

REIVINDICACIONES

Lo que se reclama es

1. Un polinucleótido recombinante que codifica al menos un receptor de antígeno sintético de cadena híbrida (HC-SAR) o una variante funcional del mismo, el al menos un SAR o la variante funcional que comprende un heterodímero de dos cadenas constantes de receptor de células T (TCR), el heterodímero que tiene uno o más dominios de unión a antígeno no-TCR que están unidos de forma operable a las cadenas constantes TCR mediante enlazadores opcionales, en el que al menos una cadena constante TCR del HC-SAR es una cadena TCR híbrida, en el que la cadena TCR híbrida comprende al menos un dominio seleccionado del grupo de dominios que consiste en un dominio constante de cadena TCR (C), un péptido conector de cadena TCR (ConnP), un dominio transmembrana de cadena TCR (TM), y un dominio citoplasmático de cadena TCR (CP) que es heterólogo.
2. El HC-SAR de la reivindicación 1, donde el al menos un dominio que es heterólogo al TM de la cadena TCR híbrida se deriva del grupo de dominios heterólogos al TM de la cadena TCR híbrida que consiste en
 - a. una cadena $TCR\alpha$, $TCR\beta$, $TCR\gamma$, $TCR\delta$ o pre- $TCR\alpha$ que carece del dominio transmembrana de la cadena TCR presente en la cadena TCR híbrida;
 - b. una cadena TCR con un dominio TM con menos del 50% de identidad de secuencia con el TM de la cadena TCR híbrida;
 - c. una cadena constante del TCR o una variante funcional de una especie diferente;
 - y
 - d. cualquier combinación de los mismos.
3. El HC-SAR de la reivindicación 1, en la que más de un dominio seleccionado del grupo de dominios que consiste en el dominio constante de la cadena TCR (C), el péptido conector de la cadena TCR (ConnP), el dominio transmembrana (TM) y el dominio citoplasmático (CP) es heterólogo.
4. El HC-SAR de la reivindicación 1, en el que el ConnP es heterólogo de a) el dominio TM; b) el dominio constante (C); o c) de ambos a) y b).
5. El HC-SAR de la reivindicación 1, en la que el dominio TM codifica
 - a. un péptido con una secuencia seleccionada entre SEQ ID NO: 31985-88 y 31992, y/o
 - b. un péptido con una secuencia seleccionada del grupo de secuencias formado por

- i) un dominio transmembrana con SEQ ID NO: 40606 a 40670 y 40737-40758 o una variante funcional o un homólogo del mismo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones de aminoácidos excepto en los residuos 7, 12, 17 y 21; y/o
- ii) b) dominio transmembrana con SEQ ID NO: 40671-40708 o una variante funcional o un homólogo del mismo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituciones de aminoácidos excepto en los residuos 6, 12 y 16.

6. El HC-SAR de la reivindicación 5, en la que

la primera cadena TCR híbrida comprende además un segundo péptido conector de la cadena TCR o una variante funcional o fragmento del mismo, pero no comprende un primer péptido conector de la cadena TCR; y en el que la segunda cadena híbrida de TCR comprende además un primer péptido conector de cadena de TCR o una variante funcional o fragmento del mismo, pero no comprende un segundo péptido conector de cadena de TCR, en el que el primer péptido de conexión de la cadena TCR comprende un péptido de conexión de la cadena TCR alfa o una cadena TCR gamma o una variante funcional o fragmento de los mismos y el segundo péptido de conexión de la cadena TCR comprende una cadena TCR beta o un péptido de conexión TCR delta o una variante funcional o fragmento de los mismos, o bien en el que el primer péptido conector de cadena TCR comprende un péptido conector de cadena TCR alfa o TCR delta o una variante funcional o fragmento de los mismos y el segundo péptido conector de cadena TCR comprende un péptido conector de cadena TCR beta o TCR gamma o una variante funcional o fragmento de los mismos.

7. El HC-SAR de la reivindicación 6, en la que

una primera cadena híbrida comprende un primer dominio transmembrana de la cadena TCR, un dominio de unión a antígeno no-TCR y un segundo dominio constante de la cadena TCR, o una variante funcional o un fragmento del mismo, pero no comprende un primer dominio constante de la cadena TCR; y una segunda cadena TCR híbrida comprende un segundo dominio transmembrana de cadena TCR, un dominio opcional de no unión a antígeno TCR, y un primer dominio constante de cadena TCR o una variante funcional o un fragmento del mismo, pero no comprende un segundo dominio constante de cadena TCR;

