

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 889**

51 Int. Cl.:

C07K 14/705 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2011 PCT/US2011/051537**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO12040012**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2011 E 11763819 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2619223**

54 Título: **Receptores de células T anti-SSX-2 y materiales relacionados y métodos de uso**

30 Prioridad:

21.09.2010 US 384931 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.12.2019

73 Titular/es:

**THE U.S.A. AS REPRESENTED BY THE
SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND
HUMAN SERVICES (100.0%)
6011 Executive Boulevard, Suite 325, MSC 7660
Bethesda, MD 20892-7660, US**

72 Inventor/es:

**MORGAN, RICHARD A.;
CHINNASAMY, NACHIMUTHU y
ROSENBERG, STEVEN A.**

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 734 889 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Receptores de células T anti-SSX-2 y materiales relacionados y métodos de uso

5 Remisión a una solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica el derecho de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos n.º 61/384.931, presentada el 21 de septiembre de 2010.

10 Antecedentes de la invención

La terapia celular adoptiva (ACT) implica la transferencia de células T reactivas a pacientes, incluyendo la transferencia de células T reactivas ante tumores a pacientes con cáncer. La terapia celular adoptiva ha tenido éxito en provocar la regresión de tumores en algunos cánceres, por ejemplo, el melanoma. Un obstáculo para la aplicación generalizada de la terapia celular adoptiva es la dificultad para generar células T humanas con potencial antitumoral. Otro obstáculo para la aplicación exitosa de la terapia celular adoptiva es que las células T que se transfieren también pueden ser tóxicas para los tejidos normales, es decir, tejidos no cancerosos. Por consiguiente, existe la necesidad de composiciones inmunológicas y métodos mejorados para tratar el cáncer.

20 Breve resumen de la invención

El objeto de la invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas. La invención proporciona un receptor de células T (TCR) aislado o purificado que comprende secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 13-18 y que tienen especificidad antigénica por el punto de ruptura X del sarcoma sinovial (SSX)-2 (SEQ ID NO: 1), donde el TCR también reconoce a SSX-3 (SEQ ID NO: 3), SSX-4 (SEQ ID NO: 4), SSX-5 (SEQ ID NO: 5), SSX - 9 (SEQ ID NO: 6) y SSX-10 (SEQ ID NO: 7). El TCR puede comprender secuencias de aminoácidos concretas como se describe en el presente documento. Por ejemplo, el TCR de la invención puede comprender la secuencia de aminoácidos de una cualquiera o más de las SEQ ID NO: 13-18, SEQ ID NO: 19 y 20, SEQ ID NO: 23 y 24 o SEQ ID NO: 25 y 26.

La invención proporciona además polipéptidos y proteínas relacionados, así como ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células hospedadoras y poblaciones de células asociados. Además la invención proporciona anticuerpos o una porción de unión a antígeno de los mismos, y composiciones farmacéuticas relacionadas con los TCR de la invención.

La invención proporciona además métodos para detectar la presencia de cáncer en un hospedador y el TCR, polipéptido, proteína, ácido nucleico, vector de expresión recombinante, célula hospedadora, población de células, anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en un método para tratar o prevenir el cáncer en un hospedador. El método de la invención para detectar la presencia de cáncer en un hospedador comprende (i) poner en contacto una muestra que comprende células del cáncer con cualquiera de los TCR, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células hospedadoras, poblaciones de células hospedadoras, o anticuerpos, o porciones de unión a antígeno de los mismos, de la invención, que se describen en el presente documento, de manera que formen un complejo, y (ii) detectar el complejo, donde la detección del complejo es un indicativo de la presencia de cáncer en el hospedador.

La invención proporciona el TCR, polipéptido, proteína, ácido nucleico, vector de expresión recombinante, célula hospedadora, población de células, anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en un método de tratamiento o prevención del cáncer en un hospedador, donde cualquiera de los TCR, polipéptidos, o proteínas de acuerdo con la invención, cualquier ácido nucleico o vector de expresión recombinante que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica cualquiera de los TCR, polipéptidos, proteínas de acuerdo con la invención, o cualquier célula hospedadora o población de células hospedadoras que comprenden un vector recombinante que codifica cualquiera de los TCR, polipéptidos, o proteínas de acuerdo con la invención, pueden administrarse al hospedador en una cantidad eficaz para tratar o prevenir el cáncer en el hospedador.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A es un diagrama de barras que muestra los niveles de interferón- γ (IFN- γ) que se midieron después de que los leucocitos de sangre periférica (PBL) transducidos con SSX-2 TCR se cultivaran conjuntamente con células T2 de un donante humano, donde las células T2 se pulsaron con concentraciones variables del péptido SSX-2: 41-49 (KASEKIFYV) (SEQ ID NO: 2).

La Figura 1B es un diagrama de barras que muestra los niveles de IFN- γ que se midieron, como en la Figura 1A, con la excepción de que las células T2 eran de un donante humano diferente.

La Figura 2 es un diagrama de barras que muestra los niveles de IFN- γ que se midieron cuando los PBL

transducidos con SSX-2 TCR se cultivaron conjuntamente con células 293-A2 y COS7-A2 que expresan el gen SSX-2 y células T2 pulsadas con el péptido SSX-2: 41-49.

5 La Figura 3 es un diagrama de barras que muestra los niveles de IFN- γ resultantes que se midieron cuando los PBL transducidos con SSX-2 TCR (barras sombreadas) o los PBL no transducidos (UT) (barras sin sombrear) se cultivaron conjuntamente con varias líneas de células tumorales.

10 La Figura 4A es un diagrama de barras que muestra los niveles de IFN- γ después de que los PBL de un donante humano, que se transdujeron con un SSX-2 TCR (barras sombreadas) o que no se transdujeron (UT) (barras sin sombrear), se cultivaran conjuntamente con varias células tumorales.

La Figura 4B es un diagrama de barras que muestra niveles de IFN- γ , como en la Figura 4A, con la excepción de que los PBL eran de un donante humano diferente.

15 La Figura 5 es un diagrama lineal que muestra los resultados de los ensayos de cocultivo que se realizaron con los PBL transducidos con SSX-2 TCR y células T2 que se pulsaron con péptidos. Los péptidos utilizados para la pulsación fueron: SSX-1 (KYSEKISYV, SEQ ID NO: 32) (- \blacklozenge -); SSX-2 (KASEKIFYV, SEQ ID NO: 2) (\blacksquare); SSX-3 (KVSEKIVYV, SEQ ID NO: 8) (\blacktriangle); SSX-4 (KSSEKIVYV, SEQ ID NO: 9) (X); SSX-5 (KASEKIIYV, SEQ ID NO: 10) (*); SSX-6 (KFSEKISCV, SEQ ID NO: 33) (\bullet); SSX-7 (KSLEKISYV, SEQ ID NO: 34) (I); SSX-8 KYSEKISYV, SEQ ID NO: 32) (-); SSX-9 (KSSEKIIYV, SEQ ID NO: 11) (-); y SSX-10 (KASEKILYV, SEQ ID NO: 12) (- \blacklozenge -).

20

Las Figuras 6A y 6B son diagramas de barras que muestran la proliferación (en términos de recuentos de incorporación de [3 H]-timidina por minuto (CPM)) de los PBL de un donante 1 (A) o donante 2 (B) que no se transdujeron (UT) o se transdujeron con SSX-2 TCR ("SSX-WT"), SSX-2 TCR con codones optimizados ("SSX-CO op") o una quimera humano-ratón SSX-2 TCR con codones optimizados ("SSX-MCR").

25

Las figuras 7A-D son diagramas que muestran el porcentaje de lisis de 938 mel (HLA-A2-/SSX-2+) (A), COS-A2 (B), 938-A2 mel (C), COS-A2-SSX-2 (D) cuando se cultivaron conjuntamente con PBL que no se transdujeron (I) o se transdujeron con SSX-2 TCR (\blacksquare), SSX-2 TCR con codones optimizados (\blacktriangle), o una quimera de humano-ratón con codones optimizados SSX-2 TCR (X) a las relaciones indicadas entre efector y diana (E:T).

30

Las Figuras 8A-D son diagramas lineales que muestran el porcentaje de lisis de 624 mel (A), 1300 mel (B), SK mel 37 (C) u 888 mel (D) cuando se cultivaron conjuntamente con PBL que no se transdujeron (I) o se transdujeron con SSX-2 TCR (\bullet), SSX-2 TCR (A) con codones optimizados, o una quimera de humano-ratón SSX-2 TCR (X) con codones optimizados a las relaciones indicadas entre efector y diana (E:T).

35

Las Figuras 9A-9E son diagramas de barras que muestran la proliferación (en términos de recuentos de incorporación de [3 H]-timidina por minuto (CPM)) de PBL que no se transdujeron o que se transdujeron con SSX-2 TCR ("SSX-TCR-WT"), SSX-2 TCR con codones optimizados ("PBL-SSX-TCR-con codones optimizados"), o una quimera de ratón-humano SSX-2 TCR con codones optimizados ("PBL-SSX-2-TCR región constante de ratón").

40

La Figura 10 es un diagrama de barras que muestra los niveles de IFN- γ medidos después de que los PBL transducidos con SSX-2 TCR ("SSX2-WT") (barras grises), SSX-2 TCR con codones optimizados "SSX2-Co Op") (barras sin sombrear), o una quimera de humano-ratón SSX-2 TCR con codones optimizados "SSX2-MCR") (barras negras) se cultivaran conjuntamente con células T2 de un donante humano, donde las células T2 se pulsaron con concentraciones variables del péptido SSX-2: 41-49.

45

La Figura 11 es un diagrama de barras que muestra los niveles de IFN- γ después de los PBL de un donante humano, que se transdujeron con un SSX-2 TCR (barras sin sombrear) o que no se transdujeron (UT) (barras sombreadas), se cultivaran conjuntamente con varias células de melanoma primario.

50

La Figura 12 es un diagrama de barras que muestra los niveles de IFN- γ después de que los PBL de un donante humano que se transdujeron con un SSX-2 TCR se cultivaran conjuntamente con células mel 1300 en ausencia (barras grises) o en presencia (0,1 pM (barras sin sombrear)) o 1,0 μ M (barras negras)) del agente desmetilante, 5-aza-2'-desoxicitidina (DAC). NM es un medio normal sin control por medicamentos.

55

Descripción detallada de la invención

60 La invención proporciona un receptor de células T (TCR) aislado o purificado que comprende las secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 13-18 y que tiene especificidad antigénica por el punto de ruptura X del sarcoma sinovial (SSX)-2 (SEQ ID NO: 1), donde el TCR también reconoce a SSX-3 (SEQ ID NO: 3), SSX-4 (SEQ ID NO: 4), SSX-5 (SEQ ID NO: 5), SSX-9 (SEQ ID NO: 6) y SSX-10 (SEQ ID NO: 7). El punto de ruptura X del sarcoma sinovial (SSX) -2 también se conoce como HOM-MEL-40. SSX-2 es un miembro de la familia SSX de diez proteínas nucleares altamente homólogas que también incluye a SSX-1, SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-6, SSX-7, SSX-8, SSX-9 y SSX-10. Las proteínas SSX son antígenos de cáncer de testículo (CTA), que se expresan solo en células tumorales y células germinales de testículo que no expresan MHC. SSX-2 se expresa en una variedad de cánceres

65

humanos que incluyen, pero no se limitan a, melanomas, cánceres de cabeza, cánceres de cuello, linfomas, mieloma múltiple, cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcomas, carcinomas de colon y hepatocelular. La proteína SSX-2 puede comprender, consistir o consistir esencialmente en, SEQ ID NO: 1.

5 La frase "especificidad antigénica" como se usa en el presente documento significa que el TCR puede unirse de forma específica y reconocer de forma inmunológica al SSX-2 con alta afinidad. Por ejemplo, se puede considerar que un TCR tiene una "especificidad antigénica" para el SSX-2 si las células T que expresan el TCR secretan al menos aproximadamente 200 pg/ml o más (por ejemplo, 200 pg/ml o más, 300 pg/ml o más, 400 pg/ml o más, 500
10 pg/ml o más, 600 pg/ml o más, 700 pg/ml o más) de IFN- γ al cultivarse conjuntamente con una baja concentración de SSX-2 limitado por HLA-A2 (por ejemplo, aproximadamente 0,01 ng/ml a aproximadamente 1 ng/ml, 0,01 ng/ml, 0,1 ng/ml, o 1 ng/ml). Los TCR de la invención también pueden secretar IFN- γ al cultivarse conjuntamente con concentraciones más altas de SSX-2.

15 Una realización de la presente invención incluye un receptor de células T (TCR) aislado o purificado que comprende las secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 13-18 y que tienen reactividad antigénica con respecto al punto de ruptura X del sarcoma sinovial (SSX)-2 o SSX-2 (SEQ ID NO: 1) y uno o más de un SSX-3 (SEQ ID NO: 3), SSX-4 (SEQ ID NO: 4), SSX-5 (SEQ ID NO: 5), SSX-9 (SEQ ID NO: 6) y SSX-10 (SEQ ID NO: 7).

20 El TCR puede tener especificidad antigénica por cualquier proteína, polipéptido o péptido SSX-2. En una realización de la invención, el TCR tiene especificidad antigénica por una proteína SSX-2 que comprende, que consiste en, o consiste esencialmente en, la SEQ ID NO: 1. En una realización preferente de la invención, el TCR tiene especificidad antigénica por un péptido SSX-2 que comprende, que consiste en, o consiste esencialmente en, KASEKIFYV (SEQ ID NO: 2).

25 Si bien los TCR de la invención tienen especificidad antigénica por SSX-2, los TCR de la invención, también pueden reconocer uno o más de un SSX-3 (SEQ ID NO: 3), SSX-4 (SEQ ID NO: 4), SSX-5 (SEQ ID NO: 5), SSX-9 (SEQ ID NO: 6) y SSX-10 (SEQ ID NO: 7). Es decir, los TCR de la invención pueden unirse y reconocer de forma inmunológica a uno cualquiera o más de un SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10, pero con una afinidad menor que la que se observó para la unión a SSX-2, de modo que la unión del TCR a una de estas proteínas provoca una
30 respuesta inmunitaria a una concentración más alta de cualquiera de estas proteínas que la que es necesaria para provocar una respuesta inmunitaria con SSX-2. Por ejemplo, se puede considerar que el TCR de la invención reconoce una cualquiera o más de SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10 con baja afinidad si las células T que expresan el TCR no secretan al menos aproximadamente 200 pg/ml (por ejemplo, secretan menos de 200 pg/ml, menos de 100 pg/ml) de IFN- γ al cultivarse conjuntamente con una concentración baja de uno cualquiera o más de
35 SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10 (por ejemplo, aproximadamente 0,01 ng/ml a aproximadamente 1 ng/ml, 0,01 ng/ml, 0,1 ng/ml o 1 ng/ml) pero secretan al menos aproximadamente 200 pg/ml o más (por ejemplo, 200 pg/ml o más, 300 pg/ml o más, 400 pg/ml o más, 500 pg/ml o más, 600 pg/ml o más, 700 pg/ml o más) al cultivarse conjuntamente con una mayor concentración de uno cualquiera o más de SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10 (por ejemplo, aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml, 10 ng/ml, 50 ng/ml o 100 ng/ml).

40 El TCR puede reconocer una proteína, polipéptido o péptido SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y/o SSX-10. En una realización de la invención, el TCR reconoce una proteína que comprende, que consiste en, o que consiste esencialmente en, SEQ ID NO: 3 (SSX-3), SEQ ID NO: 4 (SSX-4), SEQ ID NO: 5 (SSX-5), SEQ ID NO: 6 (SSX-9), y/o SEQ ID NO: 7 (SSX-10). En una realización preferente de la invención, el TCR reconoce un péptido que
45 comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, el péptido SSX-3 KVSEKIVYV (SEQ ID NO: 8), péptido SSX-4 KSSEKIIYV (SEQ ID NO: 9), péptido SSX-5 KASEKIIYV (SEQ ID NO: 10), péptido SSX-9 KSSEKIIYV (SEQ ID NO: 11) y/o péptido SSX-10 KASEKILYV (SEQ ID NO: 12).

50 Los TCR de la invención son capaces de reconocer a SSX-2, SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y/o SSX-10 (en adelante, "antígenos de cáncer SSX") de una manera dependiente de HLA-A2. Por "modo HLA-A2-dependiente" como se usa en el presente documento, se entiende que el TCR provoca una respuesta inmunitaria al unirse a un antígeno de cáncer SSX dentro del contexto de una molécula de HLA-A2.

55 Además, sin estar vinculados a ninguna teoría concreta, los TCR de la invención son capaces de reconocer un antígeno de cáncer SSX de una manera independiente de CD8 y/o CD4. Por "manera independiente de CD8 y / o CD4" se entiende que los TCR de la invención, pueden provocar una respuesta inmunitaria al unirse a un antígeno de cáncer SSX, en ausencia de una molécula CD8 o CD4, o de ambas moléculas CD8 y CD4, que se expresan en la célula que expresa el TCR de la invención o en ausencia de una molécula funcional de CD8 o CD4, o ambas. A diferencia de los TCR tradicionales, los TCR de la invención no tienen una preferencia por CD8 o CD4 y pueden
60 funcionar en el contexto de una molécula de CD8 o de CD4.

Los TCR de la invención proporcionan muchas ventajas, incluso cuando se usan para la transferencia de células adoptivas. Por ejemplo, sin estar vinculado a una teoría concreta, se cree que debido a que SSX-2, SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9, y/o SSX-10 se expresan en células de múltiples tipos de cáncer, los TCR de la invención
65 proporcionan de forma ventajosa la capacidad de destruir células de múltiples tipos de cáncer y, por consiguiente, tratar o prevenir múltiples tipos de cáncer. De forma adicional, sin estar vinculado a una teoría concreta, se cree que

debido a que las proteínas SSX son antígenos de cáncer de testículo que se expresan solo en células tumorales y células germinales de testículo que no expresan MHC, los TCR de la invención abordan de forma ventajosa la destrucción de células cancerosas mientras minimizan o eliminan la destrucción de células normales, no cancerosas, por ende reduciendo, por ejemplo, minimizando o eliminando, la toxicidad. Asimismo, si bien los TCR de la invención tienen especificidad antigénica por SSX-2, los TCR de la invención también reconocen favorablemente uno o más de SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10. Sin estar vinculado a una teoría concreta, se cree que la capacidad de reconocer múltiples antígenos de cáncer aumenta de forma favorable el número de células cancerosas que pueden ser destruidas por los TCR de la invención. Además, si un antígeno SSX se muta, los TCR de la invención pueden ser aún viables ya que reconocen más de un solo antígeno.

La presente solicitud divulga un TCR que comprende dos polipéptidos (es decir, cadenas polipeptídicas), tales como una cadena α de un TCR, una cadena β de un TCR, una cadena γ de un TCR, una cadena δ de un TCR, o una combinación de las mismas. Tales cadenas polipeptídicas de los TCR se conocen en la técnica. Los polipéptidos de los TCR de la invención comprenden secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 13-18, donde el TCR tiene especificidad antigénica por SSX-2 y también reconoce a SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10.

De acuerdo con la invención el TCR comprende secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 13-18. Por lo tanto, el TCR comprende dos cadenas polipeptídicas de acuerdo con la invención, comprendiendo cada una de una región variable que comprende una región determinante de complementariedad (CDR) 1, una CDR2 y una CDR3 de un TCR. La primera cadena polipeptídica comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 (CDR1 de la cadena α), una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14 (CDR2 de la cadena α) y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15 (CDR3 de la cadena α), y la segunda cadena polipeptídica comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16 (CDR1 de la cadena β), una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17 (CDR2 de la cadena β), y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18 (CDR3 de la cadena β). A este respecto, el TCR de la invención puede comprender las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en una o más de las SEQ ID NO: 13-15, 16-18 y 13-18. De acuerdo con la invención el TCR comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 13-18.

De forma adicional, el TCR puede comprender una secuencia de aminoácidos de una región variable de un TCR que comprende las CDR expuestas anteriormente. A este respecto, el TCR puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 (la región variable de una cadena α) o 20 (la región variable de una cadena β), ambas SEQ ID NO: 19 y 20, la SEQ ID NO: 35 (una porción de la región variable de una cadena α) o 36 (una porción de la región variable de una cadena β), o ambas SEQ ID NO: 35 y 36. Preferentemente, el TCR de la invención comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 19 y 20.

De forma adicional, el TCR puede comprender una cadena α de un TCR y una cadena β de un TCR. Cada cadena α y cadena β del TCR de la invención puede comprender independientemente cualquier secuencia de aminoácidos. Preferentemente, la cadena α comprende la región variable de una cadena α como se expuso anteriormente. A este respecto, el TCR de la invención puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. Un TCR de la invención de este tipo puede emparejarse con cualquier cadena β de un TCR. Preferentemente, la cadena β del TCR de la invención comprende la región variable de una cadena de β como se expuso anteriormente. A este respecto, el TCR de la invención puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. El TCR de la invención, por lo tanto, puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 o 24, o ambas SEQ ID NO: 23 y 24. Preferentemente, el TCR de la invención comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 23 y 24.

En una realización de la invención, el TCR puede comprender un TCR quimérico humano/ratón. A este respecto, el TCR puede comprender una región constante de ratón que comprende la SEQ ID NO: 21 (región constante de ratón de una cadena α), SEQ ID NO: 22 (región constante de ratón de cadena β), o ambas SEQ ID NO: 21 y 22. Preferentemente, el TCR comprende ambas SEQ ID NO: 21 y 22.

De forma adicional, el TCR quimérico humano/ratón de la invención puede comprender cualquiera de las CDR expuestas anteriormente. A este respecto, el TCR quimérico humano/ratón de la invención puede comprender las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 13-15, 16-18 y 13-18. El TCR quimérico humano/ratón comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 13-18.

De forma adicional, el TCR quimérico humano/ratón puede comprender cualquiera de las regiones variables expuestas anteriormente. A este respecto, el TCR quimérico humano/ratón de la invención puede comprender la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19 (la región variable de una cadena α) o 20 (la región variable de una cadena β), ambas SEQ ID NO: 19 y 20, la SEQ ID NO: 35 (una porción de la región variable de una cadena α) o 36 (una porción de la región variable de una cadena β), o ambas SEQ ID NO: 35 y 36. Preferentemente, el TCR de la invención comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 19 y 20.

De forma adicional, el TCR quimérico humano/ratón puede comprender una cadena α de un TCR y una cadena β de

un TCR. Cada cadena α y cadena β del TCR quimérico humano/ratón de la invención puede comprender independientemente cualquier secuencia de aminoácidos. Preferentemente, la cadena α comprende la región variable de una cadena α como se expuso anteriormente. A este respecto, el TCR quimérico humano/ratón de la invención puede comprender la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25. Un TCR quimérico humano/ratón de la invención de este tipo puede emparejarse con cualquier cadena β de un TCR. La cadena β del TCR quimérico humano/ratón de la invención comprende preferentemente la región variable de una cadena β como se expuso anteriormente. A este respecto, el TCR quimérico humano/ratón de la invención puede comprender la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 26. El TCR quimérico humano/ratón de la invención, por lo tanto, puede comprender la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 o 26, o ambas SEQ ID NO: 25 y 26. Preferentemente, el TCR de la invención comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 25 y 26.

La invención también proporciona un polipéptido aislado o purificado que comprende una porción funcional de cualquiera de los TCR de acuerdo con la invención. La expresión "polipéptido", como se usa en el presente documento, incluye oligopéptidos y se refiere a una sola cadena de aminoácidos unida por uno o más enlaces peptídicos.

