

REIVINDICACIONES

1. Dominio variable único de inmunoglobulina (ISVD) que se une específicamente a un dominio constante de un receptor de linfocitos T (TCR) humano y/o de primate no humano presente en un linfocito T, en donde dicho ISVD consiste esencialmente en 4 regiones marco (FR1 a FR4 respectivamente) y 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3 respectivamente), en donde

a. la secuencia de aminoácidos de CDR1 (de acuerdo con Kabat) es INFYG (SEQ ID NO: 79);

b. la secuencia de aminoácidos de CDR2 (de acuerdo con Kabat) es HISIGDQTDYAX₁SAKG (SEQ ID NO: 80); y

c. la secuencia de aminoácidos de CDR3 (de acuerdo con Kabat) es LSRIX₂PYDY (SEQ ID NO: 81);

en donde

- el resto de aminoácido X₁ se selecciona de E, D, N, P, K, R, I, T, H, V, A, Y, L, Q, F y S; y/o

- el resto de aminoácido X₂ se selecciona de Y, A, P, D, Q, E, R, F, S, G, T, H, V, K, L e I.

2. Dominio variable único de inmunoglobulina (ISVD) que se une específicamente a un dominio constante de un receptor de linfocitos T (TCR) humano y/o de primate no humano presente en un linfocito T, en donde dicho ISVD consiste esencialmente en 4 regiones marco (FR1 a FR4 respectivamente) y 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3 respectivamente), en donde

a. la secuencia de aminoácidos de CDR1 (de acuerdo con AbM) es GYVHKINFYG (SEQ ID NO: 82);

b. la secuencia de aminoácidos de CDR2 (de acuerdo con AbM) es HISIGDQTD (SEQ ID NO: 83); y

c. la secuencia de aminoácidos de CDR3 (de acuerdo con AbM) es LSRIX₂PYDY (SEQ ID NO: 84);

y en donde

- el resto de aminoácido en la posición 61 (de acuerdo con Kabat) se selecciona de E, D, N, P, K, R, I, T, H, V, A, Y, L, Q, F y S; y/o
- el resto de aminoácido X₂ se selecciona de Y, A, P, D, Q, E, R, F, S, G, T, H, V, K, L e I.

3. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X₁ es E o D.
4. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X₁ es E.
5. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el resto de aminoácido en la posición 61 (de acuerdo con Kabat) es E o D.
6. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el resto de aminoácido en la posición 61 (de acuerdo con Kabat) es E.
7. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X₂ es Y, A, Q, F, S, T o H.
8. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X₂ es Y, Q, S o T.
9. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X₂ es Y.
10. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el resto de aminoácido en el ISVD en la posición 103 (numeración de Kabat) se selecciona del grupo que consiste en W, R, A, E, Y, L, H, I, Q, V, K, S, G, P, F y T.
11. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el resto de aminoácido en el ISVD en la posición 103 (numeración de Kabat) es W.
12. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X₁ es E, X₂ es Y y el resto de aminoácido en la posición 103 (numeración de Kabat) es W.
13. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el resto de aminoácido en la posición 61 (numeración de Kabat) es E, X₂ es Y y el resto de aminoácido en la posición 103 (numeración de Kabat) es W.

14. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el resto de aminoácido en la posición 1 (numeración de Kabat) se selecciona de E y D.

15. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el ISVD es un ISVD de cadena pesada.

16. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el ISVD de cadena pesada se selecciona de un V_{HH} , un V_{HH} humanizado, un V_H camelizado, un anticuerpo de dominio, un anticuerpo de dominio único y un dAb.

17. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene un grado de identidad de secuencia con la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 57 de al menos un 85 %, preferiblemente al menos un 90 %, más preferiblemente al menos un 95 %, en el que, con el fin de determinar el grado de identidad de secuencia, se descartan los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR, y en donde preferiblemente la secuencia es SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 50 o SEQ ID NO: 52.

18. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene un grado de identidad de secuencia con la secuencia de las SEQ ID NO: 32, 33 y/o 35 a 57 de al menos un 85 %, preferiblemente al menos un 90 %, más preferiblemente al menos un 95 %, en el que, con el fin de determinar el grado de identidad de secuencia, se descartan los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR, y en donde preferiblemente la secuencia comprende SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 50 o SEQ ID NO: 52.

19. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en donde el ISVD comprende o consiste en la SEQ ID NO: 37 o la SEQ ID NO: 42.

20. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en donde el ISVD comprende o consiste en la SEQ ID NO: 46, la SEQ ID NO: 50 o la SEQ ID NO: 52.