en el que el primer dominio constante de cadena TCR comprende un dominio constante de cadena TCR alfa o un dominio constante de cadena TCR gamma o una variante funcional o fragmento de los mismos, el segundo dominio constante de cadena TCR comprende un dominio constante de cadena TCR beta o un dominio constante de cadena TCR delta o una variante funcional o fragmento de los mismos, y el segundo dominio transmembrana de cadena TCR comprende un dominio transmembrana de cadena TCR beta o un dominio transmembrana de cadena TCR delta o una variante de los mismos; o

en el que el primer dominio constante de cadena TCR comprende un dominio constante de cadena TCR alfa o TCR delta o una variante funcional o fragmento del mismo, el primer dominio transmembrana de cadena TCR comprende un dominio transmembrana de cadena TCR alfa o TCR delta o una variante funcional del mismo, el segundo dominio constante de cadena TCR comprende un dominio constante de cadena TCR beta o TCR gamma o una variante funcional del mismo, y el segundo dominio transmembrana de cadena TCR comprende un dominio transmembrana de cadena TCR beta o TCR gamma o una variante del mismo.

8. El HC-SAR de la reivindicación 1, en la que ambas cadenas constantes del TCR son cadenas híbridas.
9. El HC-SAR de la reivindicación 1, en la que el dominio constante de al menos una cadena híbrida se deriva de una inmunoglobulina, o en la que ambas cadenas híbridas se derivan de una inmunoglobulina.
10. El HC-SAR de la reivindicación 1, que comprende:
 - una primera cadena polipeptídica que comprende un primer dominio de unión a antígeno que tiene un dominio de anticuerpo vH, un dominio constante TCR o una variante funcional o fragmento del mismo, y un primer dominio de receptor de células T (TCRD) que tiene un primer dominio transmembrana de una primera subunidad TCR; y
 - una segunda cadena polipeptídica que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que tiene un dominio de anticuerpo vL, un dominio constante del TCR o una variante funcional o fragmento del mismo, y un segundo TCRD que comprende un segundo dominio transmembrana de una segunda subunidad del TCR,

en el que el dominio de anticuerpo vH del primer dominio de unión a antígeno y el dominio de anticuerpo vL del segundo dominio de unión a antígeno forman un módulo de unión a antígeno que se une específicamente a un antígeno diana; o bien

una primera cadena polipeptídica que comprende un primer dominio de unión a antígeno que tiene un dominio de anticuerpo vL, un dominio constante TCR o una variante funcional o fragmento del mismo de una primera subunidad TCR, y un dominio receptor de células T (TCRD) que comprende un primer dominio transmembrana de una segunda subunidad TCR; y

una segunda cadena polipeptídica que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que tiene un dominio de anticuerpo vH, un dominio constante del TCR o una variante funcional o fragmento del mismo de la segunda subunidad del TCR, y un segundo TCRD que comprende un segundo dominio transmembrana de la primera subunidad del TCR,

en el que el dominio de anticuerpo vH del primer dominio de unión a antígeno y el dominio de anticuerpo vL del segundo dominio de unión a antígeno forman un módulo de unión a antígeno que se une específicamente a un antígeno diana;

en la que (i) la primera subunidad TCR es una cadena TCR γ y la segunda subunidad TCR es una cadena TCR δ o TCR α ; o (ii) la primera subunidad TCR es una cadena TCR δ y la segunda subunidad TCR es una cadena TCR γ o TCR β ; o (iii) la primera subunidad TCR es una cadena TCR α y la segunda subunidad TCR es una cadena TCR β o TCR γ ; o (iv) la primera subunidad TCR es una cadena TCR β y la segunda subunidad TCR es una cadena TCR α o TCR δ ; y

en el que opcionalmente la primera cadena polipeptídica comprende además un péptido de conexión al TCR o una variante funcional o fragmento del mismo, y la segunda cadena polipeptídica comprende además un péptido de conexión al TCR o una variante funcional o fragmento del mismo, en el que los péptidos de conexión al TCR o las variantes funcionales o fragmentos están situados N-terminal al dominio transmembrana; y

donde opcionalmente uno o ambos péptidos conectores son heterólogos a) del dominio transmembrana; b) del dominio constante; c) de ambos a) y b).