Con respecto a los polipéptidos de la invención, la porción funcional puede ser cualquier porción que comprenda aminoácidos contiguos del TCR del que forman parte, siempre que la porción funcional se una específicamente a SSX-2 y/o reconozca uno cualquiera o más de un SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10. La expresión "porción funcional" cuando se usa en referencia a un TCR se refiere a cualquier parte o fragmento del TCR de la invención, conservando dicha parte o fragmento la actividad biológica del TCR del que forma parte (el TCR parental). Las porciones funcionales abarcan, por ejemplo, aquellas partes de un TCR que conservan la capacidad de unirse de forma específica al SSX-2 y/o reconocer uno o más de un SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10 (por ejemplo, de una manera dependiente de HLA-A2), o detectar, tratar o prevenir el cáncer, en una medida similar, en la misma medida o, en mayor medida que el TCR parental. En referencia al TCR parental, la porción funcional puede comprender, por ejemplo, aproximadamente el 10%, 25%, 30%, 50%, 68%, 80%, 90%, 95%, o más, del TCR parental.

La porción funcional puede comprender aminoácidos adicionales en el extremo amino o carboxilo de la porción, o en ambos extremos, sin que dichos aminoácidos adicionales se encuentren en la secuencia de aminoácidos del TCR parental. De forma deseable, los aminoácidos adicionales no interfieren con la función biológica de la porción funcional, por ejemplo, unirse de forma específica a SSX-2; reconocer uno o más de un SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10; tener la capacidad de detectar, tratar o prevenir el cáncer, etc. De forma más deseable, los aminoácidos adicionales mejoran la actividad biológica, en comparación con la actividad biológica del TCR parental.

El polipéptido puede comprender una porción funcional de una o ambas cadenas α y β de los TCR de la invención, tal como una porción funcional que comprende una o más de las CDR1, CDR2 y CDR3 de la(s) región (regiones) variable(s) de la cadena α y/o cadena β de un TCR de la invención. A este respecto, el polipéptido puede comprender una porción funcional que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 (CDR1 de la cadena α), 14 (CDR2 de la cadena α), 15 (CDR3 de la cadena α), 16 (CDR1 de la cadena β), 17 (CDR2 de la cadena β), 18 (CDR3 de la cadena β), o una combinación de las mismas. El polipéptido de la invención, comprende preferentemente una porción funcional que comprende las SEQ ID NO: 13-15, 16-18, o todas las SEQ ID NO: 13-18. De acuerdo con la invención el polipéptido comprende una porción funcional que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 13-18.

De forma adicional, el polipéptido de la invención puede comprender, por ejemplo, la región variable del TCR de la invención que comprende una combinación de las regiones CDR expuestas anteriormente. A este respecto, el polipéptido puede comprender la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19 (la región variable de una cadena α), 20 (la región variable de una cadena β), ambas SEQ ID NO: 19 y 20, la SEQ ID NO: 35 (una porción de la región variable de una cadena α) o 36 (una porción de la región variable de la cadena β), o ambas SEQ ID NO: 35 y 36. Preferentemente, el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, o las secuencias de aminoácidos de ambas SEQ ID NO: 19 y 20.

De forma más específica, la invención proporciona una proteína aislada o purificada que comprende: (a) una primera cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 19 y una segunda cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 20; (b) una primera cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 23 y una segunda cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 24; o (c) una primera cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 25 y una segunda cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 26.

De forma alternativa o adicional, el polipéptido de la invención puede comprender la longitud total de una cadena α o β de uno de los TCR de acuerdo con la invención. A este respecto, el polipéptido de la invención puede comprender una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 23, 24, 25, o 26. De forma alternativa, el polipéptido de la invención puede comprender las cadenas α y β de los TCR de acuerdo con la invención. El polipéptido de la invención puede comprender las secuencias de aminoácidos de ambas SEQ ID NO: 23 y 24 o las secuencias de ambas SEQ ID NO: 25 y 26.

Además, se divulga una proteína aislada o purificada que comprende al menos uno de los polipéptidos que se describen en el presente documento. Por "proteína" se entiende una molécula que comprende una o más cadenas polipeptídicas.

5 La proteína de la invención puede comprender una primera cadena polipeptídica que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19 o 35 y una segunda cadena polipeptídica que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20 o 36. La proteína de la invención puede, por ejemplo, comprender una primera cadena polipeptídica que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23 o 25 y una segunda cadena polipeptídica que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24 o 26. En este caso, la proteína de la
10 invención puede ser un TCR. De forma alternativa, si, por ejemplo, la proteína comprende una sola cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 23 o 25 y la SEQ ID NO: 24 o 26, o si la primera y/o la segunda cadena(s) polipeptídica(s) de la proteína además comprende o comprenden además otras secuencias de aminoácidos, por ejemplo, una secuencia de aminoácidos que codifica una inmunoglobulina o una porción de la misma, entonces la proteína de la invención puede ser una proteína de fusión. A este respecto, la invención también
15 proporciona una proteína de fusión que comprende al menos uno de los polipéptidos de la invención que se describen en el presente documento junto con al menos otro polipéptido. El otro polipéptido puede existir como un polipéptido separado de la proteína de fusión, o puede existir como un polipéptido, que se exprese en marco (en tándem) con uno de los polipéptidos de la invención descritos en el presente documento. El otro polipéptido puede codificar cualquier molécula peptídica o proteica, o una porción de la misma, que incluye, pero no se limita a una
20 inmunoglobulina, CD3, CD4, CD8, una molécula de MHC, una molécula de CD1, por ejemplo, CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, etc.

La proteína de fusión puede comprender una o más copias del polipéptido de la invención y/o una o más copias del otro polipéptido. Por ejemplo, la proteína de fusión puede comprender 1, 2, 3, 4, 5 o más copias del polipéptido de la
25 invención y/o del otro polipéptido. En la técnica se conocen métodos adecuados para hacer proteínas de fusión, e incluyen, por ejemplo, métodos recombinantes. Véase, por ejemplo, Choi et al., *Mol. Biotechnol.* 31: 193-202 (2005).

En algunas divulgaciones, los TCR, polipéptidos y proteínas de la invención pueden expresarse como una proteína única que comprende un péptido de unión que une la cadena α y la cadena β . A este respecto, los TCR, polipéptidos
30 y proteínas de la invención pueden comprender un péptido de unión adicional comprendiendo dicho péptido una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 37. En una realización de la invención, el péptido de unión puede codificarse por una secuencia de nucleótidos que comprende la SEQ ID NO: 38. El péptido de unión puede facilitar de forma ventajosa la expresión de un TCR recombinante, polipéptido y/o proteína en una célula hospedadora. El péptido de unión puede escindirse tras la expresión del constructo que incluye el péptido de unión
35 en una célula hospedadora, dando como resultado cadenas α y β separadas.

La proteína de la invención puede ser un anticuerpo recombinante que comprenda al menos uno de los polipéptidos de la invención descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "anticuerpo recombinante" se refiere a una proteína recombinante (por ejemplo, modificada mediante ingeniería genética) que
40 comprende al menos uno de los polipéptidos de la invención y una cadena polipeptídica de un anticuerpo, o una porción de la misma. El polipéptido de un anticuerpo, o una porción del mismo, puede ser una cadena pesada, una cadena ligera, una región variable o constante de una cadena pesada o ligera, un fragmento variable de cadena única (scFv), o un fragmento Fc, Fab o F(ab)₂' de un anticuerpo, etc. La cadena polipeptídica de un anticuerpo, o una porción de la misma, puede existir como un polipéptido separado del anticuerpo recombinante. La cadena
45 polipeptídica de un anticuerpo, o porción del mismo, puede existir de forma alternativa como un polipéptido, que se expresa en marco (en tándem) con el polipéptido de la invención. El polipéptido de un anticuerpo, o una porción del mismo, puede ser un polipéptido de cualquier anticuerpo o de cualquier fragmento de anticuerpo, que incluya cualquiera de los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos que se describen en el presente documento.

50 En el ámbito de la invención se incluyen variantes funcionales de los TCR, polipéptidos y proteínas de la invención descritos en el presente documento. La expresión "variante funcional", como se usa en el presente documento, se refiere a un TCR, polipéptido o proteína que tiene una identidad o similitud de secuencia sustancial o significativa con un TCR, polipéptido o proteína primaria, reteniendo dicha variante funcional la actividad biológica del TCR, polipéptido o proteína de la que es una variante. Las variantes funcionales abarcan, por ejemplo, aquellas variantes
55 del TCR, polipéptido o proteína descritas en el presente documento (el TCR, polipéptido o proteína parental) que conservan la capacidad de unirse de forma específica a SSX-2 para el cual el TCR parental tiene especificidad antigénica o al cual el polipéptido o proteína parental se une de forma específica, en un grado similar, en el mismo grado, o en un grado mayor, que el TCR parental, polipéptido, o proteína. Las variantes funcionales también pueden abarcar de forma alternativa o de forma adicional, por ejemplo, aquellas variantes del TCR, polipéptido o proteína
60 descritas en el presente documento (el TCR, polipéptido o proteína parental) que conservan la capacidad de reconocer uno cualquiera o más de un SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10, las cuales el polipéptido o proteína primaria reconoce, en un grado similar, en el mismo grado, o en mayor grado, que el TCR, el polipéptido o la proteína parentales. En referencia al TCR, polipéptido o proteína parental, la variante funcional puede ser, por ejemplo, al menos aproximadamente 30%, 50%, 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más idéntico en la
65 secuencia de aminoácidos en comparación con el TCR, polipéptido o proteína parental.

La variante funcional puede comprender, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos del TCR, polipéptido o proteína parental con al menos una sustitución conservativa de aminoácidos. Las sustituciones conservativas de aminoácidos se conocen en la técnica e incluyen sustituciones de aminoácidos en las que un aminoácido que tiene ciertas propiedades físicas y/o químicas se intercambia por otro aminoácido que tiene las mismas propiedades químicas o físicas. Por ejemplo, la sustitución de aminoácidos conservativa puede ser de un aminoácido ácido que se sustituye por otro aminoácido ácido (por ejemplo, Asp o Glu), de un aminoácido con una cadena lateral no polar que se sustituye por otro aminoácido con una cadena lateral no polar (por ejemplo, Ala, Gly, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, Val, etc.), un aminoácido básico que se sustituye por otro aminoácido básico (Lys, Arg, etc.), un aminoácido con una cadena lateral polar que se sustituye por otro aminoácido con una cadena lateral polar (Asn, Cys, Gln, Ser, Thr, Tyr, etc.), etc.

De forma alternativa o de forma adicional, las variantes funcionales pueden comprender la secuencia de aminoácidos del TCR, polipéptido o proteína parental con al menos una sustitución de aminoácido no conservativa. En este caso, se prefiere que la sustitución de aminoácidos no conservativa no interfiera o inhiba la actividad biológica de la variante funcional. Preferentemente, la sustitución de aminoácidos no conservativa aumenta la actividad biológica de la variante funcional, de modo que la actividad biológica de la variante funcional aumenta en comparación con el TCR, polipéptido o proteína parental.

El TCR, polipéptido o proteína puede consistir fundamentalmente en la secuencia o secuencias de aminoácidos específicas que se describen en el presente documento, de modo que otros componentes de la variante funcional, por ejemplo, otros aminoácidos, no cambien materialmente la actividad biológica de la variante funcional. A este respecto, por ejemplo, se divulga que el TCR, polipéptido o proteína consisten fundamentalmente en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23, 24, 25 o 26. El TCR, polipéptido o proteína de acuerdo con la invención puede consistir fundamentalmente en ambas SEQ ID NO: 23 y 24, o ambas SEQ ID NO: 25 y 26. También se divulga por ejemplo, que los TCR, polipéptidos o proteínas consisten fundamentalmente en la(s) secuencia(s) de aminoácidos de las SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 35 o 36. El TCR, polipéptido o proteína de acuerdo con la invención puede consistir fundamentalmente en ambas SEQ ID NO: 19 y 20, ambas SEQ ID NO: 21 y 22, o ambas SEQ ID NO: 35 y 36. Asimismo, los TCR, polipéptidos o proteínas de la invención pueden consistir fundamentalmente en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 (CDR1 de cadena α), 14 (CDR2 de cadena α), 15 (CDR3 de cadena α), 16 (CDR1 de la cadena β), 17 (CDR2 de la cadena β) y 18 (CDR3 de la cadena β).

Los TCR, polipéptidos y proteínas de la invención (que incluyen porciones funcionales y variantes funcionales) pueden ser de cualquier longitud, es decir, pueden comprender cualquier número de aminoácidos, siempre que los TCR, polipéptidos o proteínas (o porciones funcionales o variantes funcionales de los mismos) conserven su actividad biológica, por ejemplo, la capacidad de unirse específicamente a SSX-2; reconocer cualquier o más de SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10; detectar el cáncer en un hospedador; o tratar o prevenir el cáncer en un hospedador, etc. Por ejemplo, el polipéptido puede tener una longitud de 50 a 5000 aminoácidos, tal como 50, 70, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 o más aminoácidos de longitud. En este sentido, los polipéptidos de la invención también incluyen oligopéptidos.

Los TCR, polipéptidos y proteínas de la invención (incluyendo las porciones funcionales y las variantes funcionales) pueden comprender aminoácidos sintéticos en lugar de uno o más aminoácidos producidos de forma natural. Dichos aminoácidos sintéticos se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, ácido aminociclohexano carboxílico, norleucina, ácido α -amino n-decanoico, homoserina, S-acetilaminometil-cisteína, trans-3- y trans-4-hidroxiprolina, 4-aminofenilalanina, 4-nitrofenilalanina, 4-chlorofenilalanina, 4-carboxifenilalanina, β -fenilserina β -hidroxifenilalanina, fenilglicina, α -naftilalanina ciclohexilalanina, ciclohexilglicina, ácido indolino-2-carboxílico, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-3-carboxílico, ácido aminomalónico, monoamida de ácido aminomalónico, N'-bencil-N'-metil-lisina, N', N'-dibencil-lisina, 6-hidroxilisina, ornitina, ácido carboxílico α -aminociclopentano, ácido carboxílico α -aminociclohexano, ácido carboxílico α -aminocicloheptano, ácido carboxílico α -(2-amino-2-norbornano), ácido α,γ -diaminobutírico, ácido α,β -diaminopropiónico, homofenilalanina, y α -*terc*-butilglicina.

Los TCR, polipéptidos y proteínas de la invención (incluidas las porciones funcionales y las variantes funcionales) pueden glicosilarse, amidarse, carboxilarse, fosforilarse, esterificarse, N-acilarse, ciclarse mediante, por ejemplo, un puente disulfuro, o convertirse en una sal de adición de ácidos y/o de manera opcional, formar un conjugado, o polimerizarse, o formar un dímero.

Cuando los TCR, polipéptidos y proteínas de la invención (incluidas las porciones funcionales y las variantes funcionales) están en forma de sal, dichos polipéptidos están preferentemente, en forma de una sal aceptable a nivel farmacéutico. Las sales de adición de ácidos adecuadas aceptables a nivel farmacéutico incluyen aquellas derivadas de ácidos minerales, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y ácidos orgánicos como el tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, ácidos glucónico, succínico y ácidos arilsulfónicos, por ejemplo, ácido *p*-toluenosulfónico.

El TCR, polipéptido y/o proteína de la invención (incluidas las porciones funcionales y variantes funcionales de los mismos) se pueden obtener por métodos que se conocen en la técnica. Los métodos adecuados de síntesis *de novo* de polipéptidos y proteínas se describen en referencias, tales como Chan et al., Fmoc Solid Phase Peptide

Synthesis, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2005; Peptide and Protein Drug Analysis, ed. Reid, R., Marcel Dekker, Inc., 2000; Epitope Mapping, ed. Westwood et al., Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2000; y en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.449.752. Los polipéptidos y las proteínas también pueden producirse de forma recombinante utilizando los ácidos nucleicos descritos en el presente documento utilizando métodos de recombinación estándar. Véase, por ejemplo, Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY 2001; y Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, NY, 1994. Además, algunos de los TCR, polipéptidos y proteínas de la invención (incluidas las porciones funcionales y variantes funcionales de los mismos) pueden aislarse y/o purificarse a partir de una fuente, como una planta, una bacteria, un insecto, un mamífero, por ejemplo, una rata, un humano, etc. Los métodos de aislamiento y purificación se conocen bien en la técnica. De forma alternativa, los TCR, polipéptidos y/o proteínas que se describen en el presente documento (incluidas las porciones funcionales y sus variantes funcionales) pueden sintetizarse de forma comercial por compañías como Synpep (Dublin, CA), Peptide Technologies Corp. (Gaithersburg, MD) y Multiple Peptide Systems (San Diego, CA). A este respecto, los TCR, polipéptidos y proteínas de la invención pueden ser sintéticos, recombinantes, aislados y/o purificados.

También se divulgan conjugados, por ejemplo, bioconjugados, que comprenden cualquiera de los TCR, polipéptidos o proteínas de la invención (incluidas cualquiera de las porciones funcionales o variantes de los mismos), ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células hospedadoras, poblaciones de células hospedadoras o anticuerpos, o porciones de unión a antígeno de los mismos. Los conjugados, así como los métodos para sintetizar conjugados en general, se conocen en la técnica (Véase, por ejemplo, Hudecz, F., *Methods Mol. Biol.* 298: 209-223 (2005) y Kirin et al., *Inorg Chem.* 44(15): 5405-5415 (2005)).

La invención proporciona además un ácido nucleico aislado o purificado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el TCR, polipéptido o proteína de acuerdo con la invención (incluidas las porciones funcionales y variantes funcionales de los mismos).

"Ácido nucleico", como se usa en el presente documento, incluye "polinucleótido", "oligonucleótido" y "molécula de ácido nucleico", y generalmente significa un polímero de ADN o ARN, que puede ser monocatenario o bicatenario, sintetizado u obtenido (por ejemplo, aislado y/o purificado) a partir de fuentes naturales, que pueden contener nucleótidos naturales, no naturales o modificados, y que pueden contener un enlace entre nucleótidos natural, no natural o modificado, tal como un enlace fosforoamidato o un enlace fosforotioato, en vez del enlace fosfodiéster que se encuentra entre los nucleótidos de un oligonucleótido no modificado. Generalmente se prefiere que el ácido nucleico no contenga ninguna inserción, deleción, inversión y/o sustitución. No obstante, en algunas circunstancias puede aceptarse que el ácido nucleico contenga una o más inserciones, deleciones, inversiones y/o sustituciones, como se discute en el presente documento.

Preferentemente, los ácidos nucleicos de la invención son recombinantes. Como se usa en el presente documento, la expresión "recombinante" se refiere a (i) moléculas que se construyen fuera de las células vivas mediante la unión de segmentos de ácido nucleico naturales o sintéticos a moléculas de ácido nucleico que pueden replicarse en una célula viva, o (ii) moléculas que resultan de la replicación de las descritas anteriormente en (i). Para los fines del presente documento, la replicación puede ser replicación *in vitro* replicación *in vivo*.

Los ácidos nucleicos se pueden construir basándose en la síntesis química y/o reacciones de ligación enzimática utilizando procedimientos que se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Sambrook et al., *supra*. y Ausubel et al., *supra*. Por ejemplo, un ácido nucleico puede sintetizarse de forma química utilizando nucleótidos que se sintetizan de forma natural o nucleótidos que se modifican de diversas maneras diseñados para incrementar la estabilidad biológica de las moléculas o para incrementar la estabilidad física del dúplex que se forma en la hibridación (por ejemplo, derivados del fosforotioato y nucleótidos con sustituciones producidas por acridina). Los ejemplos de nucleótidos modificados que pueden utilizarse para generar los ácidos nucleicos incluyen, pero no se limitan al, 5-fluorouracilo, 5-bromouracilo, 5-clorouracilo, 5-yodouracilo, hipoxantina, xantina, 4-acetilcitosina, 5-(carboxihidroximetil) uracilo, 5-carboximetilaminometil-2-tiouridina, 5-carboximetilaminometiluracilo, dihidrouracilo, beta-D-galactosilqueosina, inosina, N⁶-isopenteniladenina, 1-metilguanina, 1-metilinosina, 2,2-dimetilguanina, 2-metiladenina, 2-metilguanina, 3-metilcitosina, 5-metilcitosina, N⁶-adenina sustituida, 7-metilguanina, 5-metilaminometiluracilo, beta-D-manosilqueosina, 5'-metoxicarboximetiluracilo, 5-metoxiuracilo, 2-metiltio-N⁶-isopenteniladenina, ácido uracil-5-oxiacético (v), wybutoxosina, pseudouracilo, queosina, 2-tiocitosina, 5-metil-2-tiouracilo, 2-tiouracilo, 4-tiouracilo, 5-metiluracilo, éster metílico del ácido uracil-5-oxiacético, 3-(3-amino-3-N-2-carboxipropil) uracilo y 2,6-diaminopurina. Como alternativa, uno o más de los ácidos nucleicos de la invención se pueden comprar en compañías, como Macromolecular Resources (Fort Collins, CO) y Synthegen (Houston, TX).

El ácido nucleico puede comprender cualquier secuencia de nucleótidos que codifique cualquiera de los TCR, polipéptidos o proteínas, o porciones funcionales de acuerdo con la invención o variantes funcionales de los mismos. Por ejemplo, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que comprende, que consiste en, o consiste esencialmente en, la SEQ ID NO: 27 (codifica las cadenas alfa y beta de TCR anti-SSX-2) o la SEQ ID NO: 28 (codifica cadenas alfa y beta químicas humano/ratón de TCR anti-SSX-2). La secuencia de nucleótidos puede comprender de forma alternativa una secuencia de nucleótidos que sea degenerada con respecto a la SEQ ID NO:

27 o 28.

En algunas realizaciones, la secuencia del ácido nucleico puede optimizarse. Sin estar vinculado a una teoría en particular, se cree que la optimización de la secuencia del ácido nucleico aumenta la eficiencia de traducción de los transcritos de ARNm. La optimización de la secuencia de ácido nucleico puede implicar la sustitución de un codón nativo por otro codón que codifica el mismo aminoácido, pero puede traducirse por ARNt que está más fácilmente disponible dentro de una célula, lo que aumenta la eficiencia de traducción. La optimización de la secuencia de ácido nucleico también puede reducir las estructuras de ARNm secundarias que podrían interferir con la traducción, aumentando así la eficiencia de traducción. Por ejemplo, el ácido nucleico que se optimiza puede comprender una secuencia de nucleótidos que comprende, que consiste en, o consiste esencialmente en, la SEQ ID NO: 29 (codifica cadenas alfa y beta de TCR anti-SSX-2) o la SEQ ID NO: 30 (codifica cadenas alfa y cadenas beta quiméricas humano/ratón de TCR anti-SSX-2). La secuencia de nucleótidos puede comprender de forma alternativa una secuencia de nucleótidos que sea degenerada con respecto a la SEQ ID NO: 29 o 30.

La invención también proporciona un ácido nucleico aislado o purificado que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a la secuencia de nucleótidos de cualquiera de los ácidos nucleicos de acuerdo con la presente invención o una secuencia de nucleótidos que se hibrida en condiciones rigurosas a la secuencia de nucleótidos de cualquiera de los ácidos nucleicos de acuerdo con la invención.

