

REIVINDICACIONES

Lo que se reclama es:

1. Un polinucleótido recombinante que codifica al menos un receptor de antígeno sintético de cadena híbrida (HC-SAR), el al menos un HC-SAR que comprende un heterodímero de dos cadenas constantes de receptores de células T (TCR), en el que el heterodímero comprende uno o más dominios de unión a antígenos no TCR que están vinculados de manera operativa a las cadenas constantes TCR, y en el que al menos una cadena constante TCR del HC-SAR es una cadena TCR híbrida, y en el que la cadena híbrida TCR comprende al menos un dominio seleccionado del grupo de dominios que consta de un dominio constante (C) de cadena TCR, UN PÉPTIDO DE CONEXIÓN DE CADENA TCR (ConnP), un dominio transmembrana (TM) de cadena TCR y un dominio citoplasmático (CP) de cadena TCR que es heterólogo.
2. El HC-SAR de la reivindicación 1, donde al menos un dominio que es heterólogo al TM de la cadena TCR híbrida se selecciona del grupo que consta de:
 - a. una cadena TCR α , β TCR, γ TCR, TCR δ o pre-TCR α 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 respecto a la TM de la cadena TCR híbrida;
 - c. una cadena constante 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 el que el HC-SAR comprende una o más de las características seleccionadas del grupo que consiste en:
 - A) más de un dominio seleccionado del grupo de dominios que consiste en el dominio constante de la cadena TCR (C), el péptido de conexión de la cadena TCR (ConnP), el dominio transmembrana (TM) y el dominio citoplasmático (CP) es heterólogo;
 - B) el ConnP es heterólogo a a) el dominio TM; b) dominio constante (C); o c) tanto a) como b);

C) el dominio TM codifica

- a. un péptido con una secuencia seleccionada de los números de identificación de SEQ: 31985-88 y 31992, y/o
- b. un péptido con una secuencia seleccionada del grupo de secuencias que consiste en
 - i) un dominio transmembrana con SEQ ID NO: 40606 a 40670 y 40737-40758 o una variante funcional o un homólogo de los mismos con sustituciones de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 aminoácidos, excepto en los residuos 7, 12, 17 y 21; y/o
 - ii) dominio transmembrana con SEQ ID NO: 40671-40708 o una variante funcional o un homólogo de la misma con sustituciones de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 aminoácidos, excepto en los residuos 6, 12 y 16;

D) ambas cadenas constantes TCR son cadenas híbridas;

E) el dominio constante de al menos una cadena híbrida se deriva de una inmunoglobulina,

F) los dominios constantes de ambas cadenas híbridas se derivan de las inmunoglobulinas;

G) la cadena constante TCR comprende mutaciones que mejoran la dimerización de las cadenas constantes y reducen el apareamiento con las cadenas receptoras endógenas de células T;

H) una o ambas de las cadenas de constantes TCR están optimizadas para codones humanos;

I) una o ambas cadenas de constantes TCR son de origen humano, ratón o perro.

4. El HC-SAR de la reivindicación 1, en el que

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

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

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

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

- 1) una primera cadena polipeptídica que comprende un primer dominio de unión al antígeno que tiene un dominio de anticuerpos 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 al antígeno que tiene un dominio de anticuerpo vL, un dominio constante TCR o

una variante funcional o fragmento del mismo, y una segunda TCRD que comprende un segundo dominio transmembrana de una segunda subunidad TCR,

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

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

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

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

donde, opcionalmente, la primera cadena polipeptídica comprende además un péptido de conexión TCR o una variante funcional o fragmento del mismo, y la segunda cadena polipeptídica comprende además un péptido de conexión

TCR o una variante o fragmento funcional del mismo, en el que los péptidos de conexión TCR o las variantes funcionales o fragmentos se encuentran N-terminal al dominio transmembrana; y

donde, opcionalmente, uno o ambos péptidos de conexión son heterólogos a: a)

dominio transmembrana; b) dominio constante; c) tanto a) como b); o

- 3) una primera cadena polipeptídica que comprende un primer dominio de unión al antígeno que tiene un dominio de anticuerpo vH, un 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 dominio transmembrana de una primera subunidad TCR; y