11. El HC-SAR de la reivindicación 1, que comprende:

una primera cadena polipeptídica que comprende un primer dominio de unión a antígeno que tiene un dominio de anticuerpo vH, un dominio de anticuerpo constante, o una variante funcional o fragmento de los mismos, y un primer dominio de receptor de células T (TCRD) que comprende un primer dominio transmembrana de una primera subunidad TCR; y

una segunda cadena polipeptídica que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que tiene un dominio de anticuerpo vL, un dominio constante del TCR o una variante funcional o fragmento del mismo, y un segundo TCRD que comprende un segundo dominio transmembrana de una segunda subunidad del TCR,

en el que el dominio de anticuerpo vH del primer dominio de unión a antígeno y el dominio de anticuerpo vL del segundo dominio de unión a antígeno forman un módulo de unión a antígeno que se une específicamente a un antígeno diana; o bien

una primera cadena polipeptídica que comprende un primer dominio de unión a antígeno que tiene un dominio de anticuerpo vL, un dominio de anticuerpo constante o una variante funcional o fragmento del mismo, y un dominio de receptor de células T (TCRD) que comprende un primer dominio transmembrana de una primera subunidad TCR; y

una segunda cadena polipeptídica que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que tiene un dominio de anticuerpo vH, un dominio constante del TCR o una variante funcional o fragmento del mismo, y un segundo TCRD que comprende un segundo dominio transmembrana de una segunda subunidad del TCR,

en el que el dominio de anticuerpo vH del primer dominio de unión a antígeno y el dominio de anticuerpo vL del segundo dominio de unión a antígeno forman un módulo de unión a antígeno que se une específicamente a un antígeno diana;

en la que (i) la primera subunidad TCR es una cadena TCR γ y la segunda subunidad TCR es una cadena TCR δ o TCR α , o (ii) la primera subunidad TCR es una cadena TCR δ y la segunda subunidad TCR es una cadena TCR γ o TCR β , o iii) la primera subunidad TCR es una cadena TCR α y la segunda subunidad TCR es una cadena TCR β o TCR γ , o iv) la primera subunidad TCR es una cadena TCR β y la segunda subunidad TCR es una cadena TCR α o TCR δ ; y

en el que opcionalmente la primera cadena polipeptídica comprende además un péptido de conexión al TCR o una variante funcional o fragmento del mismo y la segunda cadena polipeptídica comprende además un péptido de conexión al TCR o una variante funcional o fragmento del mismo y en el que los péptidos de conexión al TCR o las variantes funcionales o fragmentos están situados N-terminal al dominio transmembrana; y donde opcionalmente uno o ambos péptidos conectores son heterólogos a) del dominio transmembrana, b) del dominio constante; c) de ambos a) y b).

12. El HC-SAR de la reivindicación 1, que comprende:

una primera cadena polipeptídica que comprende un primer dominio de unión a antígeno que tiene un dominio de anticuerpo vH, un primer dominio de anticuerpo constante o una variante funcional o fragmento del mismo, y un primer dominio de receptor de células T (TCRD) que comprende un primer ConnP, un TM y un dominio CP de una primera subunidad TCR; y

una segunda cadena polipeptídica que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que tiene un dominio de anticuerpo vL, un segundo dominio de anticuerpo constante o una variante funcional o fragmento del mismo y un segundo TCRD que comprende un segundo dominio ConnP, TM y CP de una segunda subunidad TCR, en el que el dominio de anticuerpo vH del primer dominio de unión a antígeno y el dominio de anticuerpo vL del segundo dominio de unión a antígeno forman un módulo de unión a antígeno que se une específicamente a un antígeno diana; o bien

una primera cadena polipeptídica que comprende un primer dominio de unión a antígeno que tiene un dominio de anticuerpo vL, un primer dominio de anticuerpo constante o una variante funcional o fragmento del mismo, y un primer dominio de receptor de células T (TCRD) que comprende un primer ConnP, un TM y un dominio CP de una primera subunidad TCR; y

una segunda cadena polipeptídica que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que comprende un dominio de anticuerpo vH, un segundo dominio de anticuerpo constante o una variante funcional o fragmento del mismo y un segundo TCRD que comprende un segundo dominio ConnP, TM y CP de una segunda subunidad TCR, en el que el dominio de anticuerpo vH del primer dominio de unión a antígeno y el dominio de anticuerpo vL del segundo dominio de unión a antígeno forman un módulo de unión a antígeno que se une específicamente a un antígeno diana; y

donde opcionalmente i) los dominios ConnP, TM y CP de al menos una de las subunidades TCR son heterólogos; b) los dominios ConnP y TM de al menos una de las subunidades TCR son heterólogos; c) los dominios ConnP, TM y CP de ambas subunidades TCR son heterólogos; d) los dominios ConnP y TM de ambas subunidades TCR son heterólogos.