La secuencia de nucleótidos que se hibrida en condiciones rigurosas se hibrida preferentemente en condiciones de alta rigurosidad. Por "condiciones de alta rigurosidad" se entiende que la secuencia de nucleótidos se hibrida específicamente con una secuencia diana (la secuencia de nucleótidos de cualquiera de los ácidos nucleicos descritos en el presente documento) en una cantidad que es detectable de forma más intensa que en la hibridación no específica. Las condiciones de alta rigurosidad incluyen condiciones que distinguirían un polinucleótido con una secuencia complementaria exacta, o uno que contenga solo algunos desapareamientos dispersos de una secuencia aleatoria que resulta que tenía algunas regiones pequeñas (por ejemplo, 3-10 bases) que coincidirían con la secuencia de nucleótidos. Estas pequeñas regiones de complementariedad se funden más fácilmente que un complemento de longitud completa de 14-17 o más bases, y la hibridación de alta rigurosidad las hace fácilmente distinguibles. Las condiciones de rigurosidad relativamente altas incluirían, por ejemplo, condiciones de baja sal y/o alta temperatura, tales como las que proporcionan una concentración aproximadamente 0,02-0,1 M de NaCl o el equivalente, a temperaturas de aproximadamente 50-70 °C. Estas condiciones de alta rigurosidad toleran pocos, o ningún, desapareamiento entre la secuencia de nucleótidos y la plantilla o cadena diana, y son particularmente adecuadas para detectar la expresión de cualquiera de los TCR de la invención. En general, se aprecia que las condiciones pueden ser más estrictas si se agregan cantidades crecientes de formamida.

Los ácidos nucleicos de la invención se pueden incorporar en un vector de expresión recombinante. A este respecto, la invención proporciona vectores de expresión recombinantes que comprenden cualquiera de los ácidos nucleicos de la invención. Para los fines del presente documento, la expresión "vector de expresión recombinante" significa un constructo de oligonucleótido o polinucleótido genéticamente modificado que permite la expresión de un ARNm, proteína, polipéptido o péptido por una célula hospedadora, cuando el constructo comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el ARNm, proteína, polipéptido o péptido, y el vector se pone en contacto con la célula en condiciones suficientes para tener el ARNm, proteína, polipéptido o péptido expresado dentro de la célula. Los vectores de la invención no son de origen natural en su conjunto. Sin embargo, partes de los vectores pueden ser de origen natural. Los vectores de expresión recombinantes de la invención pueden comprender cualquier tipo de nucleótidos, incluyendo, pero sin limitarse a ADN y ARN, que puede ser monocatenario o bicatenario, sintetizado o que se obtiene en parte de una fuente natural, y que contiene nucleótidos naturales, no naturales y modificados. Los vectores de expresión recombinantes pueden comprender enlaces entre nucleótidos de origen natural o de origen no natural, o ambos tipos de enlaces. Preferentemente, los nucleótidos o enlaces entre nucleótidos de origen no natural o modificados no impiden la transcripción o replicación del vector.

El vector de expresión recombinante de la invención puede ser cualquier vector de expresión recombinante adecuado, y puede utilizarse para transformar o transfectar cualquier célula hospedadora adecuada. Los vectores adecuados incluyen aquellos diseñados para la propagación y expansión o para la expresión o ambas cosas, tales como plásmidos y virus. El vector puede seleccionarse del grupo que consiste en la serie pUC (Fermentas Life Sciences), la serie pBluescript (Stratagene, LaJolla, CA), la serie pET (Novagen, Madison, WI), la serie pGEX (Pharmacia Biotech, Uppsala, Suecia) y la serie pEX (Clontech, Palo Alto, CA). También pueden usarse bacteriófagos como vectores, tales como λGT10, λGT11, λZapII (Stratagene), λEMBL4 y λNMI149. Los ejemplos de vectores de expresión de plantas incluyen pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 y pBIN19 (Clontech). Los ejemplos de vectores de expresión animal incluyen pEUK-CI, pMAM y pMAMneo (Clontech). Preferentemente, el vector de expresión recombinante es un vector viral, por ejemplo, un vector retroviral.

Los vectores de expresión recombinantes de la invención se pueden preparar utilizando técnicas de ADN recombinante estándar descritas en, por ejemplo, Sambrook et al., *supra*, y Ausubel et al., *supra*. Las construcciones de vectores de expresión, que son circulares o lineales, se pueden preparar para contener un sistema de replicación funcional en una célula hospedadora procarionta o eucariota. Los sistemas de replicación pueden proceder, por ejemplo de ColEI, plásmido 2 μ, λ, SV40, virus del papiloma bovino y similares.

De forma deseable, el vector de expresión recombinante comprende secuencias reguladoras, tales como codones de iniciación y terminación de la transcripción y traducción, que son específicos para el tipo de célula hospedadora (por ejemplo, bacteria, hongo, planta o animal) en el que se va a introducir el vector, según sea apropiado, y teniendo en cuenta si el vector está basado en ADN o ARN.

5 El vector de expresión recombinante puede incluir uno o más genes marcadores, que permiten la selección de células hospedadoras transformadas o transfectadas. Los genes marcadores incluyen resistencia a biocidas, por ejemplo, resistencia a antibióticos, metales pesados, etc., complementación en un hospedador auxotrófico para proporcionar prototrofia, y similares. Los genes marcadores adecuados para los vectores de expresión de la invención incluyen, por ejemplo, genes de resistencia a neomicina/G418, genes de resistencia a higromicina, genes de resistencia a histidinol, genes de resistencia a tetraciclina y genes de resistencia a ampicilina.

15 El vector de expresión recombinante puede comprender un promotor nativo o no nativo unido de forma operativa a la secuencia de nucleótidos que codifica el TCR, polipéptido o proteína (incluyendo porciones funcionales y las variantes funcionales de los mismos), o a la secuencia de nucleótidos que es complementaria de o que hibrida con la secuencia de nucleótidos que codifica el TCR, polipéptido, o proteína. La selección de promotores, por ejemplo, fuerte, débil, inducible, específico de tejido y específico de desarrollo, está dentro de la habilidad habitual del experto en la materia. De forma similar, la combinación de una secuencia de nucleótidos con un promotor también está dentro de la habilidad del experto en la materia. El promotor puede ser un promotor no viral o un promotor viral, por ejemplo, un promotor de citomegalovirus (CMV), un promotor de SV40, un promotor de RSV, o un promotor encontrado en la repetición terminal larga del virus de células madre murinas.

20 Los vectores de expresión recombinantes de la invención se pueden diseñar tanto para una expresión transitoria como para una expresión estable o para ambas. Asimismo, los vectores de expresión recombinantes se pueden fabricar para la expresión constitutiva o para la expresión inducible. Además, los vectores de expresión recombinantes se pueden fabricar para que incluyan un gen suicida.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "gen suicida" se refiere a un gen que hace que la célula que expresa el gen suicida muera. El gen suicida puede ser un gen que confiere sensibilidad a un agente, por ejemplo, un fármaco, a la célula en la que se expresa el gen, y hace que la célula muera cuando la célula se pone en contacto o se expone al agente. Los genes suicidas se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Suicide Gene Therapy: Methods and Reviews. Springer, Caroline J. (Cancer Research UK Centre for Cancer Therapeutics at the Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK), Humana Press, 2004) e incluyen, por ejemplo, el gen del virus del herpes simple (VHS) de la timidina quinasa (TK), de la citosina desaminasa, de la purina nucleósido fosforilasa y de la nitrorreductasa.

40 Otra realización de la invención proporciona además una célula hospedadora aislada que comprende el vector de expresión recombinante de acuerdo con la invención. Como se usa en el presente documento, la expresión "célula hospedadora" se refiere a cualquier tipo de célula que pueda contener el vector de expresión recombinante de la invención. La célula hospedadora puede ser una célula eucariota, por ejemplo, de planta, animal, hongo o alga, o puede ser una célula procariota, por ejemplo, bacteria o protozoo. La célula hospedadora puede ser una célula cultivada o una célula primaria, es decir, aislada directamente de un organismo, por ejemplo, un ser humano. La célula hospedadora puede ser una célula adherente o una célula suspendida, es decir, una célula que crece en suspensión. Las células hospedadoras adecuadas se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, células DH5 α de *E. coli*, células de ovario de hámster chino, células VERO de mono, células COS, células HEK293 y similares. Con el fin de amplificar o replicar el vector de expresión recombinante, la célula hospedadora es preferentemente una célula procariota, por ejemplo, una célula DH5 α . Para los fines de producir un TCR recombinante, polipéptido o proteína, la célula hospedadora puede ser una célula de mamífero. Lo más preferentemente es que la célula hospedadora sea una célula humana. Si bien la célula hospedadora puede ser de cualquier tipo celular, puede originarse a partir de cualquier tipo de tejido y puede estar en cualquier etapa de desarrollo, la célula hospedadora preferentemente es un linfocito de sangre periférica (PBL, de sus siglas en inglés) o una célula mononuclear de sangre periférica (PBMC, de sus siglas en inglés). Más preferentemente, la célula hospedadora es un linfocito T.

55 Para los fines del presente documento, el linfocito T puede ser cualquier linfocito T, tal como un linfocito T cultivado, por ejemplo, un linfocito T primario o un linfocito T de una línea de linfocitos T cultivada, por ejemplo, Jurkat, SupT1, etc., o un linfocito T obtenido de un mamífero. Si se obtiene de un mamífero, el linfocito T se puede obtener de numerosas fuentes, que incluyen, aunque no se limitan a sangre, médula ósea, ganglios linfáticos, el timo u otros tejidos o líquidos. Los linfocitos T también pueden enriquecerse o purificarse. Preferentemente, el linfocito T es un linfocito T humano. Más preferentemente, el linfocito T es un linfocito T aislado de un ser humano. El linfocito T puede ser cualquier tipo de linfocito T y puede estar en cualquier etapa de desarrollo incluyendo, aunque no de forma limitante, linfocitos T dobles positivos CD4⁺/CD8⁺, linfocitos T auxiliares CD4⁺, por ejemplo, linfocitos Th₁ y Th₂, linfocitos T CD8⁺ (por ejemplo, linfocitos T citotóxicos), células infiltrantes de tumores (TIL), linfocitos T de memoria, linfocitos T vírgenes y similares. Preferentemente, el linfocito T es un linfocito T CD8⁺ o un linfocito T CD4⁺.

65 La invención también proporciona una población de células que comprende al menos una célula hospedadora de

acuerdo con la invención. La población de células puede ser una población heterogénea que comprende la célula hospedadora que comprende cualquiera de los vectores de expresión recombinante que se describen, además de al menos otra célula, por ejemplo, una célula hospedadora (por ejemplo, un linfocito T), que no comprende ninguno de los vectores de expresión recombinante, o una célula distinta de un linfocito T, por ejemplo, un linfocito B, un macrófago, un neutrófilo, un eritrocito, un hepatocito, una célula endotelial, una célula epitelial, una célula muscular, una célula cerebral, etc. De forma alternativa, la población de células puede ser una población sustancialmente homogénea, en la que la población comprende principalmente células hospedadoras (por ejemplo, que consisten esencialmente en) que comprenden el vector de expresión recombinante. La población también puede ser una población clonal de células, en la que todas las células de la población son clones de una única célula hospedadora que comprende un vector de expresión recombinante, de forma que todas las células de la población comprenden el vector de expresión recombinante. En una realización de la invención, la población de células es una población clonal que comprende células hospedadoras que comprenden un vector de expresión recombinante como se describe en el presente documento.

La invención proporciona además un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une de forma específica a una porción funcional del TCR de acuerdo con la invención, donde la porción funcional comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13-18. La porción funcional se une de manera específica al antígeno del cáncer y dicha porción funcional comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO:13 (CDR1 de una cadena α), 14 (CDR2 de una cadena α), 15 (CDR3 de una cadena α), 16 (CDR1 de una cadena β), 17 (CDR2 de una cadena β) y 18 (CDR3 de una cadena β). La porción funcional del TCR también comprende las SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, o una combinación de las mismas, por ejemplo, 13-15; 16-18; 19-20, o 35-36. De acuerdo con la invención, la porción funcional comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID Nos: 13-18. En una realización preferida, el anticuerpo, o región de unión a antígeno del mismo, se une a un epítipo que se forma por las 6 CDR (CDR1-3 de la cadena alfa y CDR1-3 de la cadena beta). El anticuerpo puede ser cualquier tipo de inmunoglobulina que se conozca en la técnica. Por ejemplo, el anticuerpo puede ser de cualquier isotipo, por ejemplo, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM, etc. El anticuerpo puede ser monoclonal o policlonal. El anticuerpo puede ser un anticuerpo de origen natural, por ejemplo, un anticuerpo aislado y/o purificado a partir de un mamífero, por ejemplo, ratón, conejo, cabra, caballo, pollo, hámster, humano, etc. De forma alternativa, el anticuerpo puede ser un anticuerpo diseñado mediante ingeniería genética, por ejemplo, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico. El anticuerpo puede estar en forma monomérica o polimérica. Asimismo, el anticuerpo puede tener cualquier nivel de afinidad o avidéz por la porción funcional del TCR de la invención. De forma deseable, el anticuerpo es específico para la porción funcional del TCR de la invención, de forma que hay reacciones cruzadas mínimas con otros péptidos o proteínas.

Los métodos de ensayo de anticuerpos para determinar la capacidad de unirse a cualquier porción funcional del TCR de la invención se conocen en la técnica e incluyen cualquier ensayo de unión antígeno-anticuerpo, tales como, por ejemplo, radioinmunoensayo (RIA), ELISA, transferencia de Western, inmunoprecipitación y ensayos de inhibición competitiva (véase, por ejemplo, Janeway et al., *infra*, y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2002/0197266 A1).

En la materia se conocen métodos adecuados para fabricar anticuerpos. Por ejemplo, los métodos de hibridoma estándar se describen en, por ejemplo, Köhler and Milstein, *Eur. J. Immunol.*, 5, 511-519 (1976), Harlow y Lane (eds.), *Antibodies: A Laboratory Manual*, CSH Press (1988), y C.A. Janeway et al. (eds.), *Immunobiology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York, NY (2001)). Como alternativa, se conocen otros métodos en la técnica, tales como los métodos de hibridoma EBV (Haskard and Archer, *J. Immunol. Methods*, 74(2), 361-67 (1984), y Roder et al., *Methods Enzymol.*, 121, 140-67 (1986)), y los sistemas de expresión de vectores bacteriofágicos (véase, por ejemplo, Huse et al., *Science*, 246, 1275-81 (1989)). Además, los métodos para producir anticuerpos en animales no humanos se describen en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 5.545.806, 5.569.825 y 5.714.352, y en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos No 2002/0197266 A1).

Además, la presentación de fagos se puede utilizar para generar un anticuerpo. A este respecto, se pueden generar bibliotecas de fagos que codifican dominios variables (V) de unión a antígeno de anticuerpos utilizando técnicas estándar de biología molecular y ADN recombinante (véase, por ejemplo, Sambrook et al. (eds.), *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 3rd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (2001)). Los fagos que codifican una región variable con la especificidad deseada se seleccionan para la unión específica al antígeno deseado, y se reconstituye un anticuerpo completo o parcial que comprende el dominio variable seleccionado. Las secuencias de ácido nucleico que codifican el anticuerpo reconstituido se introducen en una línea celular adecuada, tal como una célula de mieloma utilizada para la producción de hibridomas, de modo que los anticuerpos que secreta la célula tienen las características de los anticuerpos monoclonales (véase, por ejemplo, Janeway et al., *supra*, Huse et al., *supra*, y la patente de Estados Unidos 6.265.150).

Los ratones transgénicos pueden producir anticuerpos que son transgénicos para genes específicos de inmunoglobulinas de cadena pesada y ligera. Dichos métodos se conocen en la técnica y se describen en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 5.545.806 y 5.569.825, y Janeway et al., *supra*.

Los métodos para generar anticuerpos humanizados se conocen bien en la técnica y se describen en detalle en, por

ejemplo, Janeway et al., *supra*, las patentes de Estados Unidos 5.225.539, 5.585.089 y 5.693.761, la patente europea n.º 0239400 B1 y la patente de Reino Unido n.º 2188638. Los anticuerpos humanizados también se pueden generar utilizando la tecnología de rechapado de anticuerpos descrita en la Patente de Estados Unidos 5.639.641 y Pedersen et al., *J. Mol. Biol.*, 235, 959-973 (1994).

5 La invención también proporciona porciones de unión a antígeno de cualquiera de los anticuerpos que se describen en el presente documento. La porción de unión a antígeno puede ser cualquier porción que tenga al menos un sitio de unión a antígeno, tal como Fab, F(ab')₂, dsFv, sFv, diacuerpos y triacuerpos.

10 Utilizando técnicas de tecnología de ADN recombinante rutinarias, (véase, por ejemplo, Janeway et al., *supra*) se puede generar un fragmento de una región variable de cadena sencilla (sFv) de un fragmento de anticuerpo, que consiste en un fragmento Fab truncado que comprende el dominio variable (V) de una cadena pesada de un anticuerpo unida a un dominio V de una cadena ligera de un anticuerpo a través de un péptido sintético. De forma similar, se pueden preparar fragmentos de región variable estabilizados con disulfuro (dsFv) mediante tecnología de ADN recombinante (véase, por ejemplo, Reiter et al., *Protein Engineering*, 7, 697-704 (1994)). Los fragmentos de anticuerpo de la invención, sin embargo, no se limitan a estos tipos ejemplares de fragmentos de anticuerpo.

15 Asimismo, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se puede modificar para que comprenda un marcador detectable, tales como, por ejemplo, un radioisótopo, un fluoróforo (por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína (FITC), ficoeritrina (PE)), una enzima (por ejemplo, fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante) y partículas de elementos (por ejemplo, partículas de oro).

20 Los TCR de la invención polipéptidos, proteínas, (incluidas las porciones y variantes funcionales de los mismos), ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células hospedadoras (incluidas las poblaciones de las mismas) y anticuerpos (incluidas los fragmentos de unión a antígeno de los mismos), pueden aislarse o purificarse. La expresión "aislado" como se usa en el presente documento significa que se ha retirado de su entorno natural. La expresión "purificado" como se usa en el presente documento significa que se ha incrementado en pureza, donde "pureza" es una expresión relativa y no tiene que interpretarse como pureza absoluta. Por ejemplo, la pureza puede ser al menos aproximadamente 50%, puede ser mayor que el 60%, 70% u 80%, 90% o puede ser del 100%.

25 Los TCR de la invención, polipéptidos, proteínas (incluidas las porciones y variantes funcionales de los mismos), ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células hospedadoras (incluidas las poblaciones de las mismas) y anticuerpos (incluidos los fragmentos de unión a antígeno de los mismos), todos los cuales se denominan de aquí en adelante, de forma colectiva como "materiales TCR de la invención", pueden formularse en una composición, tal como una composición farmacéutica. A este respecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el TCR, el polipéptido, la proteína, el ácido nucleico, el vector de expresión recombinante, la célula hospedadora, la población de células, o el anticuerpo, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de acuerdo con la invención, y un portador farmacéuticamente aceptable. A este respecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los TCR, polipéptidos, proteínas, porciones funcionales, variantes funcionales, ácidos nucleicos, vectores de expresión, células hospedadoras (incluidas poblaciones de las mismas) y anticuerpos (incluidas las porciones de unión a antígeno de los mismos), y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen cualquiera de los materiales TCR de la invención pueden comprender más de un material TCR de la invención, por ejemplo, un polipéptido y un ácido nucleico, o dos o más TCR diferentes. Como alternativa, la composición farmacéutica puede comprender un material TCR de la invención en combinación con otros agentes o fármacos farmacéuticamente activos, tales como agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, asparaginasa, busulfán, carboplatino, cisplatino, daunorrubicina, doxorubicina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, paclitaxel, rituximab, vinblastina, vincristina, etc.

30 Preferentemente, el transportador es un portador farmacéuticamente aceptable. Con respecto a las composiciones farmacéuticas, el transportador puede ser cualquiera de los que se usan de forma convencional y está limitado solo por consideraciones físico-químicas, tales como la solubilidad y la falta de reactividad con el (los) compuesto(s) activo(s), y por la vía de administración. Los transportadores farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento, por ejemplo, vehículos, adyuvantes, excipientes y diluyentes, son bien conocidos por los expertos en la materia y están fácilmente disponibles para el público. Se prefiere que el vehículo farmacéuticamente aceptable sea uno que sea químicamente inerte al (los) agente(s) activo(s) y uno que no tenga efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso.

35 La elección del transportador se determinará en parte por el material TCR de la invención en particular, así como por el método que se usa en particular para administrar el material TCR de la invención. Por consiguiente, hay una variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la invención. Las siguientes formulaciones para administración oral, aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal e intraperitoneal son ejemplares y de ninguna manera limitantes. Se puede utilizar más de una ruta para administrar los materiales TCR de la invención, y en ciertos casos, una ruta particular puede proporcionar una respuesta más inmediata y más eficaz que otra ruta.

Las formulaciones tópicas son bien conocidas por los expertos en la materia. Tales formulaciones son particularmente adecuadas para la aplicación en la piel en el contexto de la invención.

5 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del material TCR de la invención disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres, comprimidos, pastillas y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.
10 Las formas de cápsula pueden ser del tipo ordinario de gelatina de cubierta dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico, y almidón de maíz. Las formas de comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, y otros excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de grajea pueden comprender el material TCR de la invención en un saborizante, usualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden el material TCR de la invención en una base inerte, tales como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles y similares que contienen, además, los excipientes conocidos en la técnica.
20

El material TCR de la invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, se puede convertir en formulaciones en aerosol para administrarse mediante inhalación. Estas formulaciones en aerosol se pueden colocar en propelentes aceptables a presión, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones sin presión, tales como en un nebulizador o un atomizador. Dichas formulaciones en aerosol también se pueden utilizar para pulverizar mucosa.
25

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no-acuosas, isotónicas estériles, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor al que se dirige, y suspensiones acuosas y no acuosas que incluyen agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. El material TCR de la invención puede administrarse en un diluyente fisiológicamente aceptable en un transportador farmacéutico, tal como un líquido estéril o una mezcla de líquidos, que incluye agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol o alcohol hexadecílico, un glicol, tal como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, glicerol, cetales tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, poli(etilenglicol) 400, aceites, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos o glicéridos, o glicéridos de ácidos grasos acetilados con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente suspensor, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.
30
35
40

Los aceites, que pueden usarse en formulaciones parenterales incluyen aceites derivados del petróleo, animales, vegetales o sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites incluyen maní, soja, sésamo, semillas de algodón, maíz, aceituna, vaselina y mineral. Los ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y el miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.
45

Los jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen sales de metal alcalino, amonio y trietanolamina de ácidos grasos, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio y haluros de alquil piridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, alquil, aril y olefina sulfonatos, alquil, olefina, éter y monoglicéridos sulfatos y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polioxietilenopolipropileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, sales de amonio cuaternario de alquil-β-aminopropionatos y 2-alquil-imidazolina, y (e) mezclas de los mismos.
50

Las formulaciones parenterales contendrán típicamente de aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 25 % en peso del material TCR de la invención en solución. Se pueden utilizar conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el lugar de la inyección, dichas composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones típicamente variará de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietilenglicol, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitarias o de dosis múltiples, tales como ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado congelado en seco (liofilizado) que requiere solo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles
55
60
65

del tipo descrito anteriormente.

Las formulaciones inyectables están de acuerdo con la invención. Los requisitos para transportadores farmacéuticos eficaces para composiciones inyectables son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Filadelfia, PA, Banker and Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982), y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., páginas 622-630 (1986)). Preferentemente, cuando se administran células, por ejemplo, linfocitos T, las células se administran mediante inyección.

Un experto en la materia apreciará que, además de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, los materiales TCR de la invención pueden formularse como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina, o liposomas.

Para los fines de la invención, la cantidad o dosis del material TCR de la invención que se administra debe ser suficiente para efectuar, por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica, en el sujeto o animal durante un período de tiempo razonable. Por ejemplo, la dosis del material TCR de la invención debe ser suficiente para unirse a un antígeno del cáncer, o detectar, tratar o prevenir el cáncer en un período de aproximadamente 2 horas o más, por ejemplo, de 12 a 24 horas o más, desde el momento de la administración. En ciertas realizaciones, el período de tiempo podría ser incluso más largo. La dosis se determinará por la eficacia del material TCR de la invención particular y por la condición del animal (por ejemplo, humano), así como el peso corporal del animal (por ejemplo, humano) a tratar.

