

REIVINDICACIONES

- 1.** Una proteína de unión a GPC3/TRGV9, que comprende:

un primer dominio de unión a antígenos que se une específicamente a GPC3,

y

un segundo dominio de unión a antígenos que se une específicamente a TRGV9,

en donde:

el primer dominio de unión al antígeno comprende una región variable de cadena pesada (VH1) y una región variable de cadena ligera (VL1);

la VH1 comprende un HCDR1, un HCDR2 y un HCDR3 de la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 39;

la VL1 comprende un LCDR1, un LCDR2 y un LCDR3 de la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 40;

los CDR se definen según el esquema de numeración de Kabat, IMGT, Chothia, AbM o Contact;

preferiblemente, los CDR se definen según el esquema de numeración de Kabat;

preferiblemente, las secuencias de aminoácidos de HCDR1, HCDR2 y HCDR3 se establecen en las SEQ ID NOS: 41-43, respectivamente, y las secuencias de aminoácidos de LCDR1, LCDR2 y LCDR3 se establecen en las SEQ ID NOS: 44-46, respectivamente.
- 2.** La proteína de unión a GPC3/TRGV9 según la reivindicación 1, en donde el segundo dominio de unión al antígeno comprende un dominio variable único de inmunoglobulina, o comprende una región variable de cadena pesada (VH2) y una región variable de cadena ligera (VL2), en donde:

el dominio variable único de inmunoglobulina comprende un CDR1, un CDR2 y un CDR3 de la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOS: 29, 26-28 y 5;

el VH2 comprende un HCDR1, un HCDR2 y un HCDR3 de la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOS: 31, 9, 30 y 32, y el VL2 comprende un LCDR1, un LCDR2 y un LCDR3 de la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOS: 34, 10, 33 y 35;

los CDR se definen según el esquema de numeración de Kabat, IMGT, Chothia, AbM o Contact;

preferiblemente, los CDR se definen según el esquema de numeración de Kabat;

preferiblemente, el dominio variable único de la inmunoglobulina comprende un CDR1, un CDR2 y un CDR3 cuyas secuencias de aminoácidos se describen en las SEQ ID NOs: 6-8, respectivamente;

las secuencias de aminoácidos del HCDR1, el HCDR2 y el HCDR3 del VH2 se describen en las SEQ ID NOs: 11-13, respectivamente, y las secuencias de aminoácidos del LCDR1, el LCDR2 y el LCDR3 del VL2 se describen en las SEQ ID NOs: 14-16, respectivamente.

3. La proteína de unión a GPC3/TRGV9 según la reivindicación 1 o 2, en donde: el dominio variable único de la inmunoglobulina, la región variable de la cadena pesada y/o la región variable de la cadena ligera se han modificado mediante humanización, mutación inversa, maduración de afinidad, eliminación del epítipo de células T, reducción de la desamidación del anticuerpo y/o reducción de la isomerización del anticuerpo;

preferiblemente, las regiones de marco de trabajo de una plantilla de la línea germinal humana utilizada para la ingeniería de humanización del dominio variable único de la inmunoglobulina se derivan de IGHV3-64;

preferiblemente, las regiones de marco de trabajo de una plantilla de línea germinal humana utilizada para la ingeniería de humanización del VH2 se derivan de IGHV3-21, y/o las regiones de estructura de una plantilla de línea germinal humana utilizada para la ingeniería de humanización del VL2 se derivan de IGKV1-12.

4. La proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que:

el VH1 en el primer dominio de unión al antígeno comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 39 o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma, y el VL1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 40 o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma.

5. La proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

el dominio variable único de inmunoglobulina comprende la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOs: 29, 26-28 y 5, o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma;

el VH2 en el segundo dominio de unión al antígeno comprende la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOs: 9 y 30-32, o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con ella, y el VL2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOs: 10 y 33-35, o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con ella.

6. La proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además una región Fc de inmunoglobulina, en donde:

preferiblemente, la región Fc es una región Fc de IgG1 humana, IgG2 humana, IgG3 humana o IgG4 humana;

más preferiblemente, la región Fc es una región Fc de IgG1 humana;

más preferiblemente, la región Fc es una región Fc de IgG1 que comprende la mutación L234F y/o la mutación L235E.