13. El HC-SAR de las reivindicaciones 1, 10, 11 o 12, en la que

la primera subunidad del TCR comprende el ConnP del TCR β y el TM del TCR γ y la segunda subunidad del TCR es el TCR α o el TCR δ ; o bien

la primera subunidad del TCR comprende el ConnP del TCR γ y el TM del TCR β y la segunda subunidad del TCR es el TCR α o el TCR δ ; o bien

la primera subunidad del TCR comprende el ConnP del TCR α y el TM del TCR δ y la segunda subunidad del TCR es el TCR β o el TCR γ ; o bien

la primera subunidad del TCR comprende el ConnP del TCR δ y el TM del TCR α y la segunda subunidad del TCR es el TCR β o el TCR γ ; o bien

la primera subunidad TCR comprende el ConnP del TCR β y el TM del TCR γ y la segunda subunidad TCR comprende el ConnP del TCR α y el TM del TCR δ o el ConnP del TCR δ y el TM del TCR α ; o bien

la primera subunidad TCR comprende el ConnP del TCR γ y el TM del TCR β y la segunda subunidad TCR comprende el ConnP del TCR α y el TM del TCR δ o el ConnP del TCR δ y el TM del TCR α ; o bien

la primera subunidad TCR comprende el ConnP del TCR α y el TM del TCR δ y la segunda subunidad TCR comprende el ConnP del TCR β y el TM del TCR γ o el ConnP del TCR γ y el TM del TCR β ; o bien

la primera subunidad TCR comprende el ConnP del TCR δ y el TM del TCR α y la segunda subunidad TCR comprende el ConnP del TCR β y el TM del TCR γ o el ConnP del TCR γ y el TM del TCR β .

14. El HC-SAR de la reivindicación 1, en el que la cadena constante del TCR comprende una o más de las siguientes características:

mutaciones que potencian la dimerización de las cadenas constantes y reducen el emparejamiento con las cadenas endógenas del receptor de células T;

una o ambas cadenas constantes del TCR están optimizadas para codones humanos; y/o

son de origen humano, de ratón o de perro.

15. El HC-SAR de la reivindicación 1, en el que el dominio de unión a antígeno no-TCR se selecciona del grupo de dominios de unión consistente en
- (a) un anticuerpo;
 - (b) un fragmento de anticuerpo seleccionado entre un Fv, un Fab y un (Fab')₂;
 - (c) una región variable de cadena pesada de un anticuerpo (dominio vH);
 - (d) una región variable de cadena ligera de un anticuerpo (dominio vL);
 - (e) un fragmento variable de cadena única (scFv);
 - (f) un anticuerpo de dominio único (SDAB);
 - (g) un dominio VHH de camélido;
 - (h) una región variable monomérica de un anticuerpo;
 - (i) un andamiaje de unión a antígenos no inmunoglobulina seleccionado opcionalmente entre una DARPINA, un dominio D (DD), un afibodina, una afillina, una anectina, una afitina, una obodina, un repebodina, un finómero, una alfabodina, un avímero, un atrímero, una centyrina, una pronectina, una anticalina, un dominio kunitz, una proteína repetida Armadillo o un fragmento de unión de los mismos;
 - (j) el dominio extracelular del receptor o un fragmento de unión del mismo;
 - (k) un ligando o un fragmento de unión del mismo;
 - (l) un anticuerpo biespecífico;
 - (m) un autoantígeno;
 - (n) una molécula HLA o un fragmento de la misma;
 - (o) una molécula β 2M o un fragmento de la misma; y
 - (p) un complejo HLA/péptido.
16. El HC-SAR de la reivindicación 1, en el que uno o más dominios autónomos de unión a antígeno (AABD) o fragmentos de los mismos están operativamente unidos al N-terminal o próximos al N-terminal de uno o más dominios no-TCR de unión a antígeno a través de un enlazador opcional.
17. Un HC-SAR de la reivindicación 16, en la que uno o más dominios autónomos de unión a antígeno (AABD) o fragmentos de los mismos se seleccionan del grupo de dominios de unión a antígeno consistente en
- (a) un dominio vH único (SVH) o un fragmento del mismo;
 - (b) un único dominio vL (SVL) o un fragmento del mismo;
 - (c) un dominio vHH o un fragmento del mismo;
 - (d) un anticuerpo de dominio único o un fragmento del mismo;

- (e) un TCR de dominio variable único (svd-TCR) o un fragmento del mismo;
- (f) un andamio de unión a antígeno no inmunoglobulina o un fragmento del mismo;
- (g) un dominio de unión a ligando de un receptor o un fragmento del mismo;
- (h) un dominio de unión al receptor de un ligando;
- (i) un autoantígeno o un fragmento del mismo;
- (j) un dominio de unión al adaptador o un fragmento del mismo;
- (k) un adaptador o un fragmento del mismo;
- (l) un epítipo o un fragmento del mismo; y
- (m) un dominio de unión Fc o un fragmento del mismo.