Se conocen muchos ensayos en la técnica para determinar y administrar la dosis. Para los fines de la invención, podría usarse un ensayo, que comprende comparar en qué medida las células diana se lisan o el IFN- γ se secreta por los linfocitos T que expresan el TCR, polipéptido o proteína de la invención tras la administración de una dosis dada de dichos linfocitos T a un mamífero entre un conjunto de mamíferos a los que se les da una dosis diferente de los linfocitos T, para determinar una dosis inicial a administrar a un mamífero. La medida en que se lisan las células diana o el IFN- γ se secreta tras la administración de una determinada dosis puede analizarse mediante métodos que se conocen en la técnica.

La dosis del material TCR de la invención también se podrá determinar mediante la existencia, naturaleza y medida de cualquier efecto secundario adverso que pueda acompañar a la administración de un material TCR de la invención particular. Típicamente, el médico tratante decidirá la dosis del material TCR de la invención con el cual tratar a cada paciente individual, teniendo en cuenta una variedad de factores, tales como la edad, peso corporal, salud general, dieta, sexo, material TCR de la invención que se administrará, vía de administración y la severidad de la afección a tratar. A modo de ejemplo y sin pretender limitar la invención, la dosis del material TCR de la invención puede ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del sujeto que se trata/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal/día.

Una persona con experiencia ordinaria en la materia apreciará fácilmente que los materiales TCR de la invención pueden modificarse de varias formas, de tal forma que la eficacia terapéutica o profiláctica de los materiales TCR de la invención se incremente por la modificación. Por ejemplo, los materiales TCR de la invención pueden conjugarse directa o indirectamente a través de un puente a un resto de direccionamiento. La práctica de la conjugación de compuestos, por ejemplo, materiales TCR de la invención, con restos de direccionamiento, se conoce en la materia. Véase, por ejemplo, Wadwa et al., *J. Drug Targeting* 3: 111 (1995) y la patente de Estados Unidos n.º 5.087.616. El término "resto de direccionamiento" tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier molécula o agente que reconoce de forma específica y se une a un receptor de la superficie celular, de tal manera que el resto de direccionamiento dirige la liberación de los materiales TCR de la invención a una población de células en cuya superficie se expresa el receptor. Los restos de direccionamiento incluyen, pero sin estar limitados, anticuerpos, o fragmentos de los mismos, péptidos, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, y cualquier otro ligando natural o no natural, que se una a los receptores de superficie de la célula (por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR), receptor de linfocitos T (TCR), receptor de linfocitos B (BCR), CD28, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR), etc.). El término "puente", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente o molécula que une los materiales TCR de la invención con el resto de direccionamiento. Un experto en la materia reconoce que los sitios en los materiales TCR de la invención, que no son necesarios para la función de los materiales TCR de la invención, son sitios ideales para unir un puente y/o un resto de direccionamiento, siempre que el puente y/o el resto de direccionamiento, una vez unido a los materiales de TCR de la invención, no interfiera con la función de los materiales TCR de la invención, es decir, la capacidad de unirse a SSX-2; reconocer uno o más de SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10; o detectar el cáncer o utilizarse en un método para tratar o prevenir el cáncer.

Como alternativa, los materiales TCR de la invención se pueden modificar en una forma de depósito, de tal manera que la manera en que los materiales TCR de la invención se liberan en el cuerpo y la ubicación dentro del cuerpo al que se administra se controla con respecto al tiempo (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.450.150). Las formas de depósito de los materiales TCR de la invención pueden ser, por ejemplo, una composición implantable que comprende los materiales TCR de la invención y un material poroso o no poroso, tal como un

polímero, donde los materiales TCR de la invención están encapsulados o difundidos por todo el material y/o la degradación del material no poroso. El depósito se implanta en la ubicación deseada dentro del cuerpo y los materiales TCR de la invención se liberan del implante a un ritmo predeterminado.

- 5 En una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende además 5-aza-2'-desoxicitidina (DAC). Sin estar vinculado a una teoría particular, se cree que el agente de desmetilación DAC mejora el reconocimiento de las células cancerosas por cualquiera de los materiales TCR de la invención mediante la regulación positiva de la expresión de SSX-2 por las células cancerosas.
- 10 En un aspecto adicional de la invención, las composiciones farmacéuticas, TCR, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, anticuerpos, células hospedadoras o poblaciones de células de la invención pueden usarse en un método para tratar o prevenir el cáncer. Sin estar vinculado a una teoría particular, se cree que los TCR de la invención se unen de forma específica a SSX-2 y pueden reconocer también uno o más de SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10 de tal manera que el TCR (o polipéptido o proteína de la invención
- 15 relacionada), cuando se expresa en una célula, es capaz de mediar una respuesta inmunitaria contra la célula que expresa SSX-2 y también puede mediar una respuesta inmunitaria contra uno o más de SSX-3, SSX-4, SSX-5, SSX-9 y SSX-10. A este respecto, la invención proporciona el TCR, el polipéptido, la proteína, el ácido nucleico, el vector de expresión recombinante, la célula hospedadora de la reivindicación, la población de células, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, o la composición farmacéutica, de acuerdo con la invención para uso en
- 20 un método para tratar o prevenir el cáncer en un hospedador. A este respecto, la invención proporciona las composiciones farmacéuticas, TCR, polipéptidos o proteínas de acuerdo con la invención, cualquier ácido nucleico o vector de expresión recombinante que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica cualquiera de los TCR, polipéptidos, proteínas de acuerdo con la invención, cualquiera de los anticuerpos de acuerdo con la invención, o cualquier célula hospedadora o población de células que comprenden un vector recombinante que codifica
- 25 cualquiera de los TCR, polipéptidos o proteínas de acuerdo con la invención para uso en un método para tratar o prevenir el cáncer en el hospedador.

En una realización de la invención, el uso en un método para tratar o prevenir el cáncer en un hospedador comprende además la administración de DAC al hospedador. El uso en un método para tratar o prevenir el cáncer

30 en un hospedador puede comprender administrar DAC antes, simultáneamente o después de administrar cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la invención, TCR, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células hospedadoras o poblaciones de células al hospedador. Sin estar vinculado a una teoría particular, se cree que el agente desmetilante DAC mejora el reconocimiento de las células cancerosas por cualquiera de los materiales TCR de la invención al regular de manera positiva la expresión de SSX-2 por las células cancerosas.

35

Los términos "tratar" y "prevenir", así como las palabras derivadas de los mismos, como se usan en el presente documento, no implican necesariamente un tratamiento o prevención del 100 % o completos. Por el contrario, hay

40 diversos grados de tratamiento o prevención, de los cuales un experto en la materia reconoce que tienen un efecto beneficioso o efecto terapéutico potencial. A este respecto, el uso de la invención en un método, de acuerdo con la invención, puede proporcionar cualquier cantidad de cualquier nivel de tratamiento o prevención del cáncer en un mamífero. Además, el uso en un método para tratar o prevenir el cáncer en un hospedador, de acuerdo con la invención, puede incluir el tratamiento o prevención de una o más afecciones o síntomas de la enfermedad, por

45 ejemplo, cáncer, que se está tratando o previniendo. Asimismo, para los fines del presente documento, "prevención" puede abarcar el retraso del inicio de la enfermedad, o de un síntoma o afección de la misma.

También se proporciona un método para detectar la presencia de cáncer en un hospedador, comprendiendo dicho método (a) poner en contacto una muestra que comprende células del cáncer con el TCR, el polipéptido, la proteína,

50 el ácido nucleico, el vector de expresión recombinante, la célula hospedadora, la población de células o el anticuerpo de la invención, o fragmento de unión a antígeno del mismo, formando así un complejo, y (b) detectar el complejo, donde la detección del complejo indica la presencia de cáncer en el hospedador.

Con respecto al método de la invención para detectar cáncer en un hospedador, la muestra de células del cáncer puede ser una muestra que comprende células completas, lisados de las mismas, o una fracción del conjunto de

55 lisados de las células, por ejemplo, una fracción nuclear o citoplasmática, una fracción proteica completa o una fracción de un ácido nucleico.

Para los fines del método de detección de la invención, la puesta en contacto puede tener lugar *in vitro* con respecto

60 al hospedador.

Asimismo, la detección del complejo puede ocurrir de varias formas que se conocen en la técnica. Por ejemplo, los TCR, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células hospedadoras, poblaciones de células o anticuerpos de la invención, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, se pueden

65 marcar con un marcador detectable como, por ejemplo, un radioisótopo, un fluoróforo (por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína (FITC), ficoeritrina (PE)), una enzima (por ejemplo, fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante) y partículas de elementos (por ejemplo, partículas de oro).

Para los fines de uso en un método para tratar o prevenir el cáncer en un hospedador, de acuerdo con la invención, donde se administran células hospedadoras o poblaciones de células, las células pueden ser células alogénicas o autólogas para el hospedador. Preferentemente, las células son autólogas para el hospedador.

- 5 Con respecto al uso en un método para tratar o prevenir el cáncer en un hospedador y el método para detectar la presencia de cáncer en un hospedador, el cáncer puede ser cualquier tipo de cáncer, incluyendo cualquiera de los sarcomas (por ejemplo, sarcoma sinovial, sarcoma osteogénico, leiomioma uterino y rhabdomyosarcoma alveolar), linfomas (por ejemplo, linfoma de Hodgkin y linfoma no hodgkiniano), carcinoma hepatocelular, glioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer linfocítico agudo, leucemia mieloide aguda, cáncer de huesos, cáncer cerebral, 10 cáncer de mama, cáncer de ano, canal anal o anorrectal, cáncer de ojo, cáncer del conducto biliar intrahepático, cáncer de las articulaciones, cáncer de cuello, vesícula biliar, o pleura, cáncer de nariz, cavidad nasal u oído medio, cáncer de la cavidad oral, cáncer de vulva, leucemia linfocítica crónica, cáncer mieloide crónico, cáncer de colon (por ejemplo, carcinoma de colon), cáncer esofágico, cáncer cervical, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer hipofaríngeo, cáncer laríngeo, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, mesotelioma maligno, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de la nasofaringe, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de peritoneo, omento y mesentérico, cáncer de faringe, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer renal, cáncer de intestino delgado, cáncer de tejidos blandos, cáncer de estómago, cáncer de testículos, cáncer de tiroides, cáncer de uretra y cáncer de vejiga urinaria. De estos, para su uso en un método para tratar o prevenir el cáncer en un hospedador, se prefieren, de acuerdo con la invención, sarcomas (por ejemplo, sarcoma sinovial, sarcoma osteogénico, leiomioma uterino y rhabdomyosarcoma alveolar), carcinoma hepatocelular, glioma, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de ovarios, 20 cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

Una realización de la invención proporciona cualquiera de los TCR, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células hospedadoras, poblaciones de células, anticuerpos o porciones de 25 unión a antígeno de los mismos, o composiciones farmacéuticas para uso en un método para tratar o prevenir el cáncer en un hospedador. En una realización, el uso puede comprender además el uso de DAC.

El hospedador al que se hace referencia en el uso de un método para tratar o prevenir el cáncer en un hospedador y en el método para detectar la presencia de cáncer en un hospedador, de acuerdo a la invención, puede ser cualquier 30 hospedador. Preferentemente, el hospedador es un mamífero. Como se usa en el presente documento, el término "mamífero" se refiere a cualquier mamífero, incluidos, entre otros, mamíferos del orden Rodentia, tales como ratones y hámsteres, y mamíferos del orden Lagomorpha, tales como conejos. Es preferente que los mamíferos sean del orden Carnivora, que incluye los félidos (gatos) y los cánidos (perros). Es más preferente que los mamíferos sean del orden Artiodactyla, que incluye los bóvidos (vacas) y los suidos (cerdos) o del orden Perissodactyla, incluidos los équidos (caballos). Lo más preferente es que los mamíferos sean del orden Primates, cébidos o simiformes (monos) o del orden Antropoides (humanos y simios). Un mamífero preferente de forma especial es el humano.

Los siguientes ejemplos ilustran en gran medida a la invención pero no deben considerarse de ninguna manera 40 limitantes de su alcance.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la construcción de un vector retroviral para expresar SSX-2 y verifica la expresión de SSX-2 en 45 ciertas líneas celulares.

El gen SSX-2 se insertó en los vectores de expresión pMSGV1 y pRRLSIN.cPPT.PGK. La secuencia de SSX-2 insertada fue:

```
ATGaacggagacgacgccttgcaaggagaccacggttggtgctcaaataccagagaagatccaaaaggccttcgat
gatattgccaatacttctctaaaggaagatgggaaaagatgaaagcctcggagaaaatcttctatgtgtatatgaagagaa
agtataggctatgactaaactaggttcaaggccaccctcccacttcatgtgtaataaacgggccgaagactccaggg
gaatgattggataatgaccctaaccgtgggaatcaggtgaacgtcctcagatgacttccggcaggctccagggaaatcctcc
ccgaagatcatgcccagaagccagcagaggaaggaaatgattcggaggaagtccagaagcatctggccccaaaaat
gatgggaaagagctgtccccgggaaaaccaactacctctgagaagattcacgagagatctgaaataggggagccc
aagaaaaggaagagagacgcggaacagctcatcgggtggagcagtcagaacacacacaacattggtcgattcagttgtca
acttctatgggtgcagttcatgtaccctccaaaacaattacacacaacaggggaccctccaaaaggggggaacatgcctggacc
cacagactgcgtgagagaaaacagctggTGA
```

50 (SEQ ID NO: 31). El vector pRRLSIN también tenía insertado el WPRE (elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis Woodchuck).

La expresión de SSX-2 se observó mediante transferencia de Western en 624.38 células y también en células 55 COS7-A2 que se transdujeron con un vector SSX2 como se describió anteriormente. No se observó expresión de

SSX-2 en células H508, Panc2551, A549 u OVCAR3 o en células COS7-A2 no transducidas. SSX-2 también se midió en células 938mel, U251, T567A, SKMEL23 y SKMEL37. El número de copias de SSX-2 normalizado a β -actina se muestra en la Tabla 1.

5

TABLA 1

Línea celular	Número de copias de SSX-2/10 ⁶ β -actina
938mel	17194,1
U251	6168,2
T567A	8278,0
SKMEL23	0,2
SKMEL37	26568,9

Se realizaron estudios adicionales de expresión de SSX-2 utilizando PCR en tiempo real. Los resultados se muestran en la Tabla 2

10

TABLA 2

Línea de células tumorales	Histología	Número de copias de SSX-2/10 ⁶ β -actina
Capan1	Cáncer pancreático	1447027
CRL1837	Cáncer pancreático	10
Panc1	Cáncer pancreático	255
BxPC3	Cáncer pancreático	1653
Panc2551	Cáncer pancreático	32641
SW1990	Cáncer pancreático	27
MiaPaca2	Cáncer pancreático	212
HPAF-II	Cáncer pancreático	0
H766T	Cáncer pancreático	0
HPAC	Cáncer pancreático	0
H508	Cáncer de colon	5786
HCT116	Cáncer de colon	0
SW620	Cáncer de colon	0
A549	Cáncer de pulmón	153
H2087	Cáncer de pulmón	54
H1299/A2	Cáncer de pulmón	194
H2126/A2	Cáncer de pulmón	204
H446	Cáncer de pulmón	550
H596	Cáncer de pulmón	88
H2066	Cáncer de pulmón	80
H2122	Cáncer de pulmón	0
SKLC17	Cáncer de pulmón	1696
H82	Cáncer de pulmón	2303
CALU6	Cáncer de pulmón	0
H522	Cáncer de pulmón	1
H358	Cáncer de pulmón	0
H446	Cáncer de pulmón	4
H1688	Cáncer de pulmón	n/d
H157	Cáncer de pulmón	0
H1250	Cáncer de pulmón	266
H2721	Cáncer de pulmón	75
OvCar3	Cáncer ovárico	854
SKOV3	Cáncer ovárico	739
MDA-MB-231	Cáncer de mama	0
MDA468	Cáncer de mama	0
MCF7	Cáncer de mama	270
1300	Melanoma	57
1359	Melanoma	1391
586	Melanoma	327
888	Melanoma	137
624,38	Melanoma	915

Línea de células tumorales	Histología	Número de copias de SSX-2/10 ⁶ β-actina
2984	Melanoma	111
526-NY-ESO	Melanoma	0
SKMEL23	Melanoma	1
SKMEL37	Melanoma	18833
T567A	Melanoma	7426
T331A	Melanoma	4
[nombre redactado del donante de células]	Cáncer renal	193
Toledo	Linfoma	166
NALM6	Leucemia	0
U251	Glioma	25642
397/A2		10782
SK-N-AS	Neuroblastoma	1
PBL	Normal	36
	linfocitos	
293GP		0
293-SSX2/A2+		478175
COS7		0
COS-SSX2/A2+		616981

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la construcción de un vector retroviral para expresar un TCR específico para SSX-2.

5 Se aisló un TCR restringido por HLA-A2 de un clon de linfocitos T natural utilizando 5'-RACE de un ganglio linfático infiltrado por un tumor (TILN) de un paciente melanoma seropositivo para SSX-2 y cuyo tumor expresaba SSX-2.

10 El clon de linfocitos T mostró: TRAV14 /DV4*01 (número de clones bacterianos positivos 21/23) y TRBV15*02-CB1 (número de clones bacterianos positivos 23/23).

15 Se construyó un vector retroviral que expresaba las cadenas α y β de TCR que incorporaban el péptido de escisión 2a. Se realizaron reacciones de PCR separadas para la cadena α y la cadena β. Para la cadena α, el cebador directo incorporó un sitio de restricción de ATG NcoI. El cebador inverso tenía furina-SGSG-P2a incorporada antes de la secuencia de reconocimiento. Para la cadena β, el cebador directo también incorporó furina-SGSG-P2a antes de la secuencia de reconocimiento, y el cebador inverso tenía un codón de parada y un sitio de restricción NotI.

20 Al finalizar, las reacciones de PCR separadas se combinaron y se realizó una PCR adicional con cebadores externos para generar un constructo de cadena α (TRAV14)-enlazador-cadena β (TRBV15-CB1). El constructo contenía la SEQ ID NO: 27, que codifica cadenas alfa y beta de TCR anti-SSX-2.

La construcción se clonó en el vector retroviral pMSGV1 utilizando los sitios de restricción NcoI y NotI.

Ejemplo 3

25 Este ejemplo demuestra que los PBL modificados mediante ingeniería genética con un SSX-2 TCR muestran reactividad específica para el péptido SSX-2 y su unión al tetrámero.

30 Se transdujeron PBL derivados de donantes humanos con el vector SSX-2 TCR del Ejemplo 2 y se analizaron para determinar la reactividad del péptido y su unión al tetrámero.

Se observó una unión al tetrámero en las células CD4 y CD8.

35 Se cocultivaron PBL transducidos con el SSX-2 TCR conjuntamente con células T2 de dos donantes humanos, donde las células T2 se sometieron a pulsos con concentraciones variables del péptido SSX-2: 41-49 (KASEKIFYV). Las Figuras 1A y 1B muestran los niveles resultantes de interferón-γ (pg/ml) que se midieron. Estos datos muestran que los PBL transducidos con el SSX-2 TCR reconocen el péptido SSX-2: 41-49 por debajo de 0,01 ng/ml, o menos. Las diferencias entre las Figuras 1A y 1B pueden deberse a la variabilidad del donante.

40 También se cultivaron PBL transducidos con SSX-2 TCR conjuntamente con células del Ejemplo 1 modificadas mediante ingeniería genética retroviral para expresar el gen SSX-2. La Figura 2 muestra los niveles de interferón-γ

resultantes (pg/ml) que se midieron cuando los PBL se cultivaron conjuntamente con las células 293-A2 y COS7-A2 que expresan el gen SSX-2 y las células T2 sometidas a pulsos del péptido SSX-2: 41-49. Los PBL que no se transdujeron con un SSX-2 TCR no mostraron reactividad ante estas células.

5 **Ejemplo 4**

Este ejemplo demuestra que los PBL modificados mediante ingeniería genética con el SSX-2 TCR del Ejemplo 2 muestran reactividad ante líneas de células tumorales.

10 Los PBL transducidos con SSX-2 TCR se cultivaron conjuntamente con varias líneas de células tumorales. La Figura 3 representa los niveles de interferón- γ resultantes (pg/ml) que se midieron. Estos datos muestran que los linfocitos T modificados mediante ingeniería genética con SSX-2 TCR reconocieron la proteína SSX-2 procesada y presentada de forma natural en las líneas celulares tanto de melanoma (624 y 1300) como de glioblastoma (U251). Los PBL que no se transdujeron con un SSX-2 TCR (UT) mostraron muy poca o ninguna reactividad.

15 Las Figuras 4A y 4B, la Figura 11 y las Tablas 3 y 4 muestran resultados adicionales de los PBL de donantes humanos que se transdujeron con el SSX-2 TCR del Ejemplo 2 cuando estos PBL se cultivaron conjuntamente con diversas células tumorales.

20 **TABLA 3**

Línea celular	Histología	UT IFN- γ (pg/ml)	SSX2-TCR IFN- γ (pg/ml)
COS-A2		144	297
293-A2		25	173
888		45	126
OVCAR3		0	0
MCF7		0	0
SKMEL 23		0	0
T331A		0	0
COS-A2 SSX2		71	36070
624	Melanoma	0	26515
938-A2	Melanoma	0	19320
938		0	0
293-A2 SSX2		0	33913
U251	Glioma	0	9770
SK MEL37	Melanoma	188	10000
SKOV3	Ovárico	0	663
H82		0	141
HEPG2		0	25
T567A	Melanoma	152	10280
MEDIUM		0	0

TABLA 4

Línea celular	Histología	UT IFN- γ (pg/ml)	SSX2-TCR IFN- γ (pg/ml)
COS-A2		280	180
293-A2		112	144
888		115	143
OVCAR3		8	21
MCF7		74	3
SKMEL 23		6	0
T331A		122	42
COS-A2 SSX2		123	56820
624	Melanoma	0	21730
938-A2	Melanoma	38	19192
938		0	0
293-A2 SSX2		125	20595
U251	Glioma	0	12025
SK MEL37	Melanoma	313	9720
SKOV3	Ovárico	93	610

Línea celular	Histología	UT IFN- γ (pg/ml)	SSX2-TCR IFN- γ (pg/ml)
H82		0	100
HEPG2		73	61
T567A	Melanoma	382	13245
MEDIUM		25	0

Ejemplo 5

5 Este ejemplo demuestra que los PBL modificados por ingeniería genética con un SSX-2 TCR muestran reactividad frente a otros péptidos de proteínas SSX.

Se realizaron ensayos de cocultivo con los PBL transducidos con el SSX-2 TCR del Ejemplo 2 y las células T2 sometidas a pulsos de péptidos.

10 La Figura 5 muestra que el SSX-2 TCR es el más reactivo con el péptido SSX-2 y también reconoce los péptidos de SSX-3, -4, -5, -9 y -10 entre los otros péptidos SSX, aunque se vio un reconocimiento mayor a concentraciones más elevadas de péptido.

Ejemplo 6

15 Este ejemplo demuestra que la optimización mediante codones y la introducción de una región constante de ratón mejoraron la expresión y la función del SSX-2 TCR en los PBL humanos.

20 Los PBL humanos no se transdujeron o se transdujeron con un vector que comprende la SEQ ID NO: 27 (SSX-2 TCR), la SEQ ID NO: 29 (SSX-2 TCR con codones optimizados), o la SEQ ID NO: 30 (SSX-2 TCR con codones optimizados incluyendo la región constante del ratón). La expresión se midió mediante análisis FACS. Se midió una intensidad de fluorescencia media de 656 para las células transducidas con SEQ ID NO: 27 (SSX-2 TCR), 910 para las células transducidas con SEQ ID NO: 29 (SSX-2 TCR con codones optimizados) y 949 para las células transducidas con SEQ ID NO: 30 (SSX-2 TCR con codones optimizados incluyendo la región constante del ratón).