7. La proteína de unión a GPC3/TRGV9 según la reivindicación 6, en donde la región Fc comprende una primera subunidad y una segunda subunidad;

preferiblemente, la primera subunidad y la segunda subunidad de la región Fc comprenden mutaciones «knob-into-hole»;

preferiblemente, la primera subunidad de la región Fc comprende una mutación en la posición 366, y la segunda subunidad comprende una mutación seleccionada del grupo que consiste en las posiciones 366, 368 y 407 o cualquier combinación de las mismas; la primera subunidad de la región Fc comprende una mutación en la posición 354 o 356, y la segunda subunidad comprende una mutación en la posición 349; o

la primera subunidad de la región Fc comprende una mutación en la posición 354 o 356, y la segunda subunidad comprende una mutación en la posición 349, 366, 368 o 407, o cualquier combinación de las mismas;

más preferiblemente, la primera subunidad de la región Fc comprende la mutación 366W, y la segunda subunidad comprende una mutación seleccionada del grupo que consiste en 366S, 368A y 407V o cualquier combinación de las mismas; la primera subunidad de la región Fc comprende la mutación 354C o 356C, y la segunda subunidad comprende la mutación 349C; o la primera subunidad de la región Fc comprende las mutaciones 354C/366W, y la segunda subunidad comprende las mutaciones 349C/366S/368A/407V;

los sitios de mutación se numeran según el esquema de numeración de la UE.

8. La proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además un enlazador, en la que:

preferiblemente, el enlazador está representado por $(G_mS_n)_h$ o $(G_mQ_n)_h$ o $(GGNGT)_h$ o $(YGNGT)_h$ o $(EPKSS)_h$ o $(A_mS_n)_h$, en donde m y n se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en números enteros de 1 a 8, y h se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en números enteros de 1 a 20;

más preferiblemente, el enlazador es A_3S o G_4S .

9. La proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende cualquier combinación de cadenas polipeptídicas seleccionadas del grupo que consiste en (1)-(3):

(1) una primera cadena pesada, una segunda cadena pesada y una cadena ligera, en donde:

la primera cadena pesada, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [dominio variable único de inmunoglobulina]-[enlazador 1]-[Fc1],

la segunda cadena pesada, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VH1]-[enlazador 2]-[CH1]-[enlazador 3]-[Fc2], y

la cadena ligera, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VL1]-[enlazador 4]-[CL];

en donde el enlazador 1, el enlazador 2, el enlazador 3 y el enlazador 4 pueden ser idénticos o diferentes, pueden estar presentes o ausentes de forma independiente, y pueden seleccionarse de forma independiente del grupo que consiste en el enlazador definido en la reivindicación 8;

preferiblemente, el enlazador 1 es AAAS, y el enlazador 2, el enlazador 3 y el enlazador 4 están ausentes;

(2) una primera cadena pesada, una primera cadena ligera, una segunda cadena pesada y una segunda cadena ligera, en donde:

la primera cadena pesada, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VH2]-[enlazador 1]-[cadena O de obscurina]-[enlazador 2]-[Fc1],

la primera cadena ligera, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VL2]-[enlazador 3]-[cadena T de titina],

la segunda cadena pesada, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VH1]-[enlazador 4]-[CH1]-[enlazador 5]-[Fc2], y

la segunda cadena ligera, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VL1]-[enlazador 6]-[CL];

o

la primera cadena pesada, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VH1]-[enlazador 1]-[cadena O de obscurina]-[enlazador 2]-[Fc1],

la primera cadena ligera, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VL1]-[enlazador 3]-[cadena T de titina],

la segunda cadena pesada, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VH2]-[enlazador 4]-[CH1]-[enlazador 5]-[Fc2], y

la segunda cadena ligera, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VL2]-[enlazador 6]-[CL];

en donde el enlazador 1, el enlazador 2, el enlazador 3, el enlazador 4, el enlazador 5 y el enlazador 6 pueden ser idénticos o diferentes, pueden estar presentes o ausentes de forma independiente, y pueden seleccionarse de forma independiente del grupo que consiste en el enlazador definido en la reivindicación 8;

preferiblemente, el enlazador 1 y el enlazador 3 son G₄S, y el enlazador 2, el enlazador 4, el enlazador 5 y el enlazador 6 están ausentes;