18. El HC-SAR de la reivindicación 17, en la que un andamiaje de unión a antígeno no inmunoglobulina se selecciona del grupo de andamiajes de unión que consiste en un DARPIN, un dominio D (DD), un afibodina, un afillina, un anectina, un afitina, un obodina, un repebodina, un fynomer, un alphabody, un avimer, un atrimer, un centyrina, un pronectina, un anticalina, un dominio kunitz, y una proteína de repetición Armadillo.
19. El HC-SAR de la reivindicación 18, en la que uno o más dominio(s) de unión a antígeno no-TCR y/o AABD se unen a uno o más de un antígeno asociado a enfermedad seleccionado del grupo de antígenos asociados a enfermedad que consiste en CD19, CD5, CD123, CD22, CD30, CD171, un CS-1 (CRACC, SLAMF7, CD319 y 19A24), CD45, una molécula-1 similar a la lectina de tipo C (CLL-1 o CLECL1), CD33, la variante III del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRviii), el gangliósido G2 (GD2), el gangliósido GD3, miembro de la familia del receptor del TNF maduración de células B (BCMA), antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAc α -Ser/Thr)), antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), receptor huérfano 1 similar a la tirosina quinasa (ROR1), tirosina quinasa 3 similar al Fms (FLT3), Glicoproteína 72 asociada a tumores (TAG72), CD38, CD44v6, un epítipo CD43 glicosilado expresado en leucemias o linfomas agudos pero no en progenitores hematopoyéticos, un epítipo CD43 glicosilado expresado en cánceres no hematopoyéticos, antígeno carcinoembrionario (CEA), molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM), B7H3 (CD276), KIT (CD117), subunidad alfa-2 del receptor de la interleucina 13 (IL-13Ra2 o CD213A2), mesotelina, receptor alfa de la interleucina 11 (IL-11Ra), antígeno de células madre prostáticas (PSCA), receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2), antígeno Lewis(Y), CD24, receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta), antígeno embrionario específico de estadio-4 (SSEA-4), CD20, receptor alfa del folato, receptor tirosina-proteína cinasa ERBB2 (Her2/neu), mucina 1, asociada a

la superficie celular (MUC1), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), molécula de adhesión celular neural (NCAM), anhidrasa carbónica IX (CAIX), tirosinasa, fucosil GM1, molécula de adhesión sialil Lewis (sLe), gangliósido GM3, transglutaminasa 5 (TGS5), antígeno asociado al melanoma de alto peso molecular (HMWMAA), claudina 6 (CLDN6), receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSHR), receptor acoplado a proteína G clase C grupo 5 miembro D (GPRC5D), marco de lectura abierta del cromosoma X 61 (CXORF61), CD97; CD179a, quinasa del linfoma anaplásico (ALK), antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1), proteína del tumor de Wilms (WT1), antígeno-1 de cáncer/testes (NY-ESO-1), antígeno 1 asociado al melanoma (MAGE-A1), antígeno del melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MARTI), mutante del sarcoma de rata (Ras), transcriptasa inversa de la telomerasa humana (hTERT), virus del papiloma humano E6 (VPH E6), virus del papiloma humano E7 (VPH E7), CD79a, CD79b, CD72, receptor-1 similar a inmunoglobulina asociada a leucocitos (LAIR1), C-type lectin domain family 12 member A (CLEC12A), modulo-2 similar a EGF conteniendo receptores de hormona similar a mucina (EMR2), antígeno linfocitario 75 (LY75), Glypican-3 (GPC3), receptor Fc similar a 5 (FCRL5), polipéptido-1 de inmunoglobulina similar a lambda (IGLL1), Biotina, etiqueta de epítipo c-MYC, CD34, LAMP1 TROP2, GFRalpha4, CDH17, CDH6, CDH19, CD200R, Slea (CA19.9, Sialyl Lewis Antigen) Fucosyl-GM1, PTK7, CDH1-CD324, DLL3, CD276/B7H3, IL11Ra, IL13Ra2, CD179b-IGL11, ALK, TCR-gamma-delta, NKG2D, CD32 (FCGR2A), CSPG4-HMW-MAA, Tim1-/HVCR1, CSF2RA (GM-CSFR-alfa), TGFbetaR2, VEGFR2/KDR, Lewis Ag, cadena TCR-alfa, cadena TCR-beta1, cadena TCR-beta2, cadena TCR-gamma, cadena TCR-delta, FITC, Receptor de la hormona luteinizante (LHR), Receptor de la hormona foliculoestimulante (FSHR), Receptor de la hormona gonadotropina coriónica (CGHR), CCR4, GD3, SLAMF6, SLAMF4, glicoproteína de envoltura del VIH1, HTLV1-Tax, CMV pp65, EBV-EBNA3c, hemaglutinina (HA) de la gripe A, GAD, PDL1, guanilil ciclasa C (GCC), proteína KSHV-K8.1, proteína KSHV-gH, autoanticuerpo contra desmogleína 3 (Dsg3), autoanticuerpo contra desmogleína 1 (Dsg1), HLA-A2, HLA-A2:01, HLA-B; HLA-C; HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR; HLA-G, IGE, CD99, Lym1, Lym2, SAR G12V, Factor tisular 1 (TF1), AFP, GPRC5D, claudin18.2 (CLD18A2 o CLDN18A.2), STEAP1, STEAP2, LIV1, NECTIN-4, CRIPTO, GPA33, BST1/CD157, canal de cloruro de baja conductancia, TAJ/TNFRSF19, MPL (TPO-R), KIR3DL2, CD32b, CD229, Toso, BAFF-R, OR2H1, p95-Her2, huTAG2, cadena ligera de inmunoglobulina kappa, cadena ligera de