25 En otro experimento, la medición de la unión al tetrámero confirmó que la optimización con codones y la introducción de una región constante de ratón mejoraron la expresión de SSX-2 TCR en los PBL humanos.

30 En otro experimento, el análisis de FACS también reveló que el marcador de activación CD137 (4-1BB) estaba regulado positivamente tras el cultivo conjunto de PBL humano transducido con la SEQ ID NO: 27 (SSX-2 TCR), la SEQ ID NO: 29 (SSX-2 TCR) o la SEQ ID NO: 30 (SSX-2 TCR con codones optimizados incluyendo la región constante del ratón) con células COS-A2-SSX2.

35 Otro experimento evaluó la función de los SSX-2 TCR midiendo la movilización de CD107a tras el cocultivo con células COS-A2-SSX-2. En el día 0, las PBL se estimularon con OKT3. En el día 2, los PBL se transdujeron como se describe en este ejemplo. En el día 15, los PBL se cultivaron conjuntamente durante 2 horas con células COS-A2 o células COS-A2-SSX-2. En el día 16, la movilización de CD107a se midió mediante análisis FACS. Los resultados mostraron que la optimización por codones y la introducción de una región constante de ratón mejoraron la función del SSX-2 TCR, medida por la movilización de CD107a después del cultivo conjunto con células COS-A2-SSX-2.

40 También se midió la función de los SSX-2 TCR por la producción de IL-2 e IFN- γ tras el cultivo conjunto con células COS-A2-SSX-2 o células 938-A2 mel. Los PBL se estimularon con OKT3 y se transdujeron como se describe en este ejemplo. En el día 10, los PBL se cultivaron conjuntamente con células COS-A2, células COS-A2-SSX-2, células 938-A2 mel o células 938mel. En el día 11, la producción de IL-2 e IFN- γ se midió mediante análisis FACS. Los resultados mostraron que la optimización con codones y la introducción de una región constante de ratón mejoraron la función del SSX-2 TCR que se midió por la producción de IL-2 e IFN- γ después del cultivo conjunto con células COS-A2-SSX-2 y 938-A2 mel.

Ejemplo 7

50 Este ejemplo demuestra que los PBL diseñados con el SSX-2 TCR, el SSX-2 TCR optimizado por codones o la quimera de humano-ratón SSX-2 con codones optimizados muestran reactividad frente a líneas celulares tumorales.

55 Los PBL que no se transdujeron (*untransduced*, UT) o que se transdujeron con un vector que comprende SEQ ID NO: 27 (SSX-2 TCR), SEQ ID NO: 29 (SSX-2 TCR con codones optimizados) o SEQ ID NO: 30 (SSX-2 TCR con codones optimizados), incluyendo la región constante de ratón, se cultivaron conjuntamente con varias líneas de células tumorales. Las tablas 5 y 6 muestran los niveles de interferón- γ resultantes (pg/ml) medidos con respecto a los PBL de dos donantes diferentes. Estos datos muestran que las células T transducidas reconocieron la proteína SSX-2 procesada y presentada de forma natural en múltiples líneas de células tumorales. Los PBL que no se transdujeron con un SSX-2 TCR (UT) mostraron muy poca o ninguna reactividad.

60

TABLA 5

Línea celular	UT	SSX2-TCR-WT (SEQ ID NO: 27)	SSX2-TCR-CO Op (SEQ ID NO: 29)	SSX2-TCR-MCR (SEQ ID NO: 30)
Linfocitos T solos	445	165	164	327
K562	1950	1969	1714	2752
Lau 149 mel	925	285	193	270
T331A mel	47	30	30	30
Cos-A2	1280	2839	2338	2827
293-A2	1234	582	711	802
938 mel	1117	1239	890	1122
Cos-A2-SSX2	615	52577	64142	56893
293-A2-SSX2	515	29804	37522	37258
K562-A2-Eritroleucemia	1830	12542	21325	17437
Skmel 37 mel	96	6635	8869	10401
1300 mel	176	2556	2596	2715
624 mel	453	27344	37547	46999
938-A2 mel	626	37032	46304	51092
U251 Glioma	372	16653	19223	19027
SKOV3 Ovárico	877	2414	2527	2221

TABLA 6

Línea celular	UT	SSX2-TCR-WT	SSX2-TCR-CO Op	SSX2-TCR- MCR
Linfocitos T solos	180	322	290	554
K562	1734	1807	2784	3328
Lau 149 mel	124	125	120	142
T331A mel	115	58	30	38
Cos-A2	252	460	601	553
293-A2	994	1520	1067	1005
938 mel	915	1451	768	932
Cos-A2-SSX2	65	85892	138324	164314
293-A2-SSX2	1027	52481	49112	47273
K562-A2-Eritroleucemia	1945	12825	13610	13555
Skmel 37	232	8941	11445	10630
1300 mel	258	3162	3052	3460
624 mel	2340	60174	47059	57693
938-A2 mel	2175	46094	51173	40047
U251 Glioma	656	22888	21418	20027
SKOV3 Ovárico	652	10953	22509	9857

5 Ejemplo 8

Este ejemplo demuestra que los PBL modificados mediante ingeniería genética con el SSX-2 TCR, el SSX-2 TCR con codones optimizados o la quimera de humano-ratón con codones optimizados SSX-2 proliferan tras cultivarse conjuntamente con células diana SSX2+/HLA-A2+.

10 Los PBL del donante 1 o donante 2 que no se transdujeron (UT) o que si se transdujeron con un vector que comprende la SEQ ID NO: 27 (SSX-2 TCR), la SEQ ID NO: 29 (SSX-2 TCR con codones optimizados) o la SEQ ID NO: 30 (SSX-2 TCR con codones optimizados, incluyendo la región constante de ratón) se cultivaron conjuntamente con células COS-A2-SSX-2. La proliferación se midió en términos de incorporación de [³H]-timidina (CPM) y se muestra en la Figura 6A (Donante 1) y 6B (Donante 2). Estos datos muestran que los PBL transducidos con SSX-2 TCR, SSX-2 TCR con codones optimizados o SSX-2 TCR con codones optimizados incluyendo la región constante de ratón proliferan en respuesta al cocultivo con células COS-A2-SSX-2.

20 En otro experimento, los PBL transducidos como se describe en este ejemplo se cultivaron conjuntamente con células mel 1300, células mel 624, células mel 888, células mel SK 37 o células COS-A2-SSX-2. La proliferación se midió en términos de recuento de incorporación de [³H]-timidina por minuto (CPM) y se muestra en las Figuras 9A-9E. Estos datos muestran que los PBL transducidos con SSX-2 TCR, SSX-2 TCR con codones optimizados o SSX-2 TCR con codones optimizados incluida la región constante del ratón proliferan en respuesta al cultivo conjunto con células diana SSX-2+/HLA-A2+.

25

Ejemplo 9

Este ejemplo demuestra que los PBL modificados mediante ingeniería genética con el SSX-2 TCR, el SSX-2 TCR con codones optimizados, o la quimera de humano-ratón SSX-2 TCR con codones optimizados muestran actividad lítica específica contra las células diana SSX-2⁺/HLA-A2⁺.

Los PBL que no se transdujeron (UT) o que se transdujeron con un vector que comprende SEQ ID NO: 27 (SSX-2 TCR), SEQ ID NO: 29 (SSX-2 TCR con codones optimizados) o SEQ ID NO: 30 (SSX-2 TCR con codones optimizados que incluye la región constante del ratón) se cultivaron conjuntamente con células diana 938 mel (HLA-A2-/SSX-2+), COS-A2, 938-A2 mel, COS-A2-SSX-2, 624 mel, 1300 mel, SK mel 37 u 888 mel a relaciones entre el efector y la diana establecidas en las Figuras 7A-D y 8A-D. El porcentaje de lisis de las células diana se midió y se muestra en las Figuras 7A-D y 8A-D. Las células no transducidas mostraron poca o ninguna reactividad. Estos datos muestran que los PBL modificados por ingeniería genética con el SSX-2 TCR, el SSX-2 TCR con codones optimizados o la quimera de humano-ratón SSX-2 TCR con codones optimizados muestran actividad lítica específica contra las células diana. SSX-2⁺/HLA-A2⁺.

Ejemplo 10

Este ejemplo demuestra que los PBL modificados mediante ingeniería genética con el SSX-2 TCR, el SSX-2 TCR con codones optimizados o la quimera de humano-ratón SSX-2 TCR con codones optimizados secretan citoquina cuando se cultivan conjuntamente con células T2 sometidas a pulsos de péptido.

Los PBL que no se transdujeron (UT) o se transdujeron con un vector que comprende SEQ ID NO: 27 (SSX-2 TCR), SEQ ID NO: 29 (SSX-2 TCR con codones optimizados) o SEQ ID NO: 30 (SSX-2 TCR con codones optimizados incluyendo la región constante de ratón) se cultivaron conjuntamente con células T2 que se sometieron a pulsos con un SSX-2 y se sometieron a pulsos con concentraciones variables del péptido SSX-2: 41-49 (KASEKIFYV) (SEQ ID NO: 1). La Figura 10 representa los niveles de interferón- γ resultantes (pg/ml) que se midieron. Estos datos muestran que los PBL transducidos con SSX-2 TCR reconocen el péptido SSX-2: 41-49.

Ejemplo 11

Este ejemplo demuestra que el agente desmetilante, 5-aza-2'-desoxicitidina (DAC), mejora el reconocimiento de las células mel 1300 por el PBL modificado mediante ingeniería genética por SSX2-TCR.

Los PBL transducidos con SSX-2 TCR de tres donantes se cultivaron conjuntamente con células mel 1300 sin DAC o con DAC 0,1 μ M o 1,0 μ M. La Figura 12 representa los niveles de interferón- γ resultantes (pg/ml) que se midieron. Estos datos muestran que el DAC mejora el reconocimiento de las células mel 1300 por el PBL modificado mediante ingeniería genética por SSX2-TCR.

Los términos "un", "una" y "el" o "la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse como inclusivos tanto del singular como del plural, a menos que se afirme lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Las expresiones "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significa "que incluye, pero sin limitación a") a no ser que se señale de otro modo. La mención de intervalos de valores en el presente documento simplemente pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que entre dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la especificación como si se hubiera mencionado individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o expresiones que representan ejemplos (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento, está destinado simplemente a esclarecer más la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. Ninguna expresión en la especificación debe considerarse indicativa de que cualquier elemento que no se reivindique es esencial para la práctica de la invención.

En el presente documento se describen realizaciones preferidas de esta invención, incluyendo el mejor modo que conocen los inventores para llevar a cabo la invención.

LISTADO DE SEQUENCIAS

<110> LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, REPRESENTADOS POR EL SECRETARIO, DEPARTAMENTO DE SALUD Y SERVICIOS HUMANOS

<120> RECEPTORES DE LINFOCITOS T ANTI-SSX-2 Y MATERIALES RELACIONADOS Y MÉTODOS DE USO

ES 2 734 889 T3

<130> 708841

<150> US 61/384.931

<151> 2010-09-21

5

<160> 38

<170> Versión PatentIn 3.5

10

<210> 1

<211> 223

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15

<400> 1

Met Asn Gly Asp Asp Ala Phe Ala Arg Arg Pro Thr Val Gly Ala Gln
1 5 10 15

Ile Pro Glu Lys Ile Gln Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe
20 25 30

Ser Lys Glu Glu Trp Glu Lys Met Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr
35 40 45

Val Tyr Met Lys Arg Lys Tyr Glu Ala Met Thr Lys Leu Gly Phe Lys
50 55 60

Ala Thr Leu Pro Pro Phe Met Cys Asn Lys Arg Ala Glu Asp Phe Gln
65 70 75 80

Gly Asn Asp Leu Asp Asn Asp Pro Asn Arg Gly Asn Gln Val Glu Arg
85 90 95

Pro Gln Met Thr Phe Gly Arg Leu Gln Gly Ile Ser Pro Lys Ile Met
100 105 110

Pro Lys Lys Pro Ala Glu Glu Gly Asn Asp Ser Glu Glu Val Pro Glu
115 120 125

Ala Ser Gly Pro Gln Asn Asp Gly Lys Glu Leu Cys Pro Pro Gly Lys
130 135 140

Pro Thr Thr Ser Glu Lys Ile His Glu Arg Ser Gly Asn Arg Glu Ala
145 150 155 160

ES 2 734 889 T3

Gln Glu Lys Glu Glu Arg Arg Gly Thr Ala His Arg Trp Ser Ser Gln
 165 170 175

Asn Thr His Asn Ile Gly Arg Phe Ser Leu Ser Thr Ser Met Gly Ala
 180 185 190

Val His Gly Thr Pro Lys Thr Ile Thr His Asn Arg Asp Pro Lys Gly
 195 200 205

Gly Asn Met Pro Gly Pro Thr Asp Cys Val Arg Glu Asn Ser Trp
 210 215 220

<210> 2
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr Val
 1 5

<210> 3
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

Met Asn Gly Asp Asp Thr Phe Ala Arg Arg Pro Thr Val Gly Ala Gln
 1 5 10 15

Ile Pro Glu Lys Ile Gln Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe
 20 25 30

Ser Lys Glu Glu Trp Glu Lys Met Lys Val Ser Glu Lys Ile Val Tyr
 35 40 45

Val Tyr Met Lys Arg Lys Tyr Glu Ala Met Thr Lys Leu Gly Phe Lys
 50 55 60

Ala Ile Leu Pro Ser Phe Met Arg Asn Lys Arg Val Thr Asp Phe Gln
 65 70 75 80

Gly Asn Asp Phe Asp Asn Asp Pro Asn Arg Gly Asn Gln Val Gln Arg
 85 90 95

Pro Gln Met Thr Phe Gly Arg Leu Gln Gly Ile Phe Pro Lys Ile Met
 100 105 110

ES 2 734 889 T3

Pro Lys Lys Pro Ala Glu Glu Gly Asn Val Ser Lys Glu Val Pro Glu
 115 120 125

Ala Ser Gly Pro Gln Asn Asp Gly Lys Gln Leu Cys Pro Pro Gly Lys
 130 135 140

Pro Thr Thr Ser Glu Lys Ile Asn Met Ile Ser Gly Pro Lys Arg Gly
 145 150 155 160

Glu His Ala Trp Thr His Arg Leu Arg Glu Arg Lys Gln Leu Val Ile
 165 170 175

Tyr Glu Glu Ile Ser Asp Pro Glu Glu Asp Asp Glu
 180 185

<210> 4
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 4

Met Asn Gly Asp Asp Ala Phe Ala Arg Arg Pro Arg Asp Asp Ala Gln
 1 5 10 15

Ile Ser Glu Lys Leu Arg Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe
 20 25 30

Ser Lys Lys Glu Trp Glu Lys Met Lys Ser Ser Glu Lys Ile Val Tyr
 35 40 45

Val Tyr Met Lys Leu Asn Tyr Glu Val Met Thr Lys Leu Gly Phe Lys
 50 55 60

Val Thr Leu Pro Pro Phe Met Arg Ser Lys Arg Ala Ala Asp Phe His
 65 70 75 80

Gly Asn Asp Phe Gly Asn Asp Arg Asn His Arg Asn Gln Val Glu Arg
 85 90 95

Pro Gln Met Thr Phe Gly Ser Leu Gln Arg Ile Phe Pro Lys Ile Met
 100 105 110

Pro Lys Lys Pro Ala Glu Glu Glu Asn Gly Leu Lys Glu Val Pro Glu
 115 120 125

Ala Ser Gly Pro Gln Asn Asp Gly Lys Gln Leu Cys Pro Pro Gly Asn
 130 135 140

10

ES 2 734 889 T3

Pro Ser Thr Leu Glu Lys Ile Asn Lys Thr Ser Gly Pro Lys Arg Gly
 145 150 155 160

Lys His Ala Trp Thr His Arg Leu Arg Glu Arg Lys Gln Leu Val Val
 165 170 175

Tyr Glu Glu Ile Ser Asp Pro Glu Glu Asp Asp Glu
 180 185

<210> 5
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 5

Met Asn Gly Asp Asp Ala Phe Val Arg Arg Pro Arg Val Gly Ser Gln
 1 5 10 15

Ile Pro Gln Lys Met Gln Lys His Pro Trp Arg Gln Val Cys Asp Arg
 20 25 30

Gly Ile His Leu Val Asn Leu Ser Pro Phe Trp Lys Val Gly Arg Glu
 35 40 45

Pro Ala Ser Ser Ile Lys Ala Leu Leu Cys Gly Arg Gly Glu Ala Arg
 50 55 60

Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe Ser Glu Lys Glu Trp Glu Lys
 65 70 75 80

Met Lys Ala Ser Glu Lys Ile Ile Tyr Val Tyr Met Lys Arg Lys Tyr
 85 90 95

Glu Ala Met Thr Lys Leu Gly Phe Lys Ala Thr Leu Pro Pro Phe Met
 100 105 110

Arg Asn Lys Arg Val Ala Asp Phe Gln Gly Asn Asp Phe Asp Asn Asp
 115 120 125

Pro Asn Arg Gly Asn Gln Val Glu His Pro Gln Met Thr Phe Gly Arg
 130 135 140

Leu Gln Gly Ile Phe Pro Lys Ile Thr Pro Glu Lys Pro Ala Glu Glu
 145 150 155 160

Gly Asn Asp Ser Lys Gly Val Pro Glu Ala Ser Gly Pro Gln Asn Asn
 165 170 175

10

ES 2 734 889 T3

Gly Lys Gln Leu Arg Pro Ser Gly Lys Leu Asn Thr Ser Glu Lys Val
 180 185 190

Asn Lys Thr Ser Gly Pro Lys Arg Gly Lys His Ala Trp Thr His Arg
 195 200 205

Val Arg Glu Arg Lys Gln Leu Val Ile Tyr Glu Glu Ile Ser Asp Pro
 210 215 220

Gln Glu Asp Asp Glu
 225

<210> 6
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 6

Met Asn Gly Asp Asp Ala Phe Ala Arg Arg Pro Arg Ala Gly Ser Gln
 1 5 10 15

Ile Pro Glu Lys Ile Gln Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe
 20 25 30

Ser Lys Lys Glu Trp Glu Lys Met Lys Ser Ser Glu Lys Ile Ile Tyr
 35 40 45

Val Tyr Met Lys Arg Lys Tyr Glu Ala Met Thr Lys Leu Gly Phe Lys
 50 55 60

Ala Thr Leu Pro Pro Phe Met Cys Asn Thr Gly Ala Thr Asp Leu Gln
 65 70 75 80

Gly Asn Asp Phe Asp Asn Asp Arg Asn His Arg Asn Gln Val Glu Arg
 85 90 95

Ser Gln Met Thr Phe Gly Arg Leu Gln Gly Ile Phe Pro Lys Ile Met
 100 105 110

Pro Lys Lys Pro Ala Glu Val Gly Asn Asp Ser Lys Glu Val Pro Glu
 115 120 125

Ala Ser Gly Leu Gln Asn Asp Gly Lys Gln Leu Cys Pro Pro Gly Lys
 130 135 140

Pro Thr Thr Ser Glu Lys Ile Asn Lys Ala Ser Gly Pro Lys Arg Gly
 145 150 155 160

10

ES 2 734 889 T3

Lys His Ala Trp Thr His Arg Leu Arg Glu Arg Lys Gln Leu Val Ile
 165 170 175

Tyr Glu Glu Ile Ser Asp Pro Glu Glu Asp Asp Glu
 180 185

5 <210> 7
 <211> 151
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 7

Met Asn Gly Asp Asp Ala Phe Ala Arg Arg Pro Arg Val Asp Ala Gln
 1 5 10 15

Ile Pro Glu Lys Ile Gln Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe
 20 25 30

Ser Lys Glu Glu Trp Glu Lys Met Lys Ala Ser Glu Lys Ile Leu Tyr
 35 40 45

Val Tyr Met Lys Arg Lys Tyr Glu Ala Met Thr Lys Leu Gly Phe Lys
 50 55 60

Ala Thr Leu Pro Pro Phe Met Cys Asn Lys Arg Thr Ala Asp Phe Gln
 65 70 75 80

Gly Asn Asp Phe Asp Asn Asp Tyr Asn His Gly His Gln Gly Ser Thr
 85 90 95

Val His Ala Ser Ser Ser Phe Leu His Val Pro Gln Met Thr Ile Ser
 100 105 110

Ser Val Ser Leu Pro Thr Tyr Ser Gln Met Asp His Pro Ser Pro Arg
 115 120 125

Thr Arg Lys Leu Phe Arg Glu Arg Arg Pro Asn Cys Pro Thr Thr Cys
 130 135 140

10 Cys Arg Ile Leu Leu Gln Asp
 145 150

15 <210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 8

ES 2 734 889 T3

Lys Val Ser Glu Lys Ile Val Tyr Val

5 <210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 9

Lys Ser Ser Glu Lys Ile Val Tyr Val
1 5

10

15 <210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 10

Lys Ala Ser Glu Lys Ile Ile Tyr Val
1 5

20

25 <210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 11

Lys Ser Ser Glu Lys Ile Ile Tyr Val
1 5

30 <210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 12

Lys Ala Ser Glu Lys Ile Leu Tyr Val
1 5

40 <210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45 <400> 13

Thr Ser Asp Pro Ser Tyr Gly
1 5

50 <210> 14
<211> 4
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 734 889 T3

<400> 14

Gln Gly Ser Tyr
1

5 <210> 15
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 15

Cys Ala Met Thr Ser Gly Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe
1 5 10

15 <210> 16
<211> 5
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 16

Leu Asn His Asn Val
1 5

25 <210> 17
<211> 6
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 17

Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe
1 5

30

<210> 18
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35

<400> 18

Cys Ala Thr Ser Arg Gly Gln Gly Gly Gln Pro Gln His Phe
1 5 10

40

<210> 19
<211> 115
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45

<400> 19

Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe Val Gln Glu Lys
1 5 10 15

Glu Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser Asp Pro Ser Tyr
20 25 30

ES 2 734 889 T3

Gly Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu Met Ile Phe Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr
 50 55 60

Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser
 65 70 75 80

Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala Met Thr Ser
 85 90 95

Gly Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr
 100 105 110

Ile Ile Pro
 115

<210> 20
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 20

Asp Ala Met Val Ile Gln Asn Pro Arg Tyr Gln Val Thr Gln Phe Gly
 1 5 10 15

Lys Pro Val Thr Leu Ser Cys Ser Gln Thr Leu Asn His Asn Val Met
 20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Gln Ala Pro Lys Leu Leu Phe His
 35 40 45

Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe Asn Asn Glu Ala Asp Thr Pro Asp Asn Phe
 50 55 60

Gln Ser Arg Arg Pro Asn Thr Ser Phe Cys Phe Leu Asp Ile Arg Ser
 65 70 75 80

Pro Gly Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Leu Cys Ala Thr Ser Arg Gly
 85 90 95

Gln Gly Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile
 100 105 110

Leu Glu

10

ES 2 734 889 T3

<210> 21
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 21

Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
 1 5 10 15

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
 20 25 30

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr
 35 40 45

Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
 50 55 60

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
 65 70 75 80

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
 85 90 95

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser
 100 105 110

Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
 115 120 125

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 130 135

10 <210> 22
 <211> 170
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 22

Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser
 1 5 10 15

Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
 20 25 30

Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
 35 40 45

ES 2 734 889 T3

Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu
 50 55 60

Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr
 65 70 75 80

Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His
 85 90 95

Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val
 100 105 110

Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Cys Gly Ile Thr
 115 120 125