(3) una primera cadena pesada, una primera cadena ligera, una segunda cadena pesada y una segunda cadena ligera, en las que:

la primera cadena pesada, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VH2]-[enlazador 1]-[cadena O de obscurina]-[enlazador 2]-[Fc1],

la primera cadena ligera, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VL2]-[enlazador 3]-[cadena T de titina],

la segunda cadena pesada, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VH1]-[enlazador 4]-[CH1]-[enlazador 5]-[VH1]-[enlazador 6]-[CH1]-[enlazador 7]-[Fc2], y

la segunda cadena ligera, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VL1]-[enlazador 8]-[CL];

o

la primera cadena pesada, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VH1]-[enlazador 1]-[cadena O de obscurina]-[enlazador 2]-[Fc1],

la primera cadena ligera, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VL1]-[enlazador 3]-[cadena T de titina],

la segunda cadena pesada, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VH2]-[enlazador 4]-[CH1]-[enlazador 5]-[VH2]-[enlazador 6]-[CH1]-[enlazador 7]-[Fc2], y

la segunda cadena ligera, desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal, es [VL2]-[enlazador 8]-[CL];

en el que el enlazador 1, el enlazador 2, el enlazador 3, el enlazador 4, el enlazador 5, el enlazador 6, el enlazador 7, el enlazador 8, el enlazador 9 y el enlazador 10 pueden ser idénticos o diferentes, pueden estar presentes o ausentes de forma independiente, y pueden seleccionarse de forma independiente del grupo que consiste en el enlazador descrito en la reivindicación 8;

preferiblemente, el enlazador 1 y el enlazador 3 son G_4S , el enlazador 5 es $(G_4S)_2$, y el enlazador 2, el enlazador 4, el enlazador 6, el enlazador 7 y el enlazador 8 están ausentes;

en donde, en los puntos (1)-(3) anteriores, - representa un enlazador peptídico;

preferiblemente, las secuencias de aminoácidos de la cadena Obscurin-O y de la cadena Titin-T se describen en las SEQ ID NOs: 47 y 48, respectivamente;

preferiblemente, el CL es un Ck, y las secuencias de aminoácidos del CH1 y del Ck se describen en las SEQ ID NOs: 49 y 50, respectivamente;

preferiblemente, las secuencias de aminoácidos de Fc1 y Fc2 se describen en las SEQ ID NOs: 52 y 53, respectivamente.

10. La proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende cualquier combinación de cadenas polipeptídicas seleccionadas del grupo que consiste en (1)-(3):

(1) una primera cadena pesada cuya secuencia de aminoácidos se describe en la SEQ ID NO: 54 o que tiene al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma, una segunda cadena pesada cuya secuencia de aminoácidos se describe en la SEQ ID NO: 55 o que tiene al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma, y una cadena ligera cuya secuencia de aminoácidos se describe en la SEQ ID NO: 56 o que tiene al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con ella;

(2) una primera cadena pesada cuya secuencia de aminoácidos se describe en la SEQ ID NO: 57 o que tiene al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma, una primera cadena ligera cuya secuencia de aminoácidos se describe en la SEQ ID NO: 58 o que tiene al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma, una segunda cadena pesada cuya secuencia de aminoácidos se describe en la SEQ ID NO: 59 o que tiene al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma, y una segunda cadena ligera cuya secuencia de aminoácidos se describe en SEQ ID NO: 56 o que tiene al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma; o

(3) una primera cadena pesada cuya secuencia de aminoácidos se describe en la SEQ ID NO: 57 o que tiene al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma, una primera cadena ligera cuya secuencia de aminoácidos se describe en la SEQ ID NO: 58 o que tiene al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma, una segunda cadena pesada cuya secuencia de aminoácidos se describe en la SEQ ID NO: 60 o que tiene al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma, y una segunda cadena ligera cuya secuencia de aminoácidos se describe en SEQ ID NO: 61 o que tiene al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma;

en donde, preferiblemente, la proteína de unión a GPC3/TRGV9 comprende cualquier combinación de cadenas polipeptídicas seleccionadas del grupo que consiste en (1)-(3):

(1) cadenas polipeptídicas cuyas secuencias de aminoácidos se describen en las SEQ ID NOs: 54-56;

(2) cadenas polipeptídicas cuyas secuencias de aminoácidos se describen en las SEQ ID NOs: 56-59; y