inmunoglobulina gamma, glicoproteína de espiga SARS-cov2, dominio de unión al receptor SARS-cov2, CSF1R, p53 mutante, p53-R175H mutante, p53-R248Q mutante, NPM1c, PRAME1, antígeno-4 asociado a melanoma (MAGE-A4), gp100, IL23R, MYCN y glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG).

20. El HC-SAR de la reivindicación 17, en la que uno o más dominios de unión a antígeno no-TCR y/o AABD se seleccionan del grupo de dominios de unión a antígeno consistente en:

una región variable de cadena ligera (vL) codificada por un polinucleótido que tenga una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 339-354, 19766-19776, 32912-33120, y 32006-32068, o secuencias con al menos un 75% de identidad con el mismo en las regiones marco y contiene las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de cualquiera de los polipéptidos anteriores y que codifica un polipéptido que se une a su antígeno y una región variable de cadena pesada complementaria (vH) codificada por un polinucleótido que tiene una secuencia de cualquiera de los SEQ ID NO: 363- 378, 19785-19795, 33121-33329, y 32069-32131 o secuencias con al menos un 75% de identidad con las mismas en las regiones marco y que contiene las CDR de cualquiera de los polipéptidos anteriores y que codifica un polipéptido que se une a su antígeno;

un fragmento variable de cadena única (scFv) codificado por un polinucleótido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO 387-402, 19804-19814, 33330-33538 y 32132-32194, o secuencias con al menos un 75% de identidad con las mismas en las regiones marco y contiene las CDR de cualquiera de los polipéptidos anteriores y que codifica un polipéptido que se une a su antígeno;

un dominio VHH de camélido codificado por un polinucleótido que tenga una secuencia de cualquiera de los SEQ ID NO 412-426, 32195-32213, o secuencias con al menos un 75% de identidad con los mismos en las regiones marco y contenga las CDR de cualquiera de los polipéptidos anteriores y que codifique un polipéptido que se una a su antígeno;

un andamiaje no inmunoglobulina codificado por un polinucleótido que tenga una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 435-450, o secuencias con al menos un 75% de identidad con las mismas y que codifique un polipéptido que se una a su antígeno;

un receptor codificado por un polinucleótido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 437, 438, 445-448, o secuencias con al menos un 75% de identidad con las mismas y que codifica un polipéptido que se une a su cognado;

un ligando codificado por un polinucleótido que tiene una secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 439 o secuencias con al menos 75% de identidad con la misma y que codifica un polipéptido que se une a su cognado; y

un polinucleótido que codifica una región variable de cadena ligera (vL) que comprende una o más regiones determinantes complementarias de cadena ligera 1-3 (LC-CDR1-3) para un antígeno diana seleccionado según se establece en cualquiera de los SEQ ID NO: 20989-21015, 41591-41861; 21024-21050, 41862-42132, y 21059-21085, 42133-42403 y un polinucleótido que codifica una región variable complementaria de cadena pesada (vH) que comprende una o más de las regiones determinantes complementarias 1-3 de cadena pesada (HC-CDR1-3) para un antígeno diana seleccionado según se establece en cualquiera de los SEQ ID NO: 21094-21120 y 42404-42674; 21129-21155, 42675-42945, 21164-21190, y 42946-43216.