Ser Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile
 130 135 140

Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val
 145 150 155 160

Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 165 170

5 <210> 23
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 23

Met Ser Leu Ser Ser Leu Leu Lys Val Val Thr Ala Ser Leu Trp Leu
 1 5 10 15

Gly Pro Gly Ile Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe
 20 25 30

Val Gln Glu Lys Glu Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
 35 40 45

Asp Pro Ser Tyr Gly Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu
 50 55 60

Met Ile Phe Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr
 65 70 75 80

Glu Gly Arg Tyr Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn
 85 90 95

10

ES 2 734 889 T3

Leu Val Ile Ser Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110

Ala Met Thr Ser Gly Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly
 115 120 125

Thr Arg Leu Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
 130 135 140

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
 145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
 165 170 175

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
 180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
 195 200 205

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
 210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
 225 230 235 240

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
 245 250 255

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 260 265 270

Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 24
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 24

Met Gly Pro Gly Leu Leu His Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Thr
 1 5 10 15

Gly His Gly Asp Ala Met Val Ile Gln Asn Pro Arg Tyr Gln Val Thr
 20 25 30

10

ES 2 734 889 T3

Gln Phe Gly Lys Pro Val Thr Leu Ser Cys Ser Gln Thr Leu Asn His
35 40 45

Asn Val Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Gln Ala Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Phe His Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe Asn Asn Glu Ala Asp Thr Pro
65 70 75 80

Asp Asn Phe Gln Ser Arg Arg Pro Asn Thr Ser Phe Cys Phe Leu Asp
85 90 95

Ile Arg Ser Pro Gly Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Leu Cys Ala Thr
100 105 110

Ser Arg Gly Gln Gly Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

ES 2 734 889 T3

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
 290 295 300

Lys Arg Lys Asp Phe
 305

5 <210> 25
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético
 <400> 25

Met Ser Leu Ser Ser Leu Leu Lys Val Val Thr Ala Ser Leu Trp Leu
 1 5 10 15

Gly Pro Gly Ile Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe
 20 25 30

Val Gln Glu Lys Glu Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
 35 40 45

Asp Pro Ser Tyr Gly Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu
 50 55 60

Met Ile Phe Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr
 65 70 75 80

Glu Gly Arg Tyr Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn
 85 90 95

Leu Val Ile Ser Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110

Ala Met Thr Ser Gly Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly
 115 120 125

Thr Arg Leu Thr Ile Ile Pro Asn Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala
 130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
 165 170 175

ES 2 734 889 T3

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
 180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
 195 200 205

Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
 210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
 225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu
 245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270

Ser

<210> 26
 <211> 303
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético

<400> 26

Met Gly Pro Gly Leu Leu His Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Thr
 1 5 10 15

Gly His Gly Asp Ala Met Val Ile Gln Asn Pro Arg Tyr Gln Val Thr
 20 25 30

Gln Phe Gly Lys Pro Val Thr Leu Ser Cys Ser Gln Thr Leu Asn His
 35 40 45

Asn Val Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Gln Ala Pro Lys Leu
 50 55 60

Leu Phe His Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe Asn Asn Glu Ala Asp Thr Pro
 65 70 75 80

Asp Asn Phe Gln Ser Arg Arg Pro Asn Thr Ser Phe Cys Phe Leu Asp
 85 90 95

5

10

ES 2 734 889 T3

Ile Arg Ser Pro Gly Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Leu Cys Ala Thr
 100 105 110

Ser Arg Gly Gln Gly Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg
 115 120 125

Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
 130 135 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
 180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
 225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 245 250 255

Ala Cys Gly Ile Thr Ser Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
 260 265 270

Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
 275 280 285

Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 290 295 300

<210> 27
 <211> 1842
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 27
 atgtcacttt ctagcctgct gaaggtggtc acagcttcac tgtggctagg acctggcatt

5

10

ES 2 734 889 T3

gccagaaga taactcaaac ccaaccagga atgttcgtgc aggaaaagga ggctgtgact 120
 ctggactgca catatgacac cagtgatcca agttatggtc tattctggta caagcagccc 180
 agcagtgggg aatgatttt tcttattttat caggggtctt atgaccagca aatgcaaca 240
 gaaggtcgct actcattgaa tttccagaag gcaagaaaat cgcacaacct tgtcatctcc 300
 gcttcacaac tgggggactc agcaatgtac ttctgtgcaa tgaccagcgg gtttgaaat 360
 gagaaattaa cctttgggac tggacaaga ctccaccatca taccataat ccagaaccct 420
 gaccctgccg tgtaccagct gagagactct aaatccagtg acaagtctgt ctgcctattc 480
 accgattttg attctcaaac aatgtgtca caaagtaagg attctgatgt gtatatcaca 540
 gacaaaactg tgctagacat gaggtctatg gacttcaaga gcaacagtgc tgtggcctgg 600
 agcaacaaat ctgactttgc atgtgcaaac gccttcaaca acagcattat tccagaagac 660
 accttcttcc ccagcccaga aagttcctgt gatgtcaagc tggtcgagaa aagctttgaa 720
 acagatacga acctaaactt tcaaacctg tcagtgattg ggttccgaat cctcctcctg 780
 aaagtggccg ggttaaatct gctcatgacg ctgcggtctg ggtccagccg ggccaagcgg 840
 tccggatccg gagccaccaa cttcagcctg ctgaagcagg cgggacgct ggaggagaac 900
 cccggcccca tgggtcctgg gcttctccac tggatggccc tttgtctcct tggaacaggt 960
 catggggatg ccatggtcat ccagaaccca agataccagg ttaccagtt tggaaagcca 1020
 gtgaccctga gttgttctca gactttgaac cataacgtca tgtactggta ccagcagaag 1080
 tcaagtcagg ccccaaagct gctgttccac tactatgaca aagattttaa caatgaagca 1140
 gacaccctg ataacttcca atccaggagg ccgaacactt ctttctgctt tcttgacatc 1200
 cgctcaccag gcctggggga cgcagccatg tacctgtgtg ccaccagcag aggacaggg 1260
 gggcagccc agcattttg tgatgggact cgactctcca tctagagga cctgaacaag 1320
 gtgttccac ccgaggtgc tgtgtttgag ccatcagaag cagagatctc ccacaccaa 1380
 aaggccacac tgggtgtcct ggccacaggc ttcttccctg accacgtgga gctgagctgg 1440
 tgggtgaatg ggaaggagg gcacagtgg gtcagcacgg acccgagcc cctcaaggag 1500
 cagcccgcc tcaatgactc cagatactgc ctgagcagcc gcctgaggg ctcgccacc 1560
 ttctggcaga accccgcaa ccacttccgc tgtcaagtcc agttctacgg gctctcggag 1620
 aatgacgagt ggaccagga tagggccaaa cccgtcacc agatcgtcag cgcagggcc 1680
 tgggtagag cagactgtgg cttacctcg gtgcctacc agcaaggggt cctgtctgcc 1740
 accatcctct atgagatcct gctagggag gccaccctgt atgctgtgct ggtcagcgc 1800
 cttgtgttga tggccatggt caagagaaag gatttctgat aa 1842

<210> 28
 <211> 1815
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

5

10

ES 2 734 889 T3

<400> 28

atgtcacttt	ctagcctgct	gaaggtggtc	acagcttcac	tgtggctagg	acctggcatt	60
gccagaaga	taactcaaac	ccaaccagga	atgttcgtgc	aggaaaagga	ggctgtgact	120
ctggactgca	catatgacac	cagtgatcca	agttatggtc	tattctggta	caagcagccc	180
agcagtgggg	aatgattttt	tcttatttat	caggggtctt	atgaccagca	aatgcaaca	240
gaaggtcgct	actcattgaa	ttccagaag	gcaagaaaat	ccgccaacct	tgtcatctcc	300
gcttcacaac	tgggggactc	agcaatgtac	ttctgtgcaa	tgaccagcgg	gtttggaaat	360
gagaaattaa	cctttgggac	tggaacaaga	ctcaccatca	taccaatga	catccagaac	420
ccagaacctg	ctgtgtacca	gttaaaagat	cctcgggtctc	aggacagcac	cctctgcctg	480
ttcaccgact	ttgactccca	aatcaatgtg	ccgaaaacca	tggaatctgg	aacgttcac	540
actgacaaaa	ctgtgctgga	catgaaagct	atggattcca	agagcaatgg	ggccattgcc	600
tggagcaacc	agacaagctt	cacctgcca	gatatcttca	aagagacca	cgccacctac	660
cccagttcag	acgttccctg	tgatgccacg	ttgactgaga	aaagctttga	aacagatatg	720
aacctaaact	ttcaaacct	gtcagttatg	ggactccgaa	tcctcctgct	gaaagtagcc	780
ggatttaacc	tgctcatgac	gctgaggctg	tggtccagtc	ggccaagcg	gtccggatcc	840
ggagccacca	acttcagcct	gctgaagcag	gcgggcgacg	tggaggagaa	ccccggcccc	900
atgggtcctg	ggcttctcca	ctggatggcc	ctttgtctcc	ttggaacagg	tcatggggat	960
gccatggtca	tccagaacct	aagataccag	gttaccagtc	ttggaaagcc	agtgaccctg	1020
agttgttctc	agactttgaa	ccataacgtc	atgtactggt	accagcagaa	gtcaagtcat	1080
gccccaaagc	tgctgttcca	ctactatgac	aaagatttta	acaatgaagc	agacaccctc	1140
gataacttcc	aatccaggag	gccgaacct	tctttctgct	ttcttgacat	ccgctcacca	1200
ggcctggggg	acgcagccat	gtacctgtgt	gccaccagca	gaggacaggg	tgggcagccc	1260
cagcattttg	gtgatgggac	tcgactctcc	atcctagagg	atctgagaaa	tgtgactcca	1320
ccaaggtct	ccttgtttga	gccatcaaaa	gcagagattg	caaacaaca	aaaggctacc	1380
ctcgtgtgct	tggccagggg	cttcttccct	gaccacgtgg	agctgagctg	gtgggtgaat	1440
ggcaaggagg	tccacagtgg	ggtcagcacg	gaccctcagg	cctacaagga	gagcaattat	1500
agctactgcc	tgagcagccg	cctgagggtc	tctgctacct	tctggcacia	tcctcgcaac	1560
cacttccgct	gccaagtgca	gttccatggg	ctttcagagg	aggacaagtg	gccagagggc	1620
tcacccaaac	ctgtcacaca	gaacatcagt	gcagaggcct	ggggccgagc	atgtgggatt	1680
acctcatcct	atcaacaagg	ggtcttgtct	gccaccatcc	tctatgagat	cctgctaggg	1740
aaagccaccc	tgtatgctgt	gcttgtcagt	acactggtgg	tgatggctat	ggtcaaaaga	1800
aagaactcat	gataa					1815

ES 2 734 889 T3

<210> 29
 <211> 1842
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

10

<400> 29

```

atggcactga gcagcctgct gaaggtggtg acagccagcc tgtggctggg ccctggaatc      60
gcccaagaaga tcaccagac ccagcccggc atgttcgtgc aggaaaaaga agccgtgacc      120
ctggactgca cctacgacac cagcgacccc agctacggcc tgttctggtg caagcagccc      180
agcagcggcg agatgatctt cctgatctac cagggcagct acgaccagca gaacgccacc      240
gagggccggt acagcctcaa cttccagaag gcccggaagt ccgccaacct ggtgatcagc      300
gccagccagc tgggcgacag cgccatgtac ttttgcgcca tgaccagcgg cttcggcaac      360
gagaagctga ccttcggcac cggcaccggg ctgacatca tccccaacat ccagaacccc      420
gatcctgctg tgtaccagct gagggacagc aagagcagcg acaagagcgt gtgcctgttc      480
accgacttog acagccagac caacgtgtct cagtctaagg atagtgatgt gtatatcacc      540
gacaagaccg tgctggacat gcggagcatg gacttcaaga gcaacagcgc cgtggcctgg      600
tccaacaaga gcgacttcgc ctgcgccaac gccttcaaca acagcatcat ccccgaggac      660
acctttttcc ccagccccga gagcagctgc gacgtgaaac tgggtggagaa gagcttcgag      720
acagacacca acctgaactt ccagaacctg agcgtgatcg gcttcagaat cctgctgctg      780
aaggtggccg gcttcaacct gctgatgacc ctgctgctgt ggagcagccg ggccaagaga      840
agcggcagcg gcgccacca cttcagcctg ctgaagcagg ccggcgacgt ggaggaaaac      900
cctggcccta tgggacctgg cctgctgcac tggatggccc tgtgtctgct gggcacaggc      960
cacggcgacg ctatggtgat ccagaatccc agataccagg tgacacagtt cggcaagccc     1020
gtgacactga gctgcagcca gaccctgaac cacaacgtga tgtactggta tcagcagaag     1080
tccagccagg cccccaagct gctgttccac tactacgaca aggacttcaa caacgaggcc     1140
gacacccccg acaacttcca gagcagacgg cccaatacca gcttctgctt cctggacatc     1200
agaagccctg gcctggggga cgccgccatg tacctgtgtg ccaccagcag aggccagggc     1260
ggacagcccc agcacttcgg cgacggcacc agactgagca tcctcgagga cctgaacaag     1320
gtgttcccc ccgaggtggc cgtgttcgag cccagcgagg ccgagattag ccacaccag     1380
aaagccacc tggtgtgcct ggccaccggc tttttccccg accacgtgga gctgtcttgg     1440
    
```

ES 2 734 889 T3

tgggtgaacg gcaaagaggt gcacagcggg gtctccaccg acccccagcc cctgaaagag 1500
 cagccccgcc tgaacgacag ccggtactgc ctctcttctc ggctgagagt gtccgccacc 1560
 ttctggcaga acccccggaa ccaactccgg tgccaggtgc agttctacgg cctgagcgag 1620
 aacgacgagt ggaccagga cagagccaag cctgtgacct agatcgtgtc tgccgaggcc 1680
 tgggggcgcg ccgattgcgg cttcaccagc gtgtcctacc agcagggcgt gctgtctgcc 1740
 accatcctgt acgagatcct gctgggcaag gccaccctgt acgccgtgct ggtgtccgcc 1800
 ctgggtgctga tggctatggt gaagcggag gacttctgat aa 1842

<210> 30
 <211> 1815
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 30

atggcactga gcagcctgct gaaggtggtc accgccagcc tgtggctggg ccctggaatc 60
 gccagaaga tcaccagac ccagcccggc atgttcgtgc aggaaaaaga ggccgtcacc 120
 ctggactgca cctacgacac cagcgacccc agctacggcc tgttctggta caagcagccc 180
 agcagcggcg agatgatctt cctgatctac cagggcagct acgaccagca gaacgccacc 240
 gagggccggt acagcctgaa cttccagaag gcccggaagt ccgccaacct ggtcatcagc 300
 gccagccagc tgggcgacag cgccatgtac ttttgcgcca tgaccagcgg cttcggcaac 360
 gagaagctga ccttcggcac cggcaccggg ctgaccatca tccccaacga catccagaac 420
 cccgagcccc ccggtgtacca gctgaaggac ccagaagcc aggacagcac cctgtgcctg 480
 ttcaccgact tgacagcca gatcaacgtg cccaagacaa tggaaagcgg caccttcac 540
 accgacaaga ccgtgctgga catgaaggct atggacagca agagcaacgg cgccattgcc 600
 tggccaacc agaccagctt cacatgccag gacatcttca aagagacaaa cgccacctac 660
 ccctccagcg acgtgcctg tgacgccacc ctgaccgaga agtccttoga gacagacatg 720
 aacctcaact tccagaacct gagcgtgatg ggccctgcgga tcctgctgct gaaagtggcc 780
 ggcttcaacc tgctgatgac cctgcccgtg tggccagcc gggccaagag atctggcagc 840
 ggcgccacca acttcagtct gctgaagcag gccggcgacg tggaaagagaa ccctggccct 900
 atgggcccag gcctgctgca ttggatggcc ctgtgtctgc tgggcaccgg acacggcgac 960
 gctatggtca tccagaatcc cagataccag gtcacacagt tcggcaagcc cgtgaccctg 1020
 agctgcagcc agaccctgaa ccacaacgtg atgtactggt atcagcagaa gtccagccag 1080
 gcccccaagc tgctgttcca ctactacgac aaggacttca acaacgaggg cgacaccccc 1140

ES 2 734 889 T3

gacaacttcc agagcagacg gcccaatacc agcttctgct tcttggacat caggagccct 1200
 gggctgggcg acgctgctat gtacctgtgt gccaccagca gaggccaggg aggacagcct 1260
 cagcactttg gcgacggcac cagactgagc atcctggaag atctgcggaa cgtgaccccc 1320
 cccaaggtgt ccctgttcga gccagcaag gccgagatcg ccaacaagca gaaagccacc 1380
 ctctgtgtgcc tggccagagg cttcttcccc gaccacgtgg aactgtcttg gtgggtcaac 1440
 ggcaaagagg tgcacagcgg cgtcagcacc gaccctcagg cctacaaaga gagcaactac 1500
 agctactgcc tgagcagtcg gctgcgggtg tccgccacct tctggcacia cccccggaac 1560
 cacttcagat gccaggtgca gttccacggc ctgagcgaag aggacaagtg gcccgagggc 1620
 agccccaaagc ctgtcaccga gaacatcagc gccgaggcct ggggcagagc ctgtggcatc 1680
 accagcagct accagcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc 1740
 aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtcc accctggtgg tcatggctat ggtcaagcgg 1800
 aagaacagct gataa 1815

<210> 31
 <211> 672
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 31

atgaacggag acgacgcctt tgcaaggaga cccacggtg gtgctcaaat accagagaag 60
 atccaaaagg ccttcgatga tattgcaaaa tacttctcta aggaagagtg ggaaaagatg 120
 aaagcctcgg agaaaatctt ctatgtgtat atgaagagaa agtatgaggc tatgactaaa 180
 ctaggtttca aggccaccct cccacctttc atgtgtaata aacgggccga agacttccag 240
 gggaatgatt tggataatga ccctaaccgt gggaatcagg ttgaacgtcc tcagatgact 300
 ttcggcaggc tccagggaat ctccccgaag atcatgccca agaagccagc agaggaagga 360
 aatgattcgg aggaagtgcc agaagcatct ggcccacaaa atgatgggaa agagctgtgc 420
 cccccgggaa aaccaactac ctctgagaag attcacgaga gatctggaaa tagggaggcc 480
 caagaaaagg aagagagacg cggaacagct catcgggtga gcagtcagaa cacacacaac 540
 attggtcgat tcagtttgtc aacttctatg ggtgcagttc atggtacccc caaaacaatt 600
 acacacaaca gggaccctaaa aggggggaac atgcctggac ccacagactg cgtgagagaa 660
 aacagctggt ga 672

10

<210> 32
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 32

Lys Tyr Ser Glu Lys Ile Ser Tyr Val
 1 5

ES 2 734 889 T3

<210> 33
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5
 <400> 33

Lys Phe Ser Glu Lys Ile Ser Cys Val
 1 5

10
 <210> 34
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15
 <400> 34

Lys Ser Leu Glu Lys Ile Ser Tyr Val
 1 5

20
 <210> 35
 <211> 91
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25
 <400> 35

Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe Val Gln Glu Lys
 1 5 10 15

Glu Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser Asp Pro Ser Tyr
 20 25 30

Gly Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu Met Ile Phe Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr
 50 55 60

Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser
 65 70 75 80

Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe
 85 90

30
 <210> 36
 <211> 90
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 36

ES 2 734 889 T3

Asp Ala Met Val Ile Gln Asn Pro Arg Tyr Gln Val Thr Gln Phe Gly
 1 5 10 15

Lys Pro Val Thr Leu Ser Cys Ser Gln Thr Leu Asn His Asn Val Met
 20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Gln Ala Pro Lys Leu Leu Phe His
 35 40 45

Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe Asn Asn Glu Ala Asp Thr Pro Asp Asn Phe
 50 55 60

Gln Ser Arg Arg Pro Asn Thr Ser Phe Cys Phe Leu Asp Ile Arg Ser
 65 70 75 80

Pro Gly Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Leu
 85 90

5 <210> 37
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 37

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
 1 5 10 15

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
 20 25

15 <210> 38
 <211> 81
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 38

cgggccaagc ggtccggatc cggagccacc aacttcagcc tgctgaagca ggcgggagac 60

25 gtggaggaga accccggccc c 81

REIVINDICACIONES

1. Un receptor de linfocitos T aislado o purificado (TCR) que comprende secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 13-18 y que tienen especificidad antigénica por el punto de ruptura X del sarcoma sinovial (SSX)-2 (SEQ ID NO: 1), en el que el TCR también reconoce a SSX-3 (SEQ ID NO: 3), SSX-4 (SEQ ID NO: 4), SSX-5 (SEQ ID NO: 5), SSX-9 (SEQ ID NO: 6) y SSX-10 (SEQ ID NO: 7).
2. El TCR aislado o purificado de la reivindicación 1, en el que:
- (a) el TCR tiene especificidad antigénica por un péptido SSX-2 que comprende KASEKIFYV (SEQ ID NO: 2);
- (b) el TCR reconoce uno o más de KVSEKIVYV (SEQ ID NO: 8), KSSEKIVYV (SEQ ID NO: 9), KASEKIIYV (SEQ ID NO: 10), KSSEKIIYV (SEQ ID NO: 11) y KASEKILYV (SEQ ID NO: 12);
- (c) el TCR comprende las SEQ ID NO: 19 y 20;
- (d) el TCR comprende además las SEQ ID NO: 21 y 22; o
- (e) el TCR comprende (i) las SEQ ID NO: 23 y 24 o (ii) las SEQ ID NO: 25 y 26.
3. Un polipéptido aislado o purificado que comprende una porción funcional del TCR de la reivindicación 1, en el que la porción funcional comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 13-18.
4. El polipéptido aislado o purificado de la reivindicación 3, en el que:
- (a) la porción comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 19 y 20; o
- (b) el polipéptido aislado o purificado comprende (i) las SEQ ID NO: 23 y 24 o (ii) las SEQ ID NO: 25 y 26.
5. Una proteína aislada o purificada que comprende:
- (a) una primera cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 19 y una segunda cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 20;
- (b) una primera cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 23 y una segunda cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 24; o
- (c) una primera cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 25 y una segunda cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 26.
6. La proteína aislada o purificada de la reivindicación 5, en el que:
- (a) la proteína es una proteína de fusión; y/o
- (b) la proteína es un anticuerpo recombinante.
7. Un ácido nucleico aislado o purificado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el TCR de la reivindicación 1 o 2, el polipéptido de la reivindicación 3 o 4, o la proteína de la reivindicación 5 o 6.
8. El ácido nucleico aislado o purificado de la reivindicación 7, en el que el ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 27-30.
9. Un ácido nucleico aislado o purificado que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a la secuencia de nucleótidos del ácido nucleico de la reivindicación 7 u 8.
10. Un ácido nucleico aislado o purificado que comprende una secuencia de nucleótidos que hibrida en condiciones rigurosas con la secuencia de nucleótidos del ácido nucleico de la reivindicación 7 u 8.
11. Un vector de expresión recombinante que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 7-10.
12. El vector de expresión recombinante de la reivindicación 11, en el que el vector es un vector retroviral.
13. Una célula hospedadora aislada que comprende el vector de expresión recombinante de la reivindicación 11 o 12.
14. La célula hospedadora aislada de la reivindicación 13, en el que:
- (a) la célula es un linfocito de sangre periférica (PBL); y/o
- (b) la célula es un linfocito T CD8+ o un linfocito T CD4+.
15. Una población de células aislada que comprende al menos una célula hospedadora de la reivindicación 13 o 14.
16. Un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une de forma específica a una porción funcional del TCR de la reivindicación 1, en el que la porción funcional comprende las secuencias de aminoácidos de: SEQ ID NO: 13-18.
17. Una composición farmacéutica que comprende el TCR de la reivindicación 1 o 2, el polipéptido de la reivindicación 3 o 4, la proteína de la reivindicación 5 o 6, el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 7-

10, el vector de expresión recombinante de la reivindicación 11 o 12, la célula hospedadora de la reivindicación 13 o 14, la población de células de la reivindicación 15, o el anticuerpo, o porción de unión a antígeno del mismo, de la reivindicación 16, y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 18. Un método para detectar la presencia de cáncer en un hospedador, que comprende:
(a) poner en contacto una muestra que comprende células del cáncer con el TCR de la reivindicación 1 o 2, el polipéptido de la reivindicación 3 o 4, la proteína de la reivindicación 5 o 6, el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 7-10, el vector de expresión recombinante de la reivindicación 11 o 12, la célula hospedadora de la reivindicación 13 o 14, la población de células de la reivindicación 15, o el anticuerpo, o porción de unión a antígeno del mismo, de la reivindicación 16, formando así un complejo, y
10 (b) detectar el complejo, en el que la detección del complejo es indicativa de la presencia de cáncer en el hospedador.