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

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

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

donde el dominio de anticuerpos vH del primer dominio de unión al antígeno y el dominio del anticuerpo vL del segundo dominio de unión al antígeno forman

un módulo de unión al antígeno que se une específicamente a un antígeno diana;

en el que (i) la primera subunidad TCR es una cadena γ TCR y la segunda subunidad TCR es una cadena TCR δ o TCR α , o (ii) la primera subunidad TCR es una cadena δ TCR 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 γ TCR, 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 TCR o una variante funcional o fragmento del mismo, y la segunda cadena polipeptídica comprende además un péptido de conexión TCR o una variante funcional o fragmento del mismo, y en la que los péptidos de conexión TCR o las variantes funcionales o fragmentos se encuentran N-terminal al dominio transmembrana; y

donde opcionalmente uno o ambos péptidos de conexión son heterólogos a a) el dominio transmembrana, b) el dominio constante; c) tanto a) como b); o

- 5) una primera cadena polipeptídica que comprende un primer dominio de unión al 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 dominio ConnP, un dominio TM y un dominio CP de una primera subunidad TCR; y

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

- 6) una primera cadena polipeptídica que comprende un primer dominio de unión al 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 dominio ConnP, un dominio TM y un dominio CP de una primera subunidad TCR; y una segunda cadena polipeptídica que comprende un segundo dominio de unión al 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 al antígeno y el dominio del anticuerpo vL del segundo dominio de unión al antígeno forman un módulo de unión al antígeno que se une específicamente a un antígeno diana; y donde opcionalmente i) los dominios ConnP, TM y CP de al menos una subunidad TCR son heterólogos; b) el ConnP y el TM de al menos una de las subunidades del TCR son heterólogos; c) el ConnP, el TM y el CP de ambas subunidades TCR son heterólogos; d) los dominios ConnP y TM de ambas subunidades TCR son heterólogos.

6. El HC-SAR de la reivindicación 1, en el que

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

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

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

la primera subunidad TCR comprende el ConnP de TCR α y TM de TCR y la
segunda subunidad TCR comprende ConnP de TCR β y TM de TCR γ o ConnP
de TCR γ y TM de TCR β ; o

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

7. El HC-SAR de la reivindicación 1, en el que el dominio de unión al antígeno no TCR se selecciona del grupo de dominios de unión que consta de
 - a) un anticuerpo;
 - (b) un fragmento de anticuerpo seleccionado de 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 de variable de cadena única (scFv);
 - f) un anticuerpo de dominio único (SDAB);
 - g) un dominio VHH de camélidos;
 - h) una región variable monomérica de un anticuerpo;
 - i) un andamio de unión a antígenos no inmunoglobulínicos seleccionado opcionalmente de un DARPIN, dominio D (DD), un affibody, una affilina, una adnectina, una affitina, un obody, un repebody, un fynomer, un alphabody, un avimer, un atrimer, un centyrin, una pronectina, una anticalina, un dominio kunitz, una proteína de repetición de Armadillo o un fragmento de unión de la misma;
 - j) el dominio extracelular del receptor o un fragmento de unión al mismo;