21. El HC-SAR de la reivindicación 17, en la que uno o más dominios de unión a antígeno no-TCR y/o AABD se seleccionan del grupo que consiste en

un dominio variable de cadena ligera (vL) que comprenda una secuencia de cualquiera de los SEQ ID NO: 8719-8734, 20386-20396, 40759-41029, una secuencia con al menos un 85% de identidad con la misma en la región marco, o una secuencia que tenga hasta 10 sustituciones conservadoras de aminoácidos en la región marco y que contenga las CDR de cualquiera de los polipéptidos anteriores y un dominio variable de cadena pesada (vH) complementario que comprenda una secuencia de cualquiera de los SEQ ID NO: 8743-8758, 20405-20415, 41030-41300 o una secuencia con al menos un 85% de identidad con la misma en la región marco o una secuencia que tenga hasta 10 sustituciones conservadoras de aminoácidos en la región marco y que contenga las CDR de cualquiera de los polipéptidos anteriores, en la que el dominio de unión a antígeno TCR no natural se une a su antígeno;

un anticuerpo de dominio único, un dominio vHH, un dominio SVH, y/o un dominio FHVH que comprenda una secuencia según se establece en cualquiera de los

- SEQ ID NO: 8792-8806, 41572-41590, 43217-43318, una secuencia con al menos un 85% de identidad con la misma en la región marco, o una secuencia que tenga hasta 10 sustituciones conservadoras de aminoácidos en las regiones marco y que contenga CDRs de cualquiera de los polipéptidos anteriores y que se una a su antígeno;
- un dominio de unión a antígeno no inmunoglobulina que tenga una secuencia como la establecida en cualquiera de los números SEQ ID 43364-43375, 43406-43410, una secuencia con al menos un 85% de identidad con la misma, o una secuencia que tenga hasta 10 sustituciones conservadoras de aminoácidos y que se una a su antígeno;
- un dominio scFv que comprende regiones determinantes complementarias de cadena ligera 1-3 (LC-CDR1-3) para un antígeno diana seleccionado según se establece en cualquiera de los SEQ ID NO: 20989-21015, 41591-41861; 21024-21050, 41862-42132, 21059-21085, 42133-42403, y región variable complementaria de cadena pesada (vH) que comprende una o más de las regiones determinantes complementarias 1-3 de cadena pesada (HC-CDR1-3) para un antígeno diana seleccionado según se establece en cualquiera de los SEQ ID NO: 21094-21120 y 42404-42674; 21129-21155, 42675-42945, y 21164-21190, 42946-43216;
- un fragmento scFv que tenga una secuencia seleccionada del grupo formado por los SEQ ID NO: 8767-8782, 20424-20434, 41301- 41571, una secuencia con al menos un 85% de identidad con la misma en la región marco, o una secuencia que tenga cada una hasta 10 sustituciones conservadoras de aminoácidos en las regiones marco y que contenga CDRs de cualquiera de los polipéptidos anteriores y que se una a su antígeno;
- uno o más receptores que comprenden secuencias de aminoácidos de cualquiera de los SEQ ID NO: 43377-43392 una secuencia con al menos 85% de identidad con la misma, o secuencia que tiene hasta 10 sustituciones conservadoras de aminoácidos;
- uno o más ligandos que comprenden una secuencia de cualquiera de los números SEQ ID NO: 43394-43404, una secuencia con al menos un 85% de identidad con la misma, o una secuencia que tenga hasta 10 sustituciones conservadoras de aminoácidos;
- un dominio extracelular de CD16A, NKG2D, CD4, PD1 o desmogleína 3 (Dsg3);

un dominio extracelular de una o más de las cadenas hTPO, mTPO, CGH α , CGH β , FH β , LH β , TSH β , APRIL, o cualquier combinación de las mismas;
una región variable de cadena ligera (vL) que comprende una o más de las regiones determinantes complementarias de cadena ligera 1-3 (LC-CDR1-3) para un antígeno diana seleccionado según se establece en cualquiera de los SEQ ID NO: 20989-21015, 41591-41861, 21024-21050, 41862-42132, 21059-21085, 42133-42403, y una región variable complementaria de cadena pesada (vH) que comprende una o más de las regiones determinantes complementarias 1-3 de cadena pesada (HC-CDR1-3) para un antígeno diana seleccionado según se establece en cualquiera de los SEQ ID NO: 21094-21120, 42404-42674, 21129-21155, 42675-42945, 21164-21190, 42946-43216; y
cualquier combinación de los mismos.

22. El HC-SAR de la reivindicación 1, en la que ambas cadenas constantes del TCR son cadenas híbridas.

23. El HC-SAR de la reivindicación 1, en la que el dominio constante de al menos una cadena híbrida se deriva de una inmunoglobulina, o en la que ambas cadenas híbridas se derivan de una inmunoglobulina.