- 15 19. El TCR de la reivindicación 1 o 2, el polipéptido de la reivindicación 3 o 4, la proteína de la reivindicación 5 o 6, el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 7-10, el vector de expresión recombinante de la reivindicación 11 o 12, la célula hospedadora de la reivindicación 13 o 14, la población de células de la reivindicación 15, el anticuerpo, o porción de unión a antígeno del mismo, de la reivindicación 16, o la composición farmacéutica de la reivindicación 17, para su uso en un método para tratar o prevenir el cáncer en un hospedador.

- 20 20. El método de la reivindicación 18, o el TCR, polipéptido, proteína, ácido nucleico, vector de expresión recombinante, célula hospedadora, anticuerpo, fragmento de unión a antígeno del mismo, o composición farmacéutica para su uso tal y como se describe en la reivindicación 19, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, glioma, melanoma, cáncer renal, linfoma, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, sarcoma sinovial, sarcoma osteogénico, leiomiomasarcoma uterino y carcinoma hepatocelular.
25

21. El TCR, polipéptido, proteína, ácido nucleico, vector de expresión recombinante, célula hospedadora, población, anticuerpo, porción de unión a antígeno del mismo o composición farmacéutica para su uso como se describe en la reivindicación 19 o 20, en el que el método comprende además la administración de 5-aza-2'-desoxicitidina (DAC) al
30 hospedador.

22. El método de la reivindicación 18 o 20, o la célula hospedadora de la reivindicación 13 o 14, o la población de células de la reivindicación 15 para su uso como se describe en las reivindicaciones 19-21, en el que la célula hospedadora es una célula que es autóloga para el hospedador o las células de la población son células que son
35 autólogas para el hospedador.

