del donante que comprende un noqueado cromosómico de un gen que codifica para

un componente HLA, un noqueo cromosómico de un gen que codifica para un componente TCR, o ambos.

109. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-108, en donde 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.

110. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-109, en donde el 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 secuencial con la composición.

111. El método de cualquiera de las reivindicaciones 75-110, en donde el sujeto es un modelo animal de trastorno caracterizado por la expresión de antígeno inmunogénico y/o un mamífero, en donde opcionalmente el mamífero es un humano, un primate, o un roedor.