(3) cadenas polipeptídicas cuyas secuencias de aminoácidos se describen en las SEQ ID NOs: 57, 58, 60 y 61;

más preferiblemente, la proteína de unión a GPC3/TRGV9 comprende cualquier combinación de cadenas polipeptídicas seleccionadas del grupo que consiste en (1)-(3):

(1) cadenas polipeptídicas cuyas secuencias de aminoácidos se describen en las SEQ ID NOs: 54-56 en una relación molar de 1:1:1;

(2) cadenas polipeptídicas cuyas secuencias de aminoácidos se describen en las SEQ ID NOs: 56-59 en una proporción molar de 1:1:1:1; y

(3) cadenas polipeptídicas cuyas secuencias de aminoácidos se describen en las SEQ ID NOs: 57, 58, 60 y 61 en una relación molar de 1:1:1:2.

11. La proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, siendo un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, preferiblemente un anticuerpo anti-GPC3/TRGV9 o un fragmento de unión al antígeno del mismo.

12. Una proteína de unión a TRGV9, que comprende:

(1) un dominio variable único de inmunoglobulina, que comprende un CDR1, un CDR2 y un CDR3 de la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOs: 29, 26-28 y 5, preferiblemente un CDR1, un CDR2 y un CDR3 de las secuencias de aminoácidos establecidas en las SEQ ID NOs: 6-8; o

(2) una región variable de la cadena pesada (VH) y/o una región variable de la cadena ligera (VL), en la que la VH comprende un HCDR1, un HCDR2 y un HCDR3 de la secuencia de aminoácidos descrita en cualquiera de las SEQ ID NOs: 9 y 30-32, y la VL comprende un LCDR1, un LCDR2 y un LCDR3 de la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOs: 10 y 33-35;

en la que los CDR se definen según el esquema de numeración de Kabat, IMGT, Chothia, AbM o Contact, por ejemplo, según el esquema de numeración de Kabat.

13. La proteína de unión a TRGV9 según la reivindicación 12, en la que el dominio variable único de la inmunoglobulina, el VH y/o el VL se han modificado mediante humanización, mutación inversa, maduración de afinidad, eliminación del epítipo de células T, reducción de la desamidación del anticuerpo y/o reducción de la isomerización del anticuerpo;

preferiblemente, las regiones de marco de trabajo de una plantilla de la línea germinal humana utilizada para la ingeniería de humanización del dominio variable único de la inmunoglobulina se derivan de IGHV3-64;

preferiblemente, las regiones de marco de trabajo de una plantilla de línea germinal humana utilizada para la ingeniería de humanización del VH se derivan de IGHV3-21, y/o las regiones de estructura de una plantilla de línea germinal humana utilizada para la ingeniería de humanización del VL se derivan de IGKV1-12.

14. La proteína de unión a TRGV9 según la reivindicación 12 o 13, en donde:

(1) el dominio variable único de la inmunoglobulina comprende la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOs: 29, 26-28 y 5, o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con la misma; o

(2) el VH comprende la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de los SEQ ID NOs: 9 y 30-32, o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con ella, y el VL comprende la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOs: 10 y 33-35, o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos un 80 % o al menos un 90 % de identidad con ella;

preferiblemente, la proteína de unión a TRGV9 es un anticuerpo anti-TRGV9 o un fragmento de unión al antígeno del mismo;

más preferiblemente, cuando la proteína de unión a TRGV9 comprende un dominio variable único de inmunoglobulina, dicho dominio variable único de inmunoglobulina es un anticuerpo de dominio único anti-TRGV9 o VHH.

15. La proteína de unión a TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, que comprende además una región Fc de inmunoglobulina, en donde:

preferiblemente, la región Fc es una región Fc de IgG1 humana, IgG2 humana, IgG3 humana o IgG4 humana; más preferiblemente, la región Fc es una región Fc de IgG1 humana;

preferiblemente, la región Fc es una región Fc de IgG1 que comprende la mutación L234F y/o la mutación L235E.

16. La proteína de unión a TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, que comprende adicionalmente un dominio de unión a antígenos asociados a tumores

(TAA) o un dominio de unión a antígenos específicos de tumores, preferiblemente un dominio de unión a antígenos que se une específicamente a GPC3.