24. EL HC-SAR de la reivindicación 1, en la que el uno o más dominios de unión a antígeno no-TCR se selecciona del grupo de dominios de unión a antígeno consistente en

una región variable de una cadena pesada y una cadena ligera de un anticuerpo o fragmentos de los mismos específicos para un antígeno diana predefinido, de modo que cuando se expresan, una de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo o fragmentos del mismo se une a una de las dos cadenas de las cadenas constantes de las células T y la otra de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo o fragmentos del mismo se une a la otra de las dos cadenas de las cadenas constantes de las células T;

dos fragmentos variables de cadena única (scFv) específicos para uno o más antígenos diana predefinidos, de forma que, cuando se expresan, uno de dichos scFv se une a una de dos dichas cadenas constantes de células T y el otro de los scFv se une a la otra de dichas cadenas constantes de células T;

dos fragmentos de anticuerpo específicos para uno o más antígenos diana predefinidos, de tal manera que, cuando se expresan, uno de dichos fragmentos de anticuerpo se une a una de dos dichas cadenas constantes de

- células T y el otro de los fragmentos de anticuerpo se unen a la otra de dichas cadenas constantes de células T;
- dos fragmentos de anticuerpos de dominio único (SDAB) específicos para uno o más antígenos diana predefinidos, de tal manera que, cuando se expresan, uno de dichos fragmentos SDAB se une a una de dos dichas cadenas constantes de células T y el otro de los fragmentos SDAB se une a la otra de dichas cadenas constantes de células T;- dos dominios vHH de camélido específicos para uno o más antígenos diana predefinidos, de tal manera que, cuando se expresan, uno de dichos dominios vHH se une a una de dos dichas cadenas constantes de células T y el otro de los dominios vHH se une a la otra de dichas cadenas constantes de células T;
- dos andamiajes de unión a antígenos no inmunoglobulina específicos para uno o más antígenos diana predefinidos, de tal manera que, cuando se expresan, uno de dichos andamiajes de unión a antígenos no inmunoglobulina se une a una de dos dichas cadenas constantes de células T y el otro de dichos andamiajes de unión a antígenos no inmunoglobulina se une a la otra de dichas cadenas constantes de células T;
- dos receptores o un fragmento de los mismos específicos para uno o más antígenos diana predefinidos, de forma que, cuando se expresan, uno de dichos receptores o un fragmento de los mismos se une a una de dos dichas cadenas constantes de células T y el otro de dichos receptores o un fragmento de los mismos se une a la otra de dichas cadenas constantes de células T;
- dos ligandos o un fragmento de los mismos específicos para uno o más antígenos diana predefinidos, de forma que, cuando se expresan, uno de dichos ligandos o un fragmento de los mismos se une a una de dos dichas cadenas constantes de células T y el otro de dichos ligandos o un fragmento de los mismos se une a la otra de dichas cadenas constantes de células T;
- dos fragmentos de unión a antígeno estructuralmente distintos y específicos para uno o más antígenos diana predefinidos, de manera que, cuando se expresan, uno de dichos fragmentos de unión a antígeno se une a una de dos dichas cadenas constantes de células T y el otro de dichos fragmentos de unión a antígeno se une a la otra de dichas cadenas constantes de células T;
- dos fragmentos de unión, uno o ambos de los cuales son biespecíficos o multiespecíficos, de forma que, cuando se expresan, uno de dichos fragmentos de unión a antígeno se une a una de dos dichas cadenas constantes

de células T y el otro de dichos fragmentos de unión a antígeno se une a la otra de dichas cadenas constantes de células T;

dos autoantígenos o fragmentos de los mismos, de tal manera que, cuando se expresan, uno de dichos autoantígenos o fragmentos de los mismos está unido a una de dos dichas cadenas constantes de células T y el otro de dichos autoantígenos o fragmentos de los mismos está unido a la otra de dichas cadenas constantes de células T;

dos vL o fragmentos de las mismas, de tal forma que, cuando se expresan, una de dichas vL o fragmentos de las mismas está unida a una de dos dichas cadenas constantes de células T y la otra de dichas vL o fragmentos de las mismas está unida a la otra de dichas cadenas constantes de células T; y

dos vH o fragmentos de los mismos, de tal manera que, cuando se expresan, uno de dichos vH o fragmentos de los mismos está unido a una de dos dichas cadenas constantes de células T y el otro de dichos vH o fragmentos de los mismos está unido a la otra de dichas cadenas constantes de células T.