21. Un dominio variable único de inmunoglobulina (ISVD) que comprende o consiste en la siguiente secuencia:

X₀VQLVESGGGVVQPGGSLRLSCVASGYVHKINFYGWYRQAPGKE
REKVAHISIGDQTDYA

X_1 SAKGRFTISRDESKNTVYLQMNSLRPEDTAAYYCRALSRIX $_2$ PYD
YX $_3$ GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 85),

en donde

- a. X_0 se selecciona de E y D.
 - b. X_1 se selecciona del grupo que consiste en E, D, N, P, K, R, I, T, H, V, A, Y, L, Q, F y S;
 - c. X_2 se selecciona del grupo que consiste en Y, A, P, D, Q, E, R, F, S, G, T, H, V, K, L e I; y
 - d. X_3 se selecciona del grupo que consiste en W, R, A, E, Y, L, H, I, Q, V, K, S, G, P, F y T.
22. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 21, en donde X_0 es D.
 23. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, en donde X_1 se selecciona del grupo que consiste en D o E.
 24. El ISVD de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, en donde X_1 es E.
 25. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, en donde X_2 se selecciona del grupo que consiste en Y, T, S y Q.
 26. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, en donde X_2 es Y.
 27. El ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 26, en donde X_3 es W.
 28. Un polipéptido que comprende un primer ISVD capaz de unirse específicamente a un dominio constante de un receptor de linfocitos T (TCR) humano y/o de primate no humano presente en un linfocito T y un segundo ISVD capaz de unirse específicamente a un primer antígeno en una célula diana, en donde dicho primer antígeno es diferente de dicho TCR, y en donde dicha célula diana es diferente de dicho linfocito T,
en donde dichos primer y segundo ISVD consisten esencialmente en 4 regiones marco (FR1 a FR4, respectivamente) y 3 regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente), y en donde el primer ISVD es un ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

29. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 28, en donde la secuencia de aminoácidos del primer ISVD tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con al menos una de la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 57, preferiblemente al menos un 85 %, más preferiblemente al menos un 90 %, más preferiblemente al menos un 95%, en el que, con el fin de determinar el grado de identidad de secuencia, se descartan los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR, preferiblemente en donde la secuencia del primer ISVD comprende la SEQ ID NO: 37, la SEQ ID NO: 42, la SEQ ID NO: 46, la SEQ ID NO: 50 o la SEQ ID NO: 52.

30. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 28 o 29, en donde el primer ISVD tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 32, 33 y/o 35 a 57, preferiblemente al menos un 85 %, más preferiblemente al menos un 90 %, más preferiblemente al menos un 95 %, en el que, con el fin de determinar el grado de identidad de secuencia, se descartan los restos de aminoácidos que forman las secuencias de CDR, y en donde preferiblemente la secuencia comprende SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 50 o SEQ ID NO: 52.

31. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 28 o 29, en donde el primer ISVD comprende o consiste en la SEQ ID NO: 37 o la SEQ ID NO: 42.

32. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 28 o 29, en donde el primer ISVD comprende o consiste en la SEQ ID NO: 46, la SEQ ID NO: 50 o la SEQ ID NO: 52.

33. El polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, que comprende además un tercer ISVD que se une específicamente a un segundo antígeno en una célula diana.

34. El polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 33, en donde dicho polipéptido comprende además uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión diferentes, opcionalmente unidos mediante uno o más enlazadores peptídicos, en el que dichos uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión diferentes proporcionan al polipéptido una semivida

aumentada, en comparación con el polipéptido correspondiente sin dichos uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión diferentes.

35. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 34, en el que dichos uno o más grupos, restos, fracciones o unidades de unión diferentes son un ISVD que se une a la seroalbúmina humana.

36. Un método para producir un ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 35, en donde el método comprende:

a. expresar, en una célula hospedadora u organismo hospedador adecuado o en otro sistema de expresión adecuado, una secuencia de ácido nucleico que codifique el ISVD o polipéptido; opcionalmente seguido de:

b. aislar y/o purificar el ISVD y/o el polipéptido.

37. Un ácido nucleico que codifica el ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o el polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 35.

38. Un vector que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 37.

39. Un hospedador no humano o una célula hospedadora no humana transformada o transfectada con el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 37 o el vector de acuerdo con la reivindicación 38.

40. Una composición que comprende el ISVD de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o el polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 35.

41. Una composición de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la composición es una composición farmacéutica.

42. El polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 35 o la composición de acuerdo con la reivindicación 40 o 41 para su uso como medicamento.

43. El polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 35, o la composición de acuerdo con la reivindicación 40 o 41, para su uso en

la prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad infecciosa y una enfermedad autoinmunitaria.

44. El polipéptido o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 43, en donde la enfermedad es cáncer.