17. La proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la proteína de unión a TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, que tiene una o más propiedades o funciones seleccionadas del grupo que consiste en (a)-(d):

(a) unión específica a una cadena $\gamma 9$ de un TCR, preferiblemente unión específica a un TCR $\gamma 9\delta 1$ o a un TCR $\gamma 9\delta 2$;

(b) unión indetectable a una cadena $\gamma 8$ del TCR, preferiblemente unión indetectable a un TCR $\gamma 8\delta 2$;

(c) unión específica a una región variable de la cadena $\gamma 9$ del TCR (TRGV9);
y

(d) unión específica a un TCR quimérico $V\gamma\delta C\alpha\beta$ y unión indetectable a un TCR quimérico $V\alpha\beta C\gamma\delta$.

18. Un polinucleótido que codifica la proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la proteína de unión a TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, o una combinación de las mismas, en donde:

preferiblemente, el polinucleótido es un ADN o un ARN.

19. Un vector que comprende el polinucleótido según la reivindicación 18, en donde:

preferiblemente, el vector expresa el polinucleótido según la reivindicación 18.

20. Una célula huésped que comprende o expresa el polinucleótido según la reivindicación 18 o el vector según la reivindicación 19.

21. Un método para preparar la proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la proteína de unión a TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, que comprende:

expresar el polinucleótido según la reivindicación 18 o del vector según la reivindicación 19 en la célula huésped según la reivindicación 20, y aislar una proteína de

unión a GPC3/TRGV9 o de una proteína de unión a TRGV9 expresada a partir de la célula huésped,

en donde, opcionalmente, el método comprende adicionalmente una etapa de purificación de la proteína de unión a GPC3/TRGV9 o de la proteína de unión a TRGV9.

22. Una composición farmacéutica, que comprende la proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, la proteína de unión a TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, el polinucleótido según la reivindicación 18 y/o el vector según la reivindicación 19, en donde:

preferiblemente, la composición farmacéutica comprende adicionalmente una célula T, y la célula T es preferiblemente una célula T $\gamma\delta$;

preferiblemente, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más excipientes, diluyentes o materiales auxiliares farmacéuticamente aceptables.

23. Una combinación o kit, que comprende:

(1) la proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y una célula T, o

(2) la proteína de unión a TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16 y una célula T,

en la que la célula T es preferiblemente una célula T $\gamma\delta$.

24. El uso de la proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, la proteína de unión a TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, el polinucleótido según la reivindicación 18, el vector según la reivindicación 19, o la combinación o kit según la reivindicación 23, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, en donde:

preferiblemente, la enfermedad es cáncer;

más preferiblemente, la enfermedad es cáncer de hígado o cáncer GPC3-positivo; y preferiblemente, la enfermedad es cáncer de hígado GPC3-positivo.

25. El uso de la proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, la proteína de unión a TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, el polinucleótido según la reivindicación 18 o el vector según la

reivindicación 19, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, en donde:

la proteína de unión a GPC3/TRGV9, la proteína de unión a TRGV9, el polinucleótido o el vector se utilizan en combinación con una célula T;

la célula T es preferiblemente una célula T $\gamma\delta$;

preferiblemente, la enfermedad es cáncer; más preferiblemente, la enfermedad es cáncer de hígado o cáncer GPC3-positivo; y más preferiblemente aún, la enfermedad es cáncer de hígado GPC3-positivo.

26. El uso de una célula T, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad, en donde:

la célula T se utiliza en combinación con la proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, la proteína de unión a TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, el polinucleótido según la reivindicación 18 o el vector según la reivindicación 19;

la célula T es preferiblemente una célula T $\gamma\delta$;

preferiblemente, la enfermedad es cáncer; más preferiblemente, la enfermedad es cáncer de hígado o cáncer GPC3-positivo; y más preferiblemente aún, la enfermedad es cáncer de hígado GPC3-positivo.

27. El método para tratar o aliviar una enfermedad, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente o paliativamente eficaz de la proteína de unión a GPC3/TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, la proteína de unión a TRGV9 según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, el polinucleótido según la reivindicación 18, el vector según la reivindicación 19, la composición farmacéutica según la reivindicación 22, o la combinación o el kit según la reivindicación 23, en donde:

preferiblemente, la enfermedad es cáncer; más preferiblemente, la enfermedad es cáncer de hígado o cáncer GPC3-positivo; y más preferiblemente aún, la enfermedad es cáncer de hígado GPC3-positivo.