- k) un ligando o un fragmento de unión del mismo;
 - l) un anticuerpo biespecífico;
 - m) un autoantígeno;
 - n) una molécula de HLA o un fragmento de la misma;
 - o) una molécula $\beta 2M$ o un fragmento de la misma; y
 - p) un complejo HLA/péptido.
8. El HC-SAR de la reivindicación 1, en el que uno o más dominios autónomos de unión a antígenos (AABD) o fragmentos de los mismos están operacionalmente unidos al N-terminal o próximos al N-terminal de uno o más dominios de unión a antígenos no TCR a través de un enlazador opcional, en el 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 que consta de
- (a) un único dominio vH (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 dominio de una sola variable de un TCR (svd-TCR) o un fragmento del mismo;
 - (f) un andamio de unión al antígeno no inmunoglobulina o un fragmento del mismo;
 - (g) un dominio de unión al ligando de un receptor o de 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 enlace de 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 enlace Fc o un fragmento del mismo.
 - (n)
9. El HC-SAR de la reivindicación 1, donde se seleccionan una o más cadenas de constantes TCR codificadas del grupo que consta de
- a) una cadena constante TCR α con secuencias seleccionadas del grupo que consta de
SEQ ID NO (PRT): 8833-8843, 8844-45, 20378, 18384-18440, 18485-18585, 21961-

- 21986, 23294-23306, 23307-23408, 23420-23465, 23518-23520, 23558-23560, 23579-23581, 23587-89, 23595-97, 23603-05, 23611-13, 236220 0-22, 23631-33, 23642-44, 23653-55, 23672-73, 23679, 23681, 27936-27946, 27948-49, 27982-83, 27997, 27999, 28003, 28005, 28149-28194, 28217-28317, 28647-28672, 28686-28843, 28864-66, 29277-29286, 29888-89, 32218-32219 o una variante funcional, un fragmento o un homólogo que codifica para polipéptidos con al menos un 70 % de identidad de secuencia con polipéptidos codificados por las secuencias anteriores,
- b) una cadena constante TCR β con secuencias seleccionadas del grupo que consta de SEQ ID NO (PRT): 8847-8867, 18259-18304, 18373-18383, 18586-18712, 23674-23675, 23680-23681, 7950-27970, 27980-81, 27984-87, 27998, 28000, 28000, 279800-2790-81, 27984-8700-2798 8006, 28008, 28013-28058, 28127-28137, 28318-28444, 28673-28685, 28844-46, 28854-56, 28874-76, 28884-86, 29290-29310 y 32220 o una variante funcional, fragmento o un homólogo de los mismos con al menos un 70% de identidad de secuencia a los mismos,
- c) una cadena constante TCR γ con secuencias seleccionadas del grupo que consta de SEQ ID NO (PRT): 8900-8903, 18351-18372, 18441-18462, 18474-18484, 18713-18813, 23676-77, 28105-28115, 28138-28148, 27975-76, 27977-79, 2777-79 988-93, 28002, 28010, 28012, 28195-28216, 28445-28545, 28847-51, 28857-61, 28867-28871, 28877-81, 28887-91, 29315-16 y 32222 o una variante funcional, fragmento o un homólogo de los mismos con al menos un 70% de identidad de secuencia a los mismos,
- d) una cadena constante TCR δ con secuencias seleccionadas del grupo formado por SEQ ID NO (PRT): 8875, 18305-18350, 18362-18372, 18463-18473, 18814-18914, 23672-73, 32221 o una variante funcional, fragmento o un homólogo de los mismos con al menos un 70% de identidad de secuencia a los mismos.

10. Un polinucleótido recombinante que codifica un HC-SAR de la reivindicación 1, en el que el HC-SAR tiene una secuencia que es al menos un 80% idéntica a una secuencia codificada por un polinucleótido recombinante que comprende una secuencia nucleica seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 32272, 32275, 32551-32599, 33581-33672, 33737-33839, 33894-33986, 34051-34143, 34208-34301, 34365-34458, 34522-

34614, 34679-34771, 34836-34928, 34993-35085, 35151-35242, 35307-35399, 35464-35556, 35621-35714, 35935-36027, 36092-36184, 36249-36341, 36406-36498, 37505-37597, 37662-37754, 37819-37911, 37976-38068, 38133-38225, 38290-38382, 38447-38539, 38604-38696, 38918-39010, 39075-39167, 39232-39324, 39389-39481, 39546-39638, 39860-39951, 39703-39795, 40017-40109, 40146-40434, 40484-40485, 8076-8103.