FIG. 1A

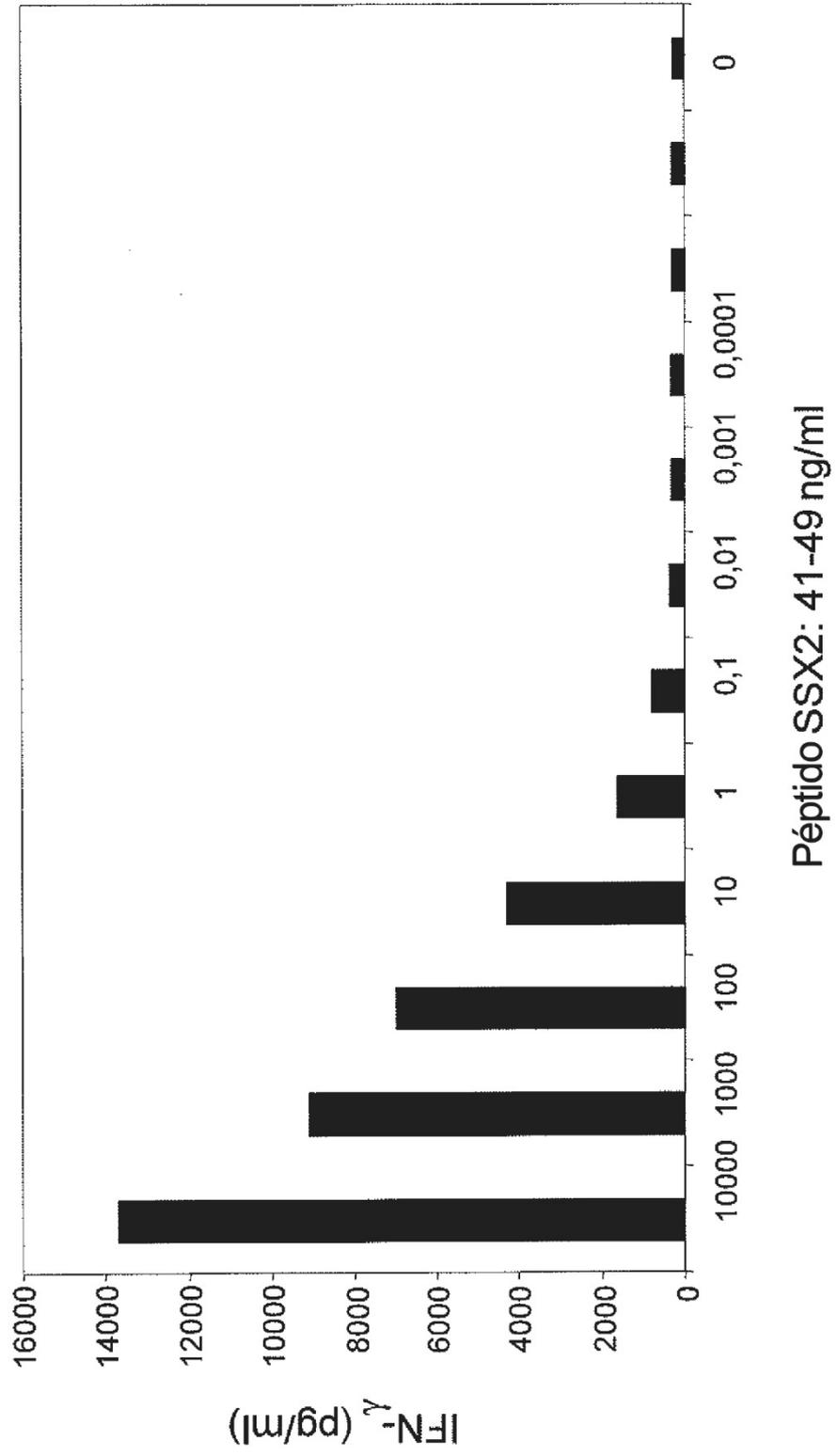


FIG. 1B

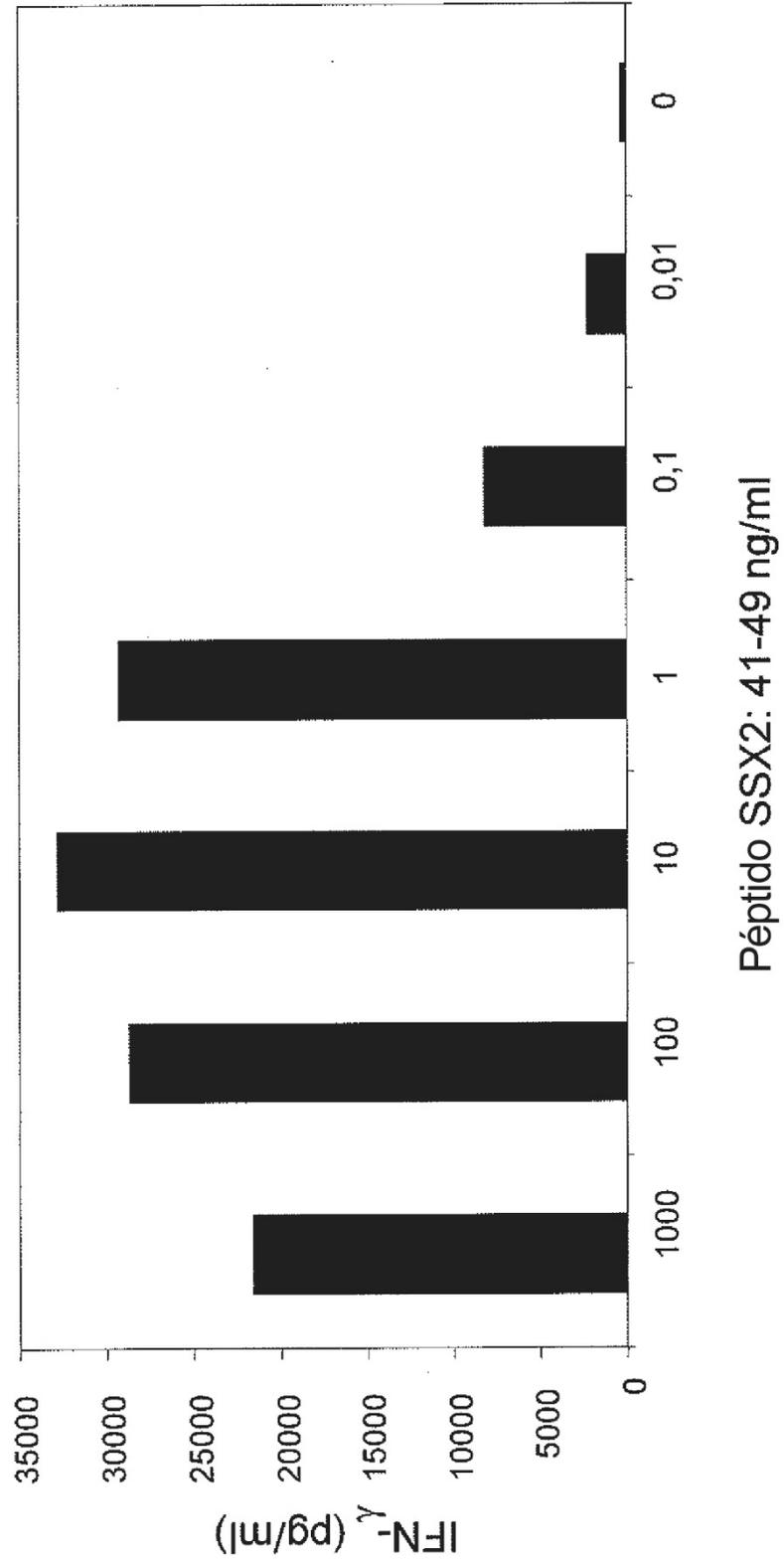


FIG. 2

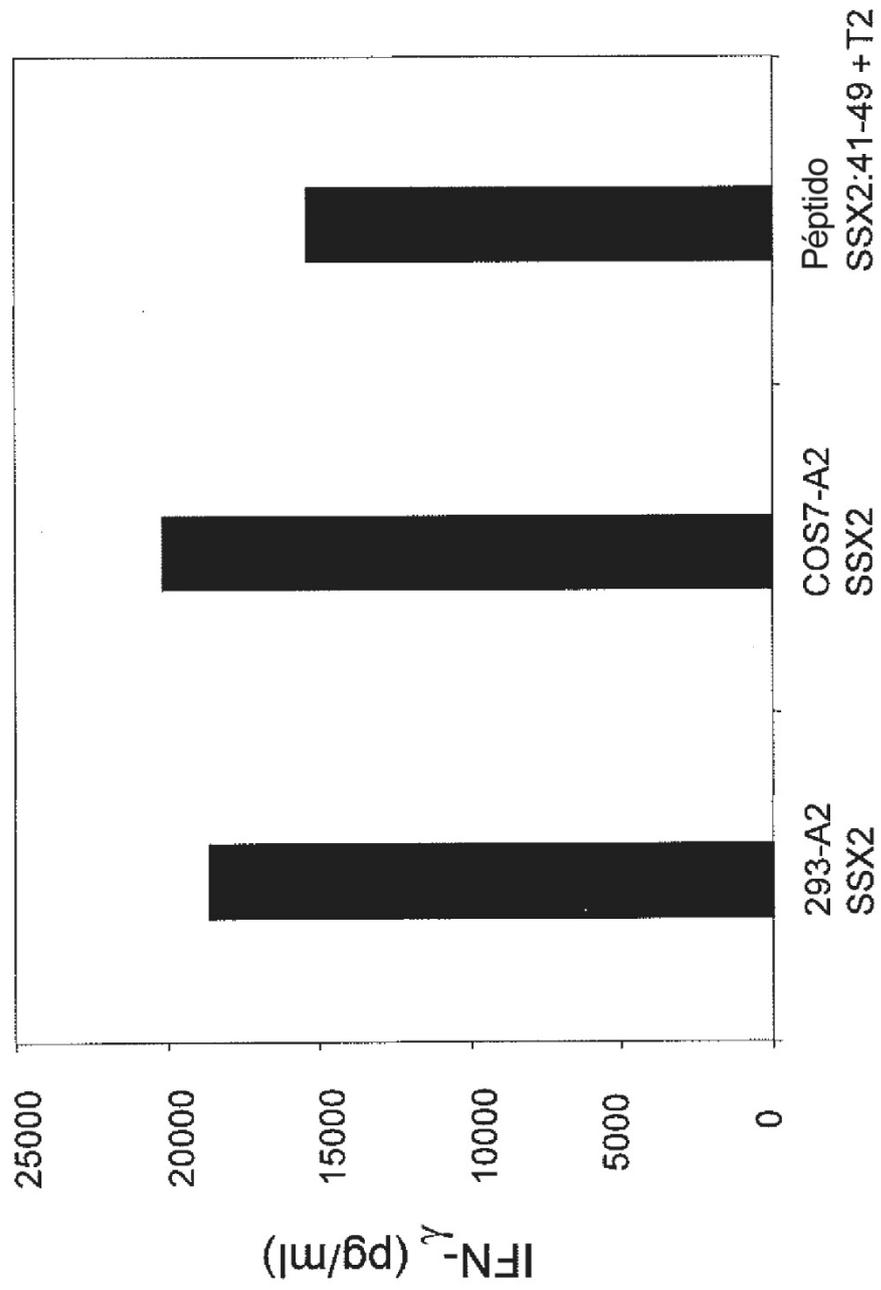


FIG. 3

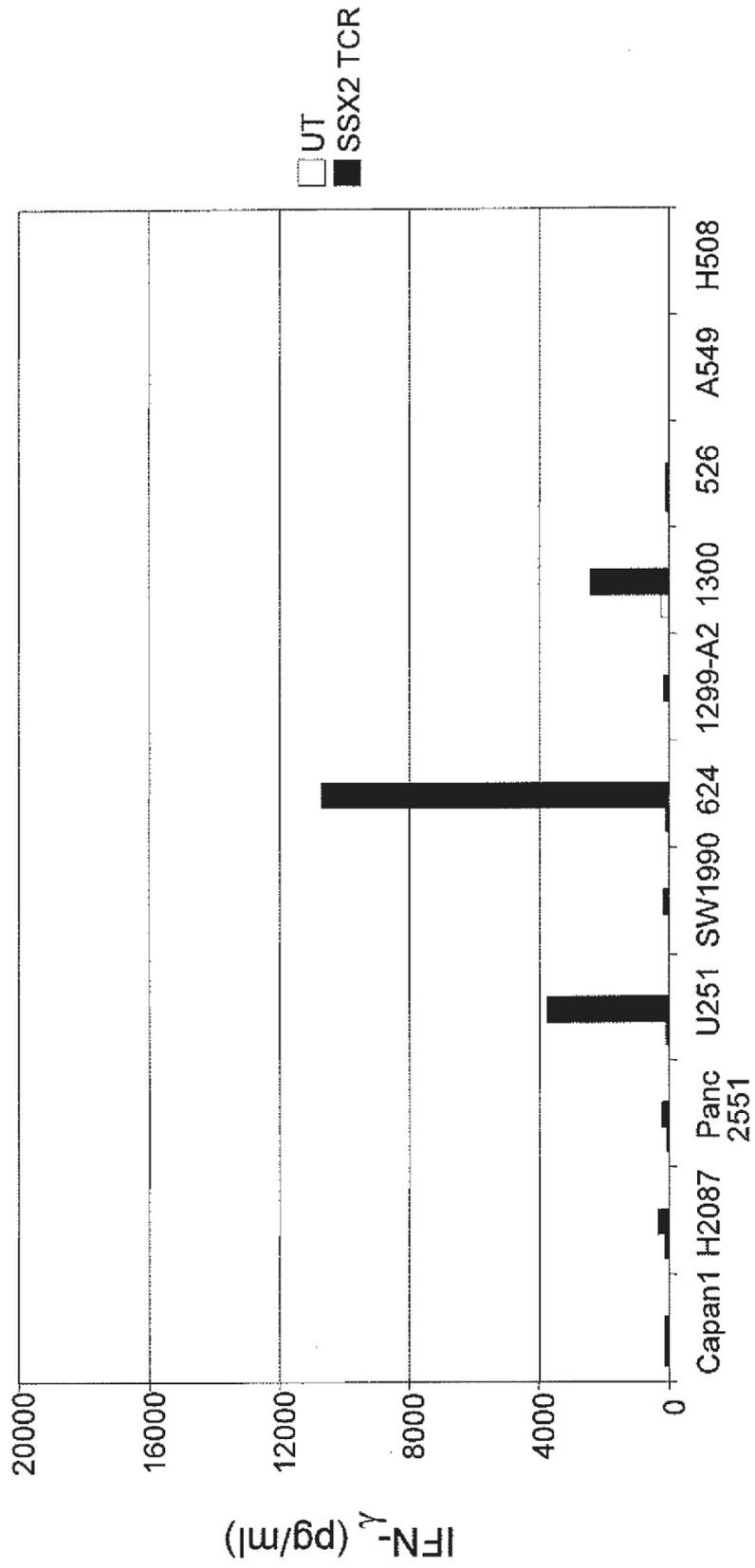


FIG. 4A

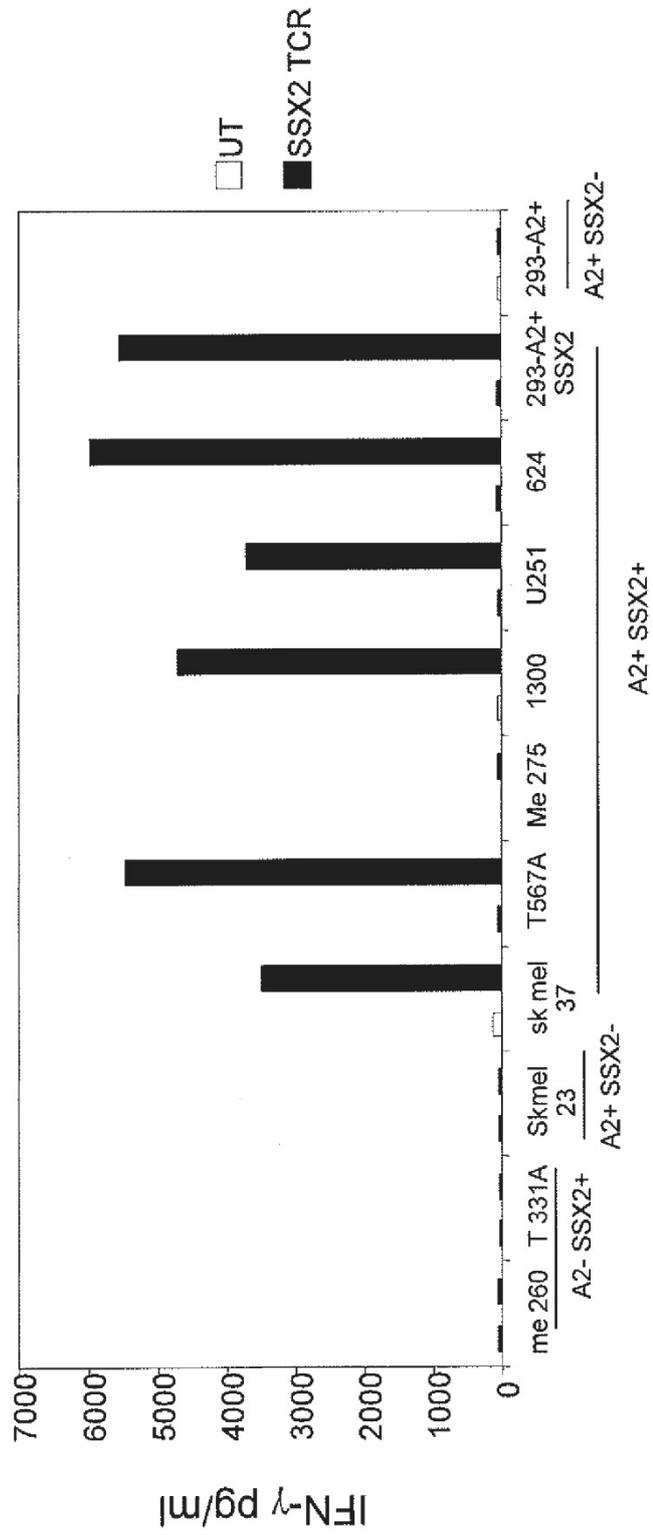


FIG. 4B

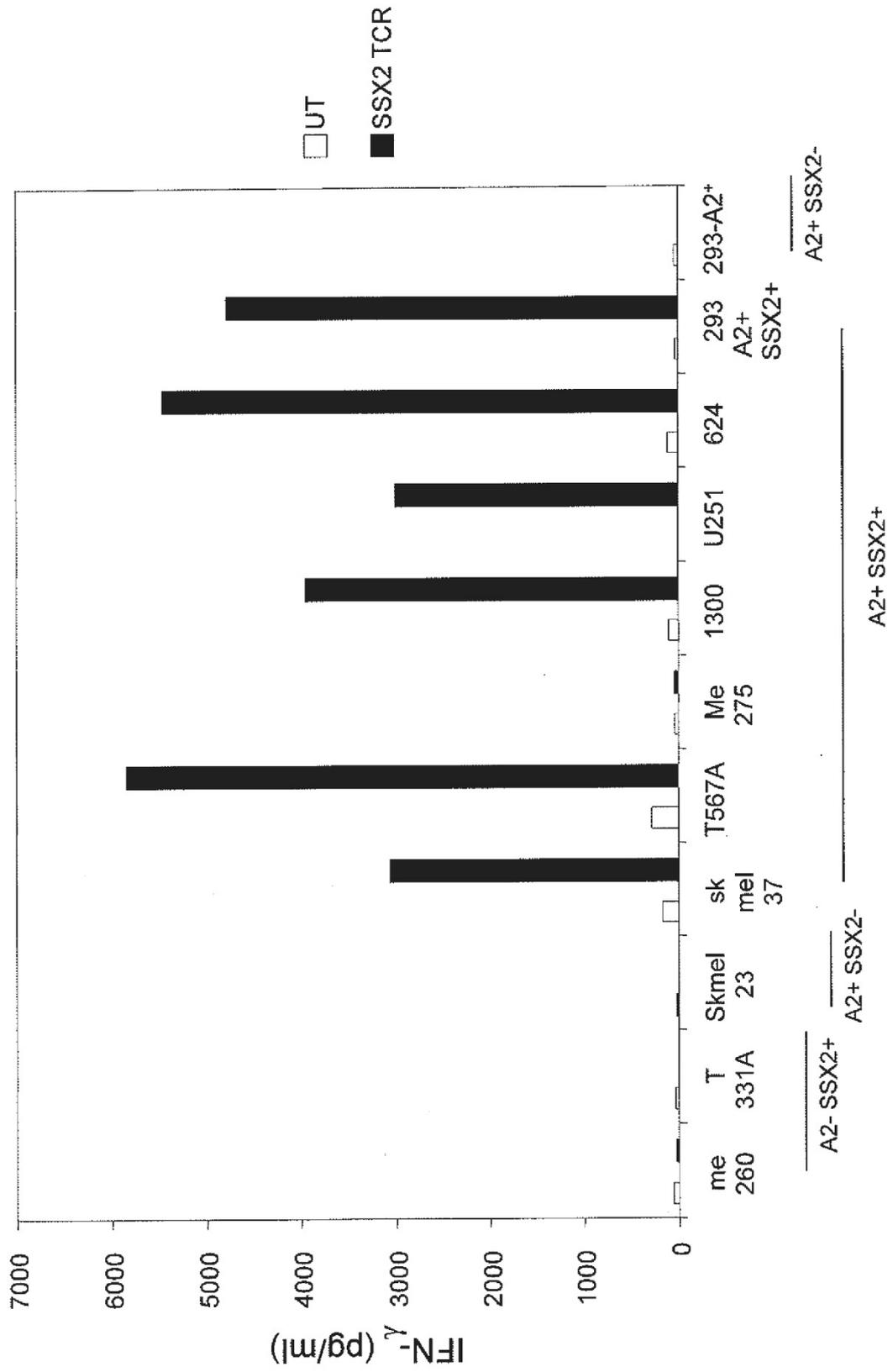
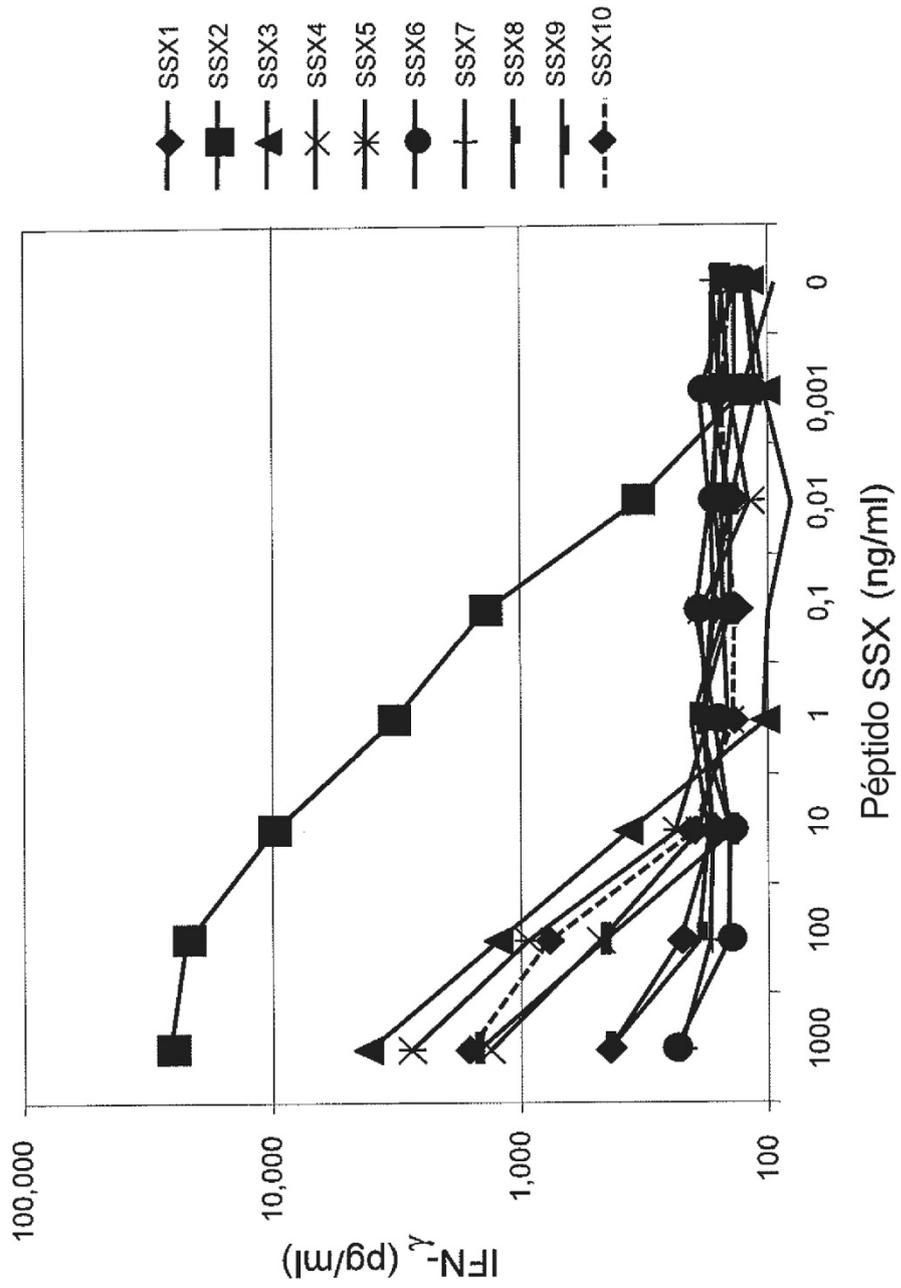


FIG. 5



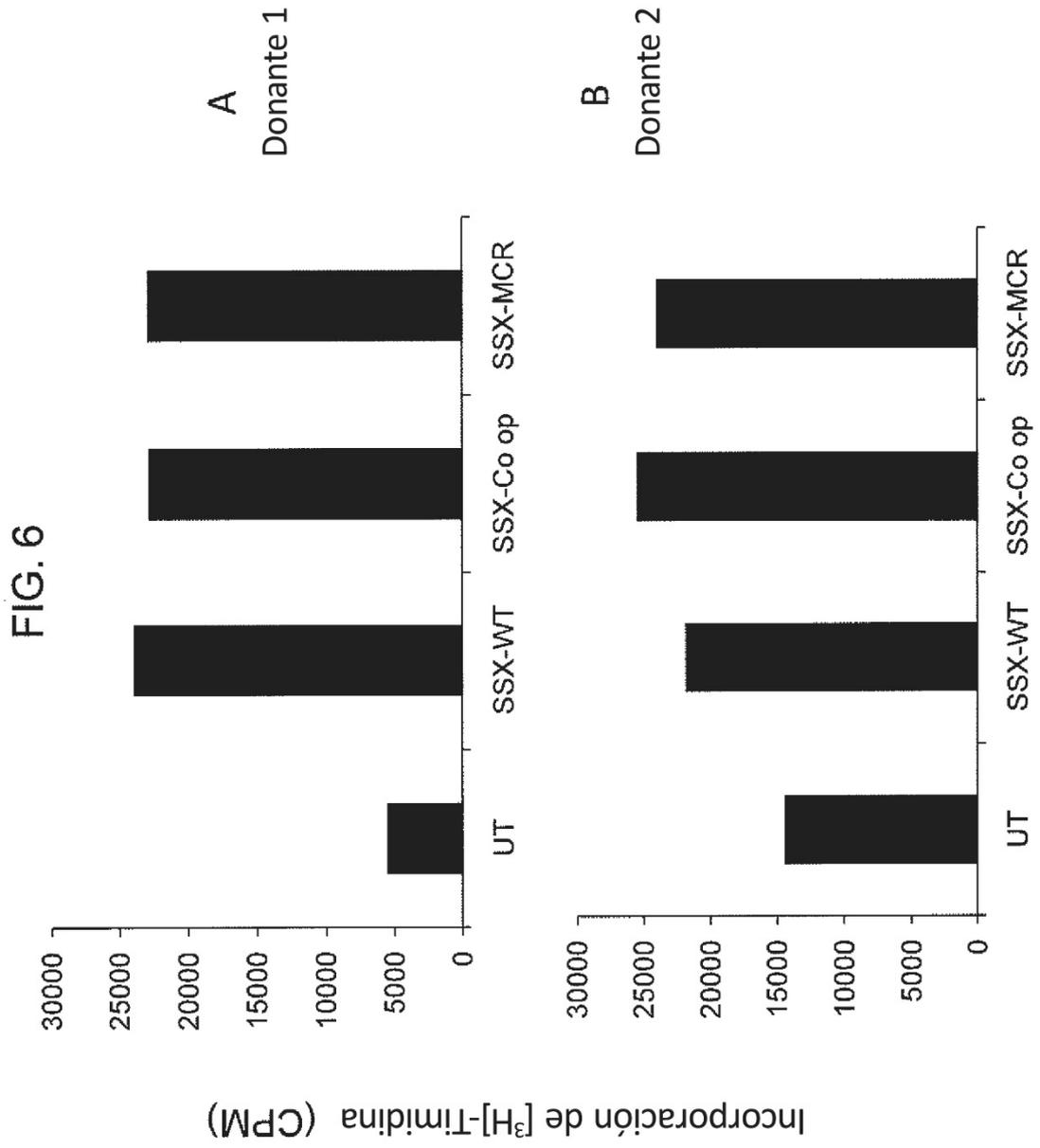


FIG. 7

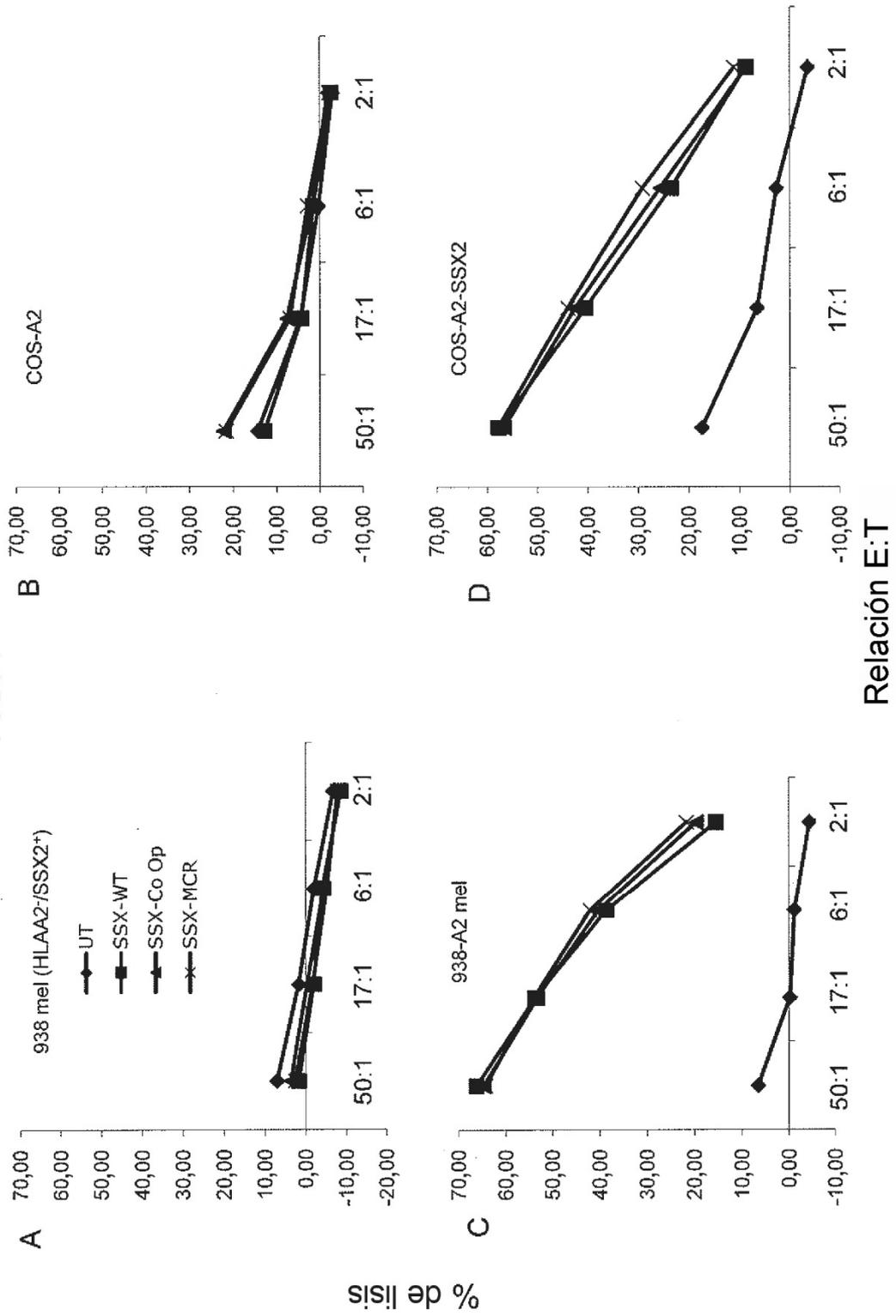


FIG. 8

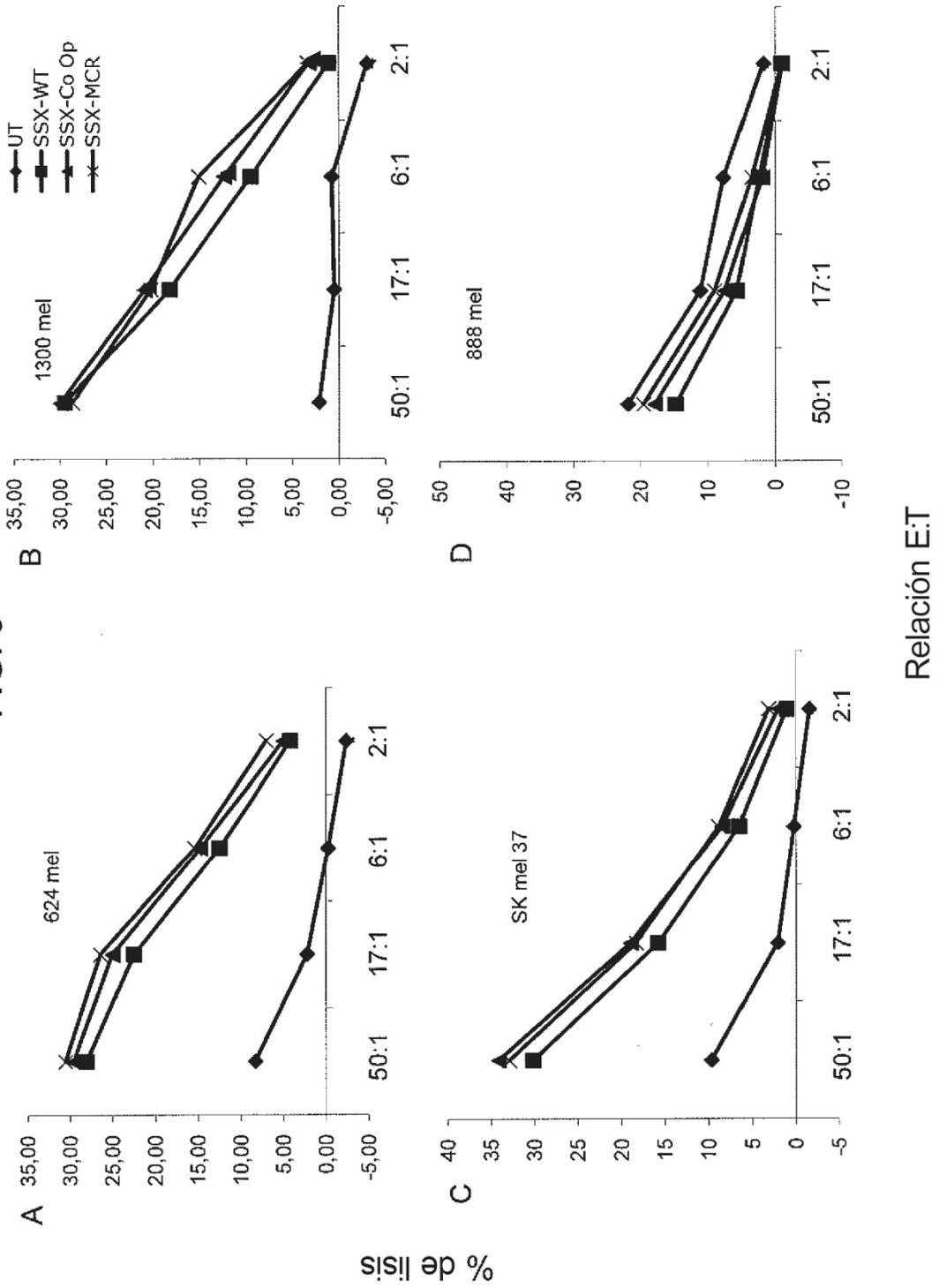
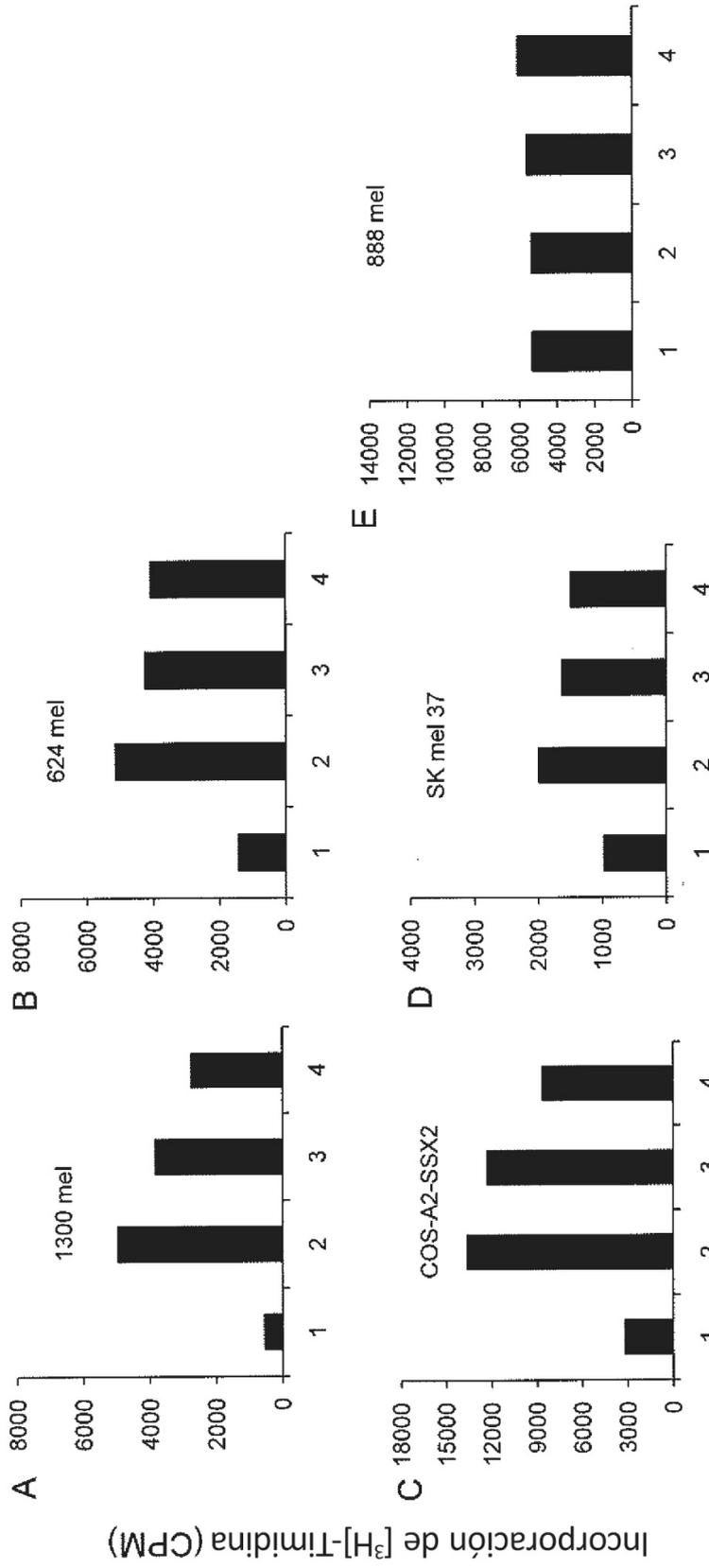


FIG. 9



1. PBL no transcudido
2. PBL transcudido con SSX2-TCR-WT
3. PBL- Optimizado con codón- SSX2-TCR
4. PBL- SSX-2-TCR región constante de ratón

FIG. 10

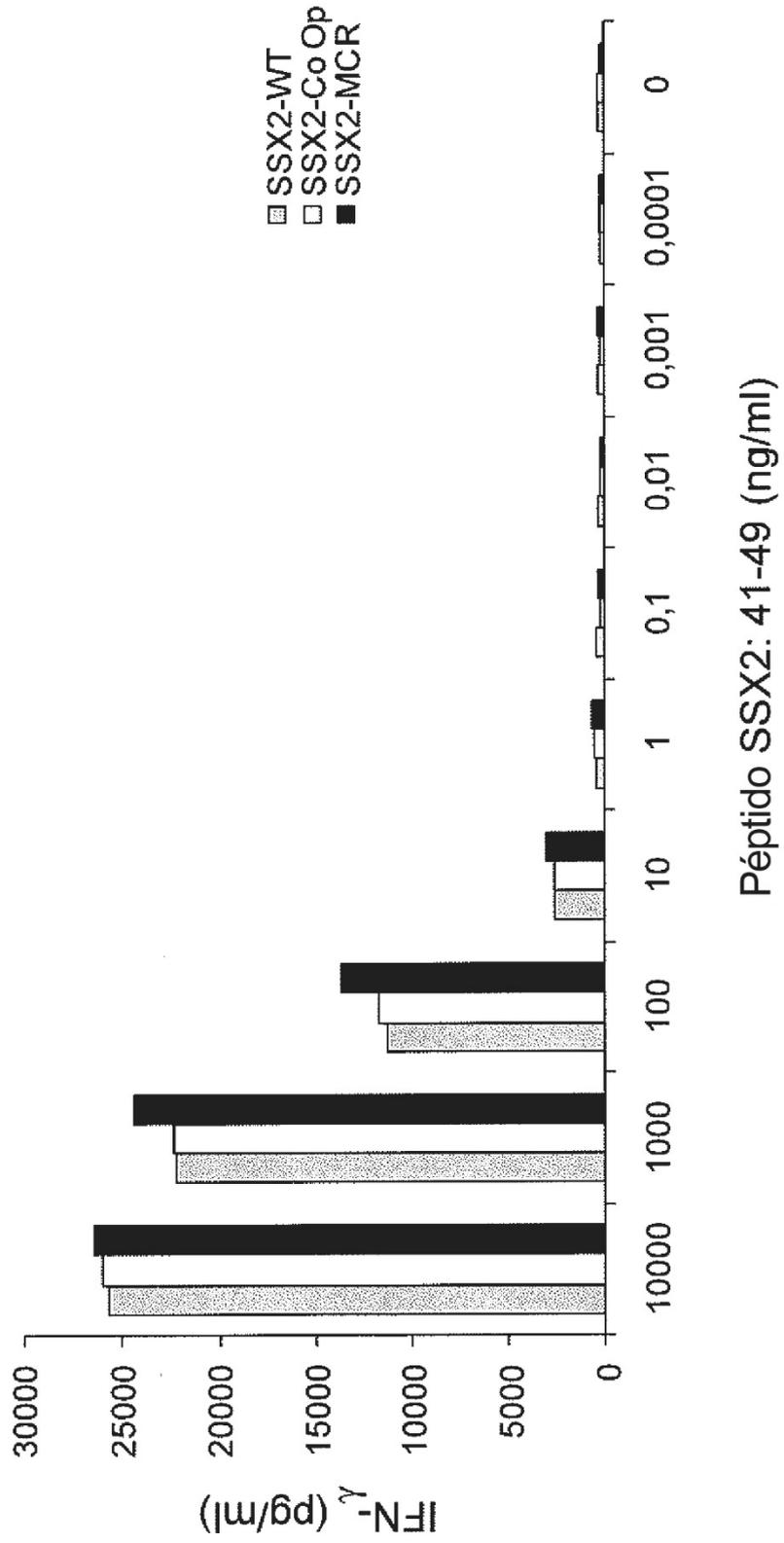


FIG. 11

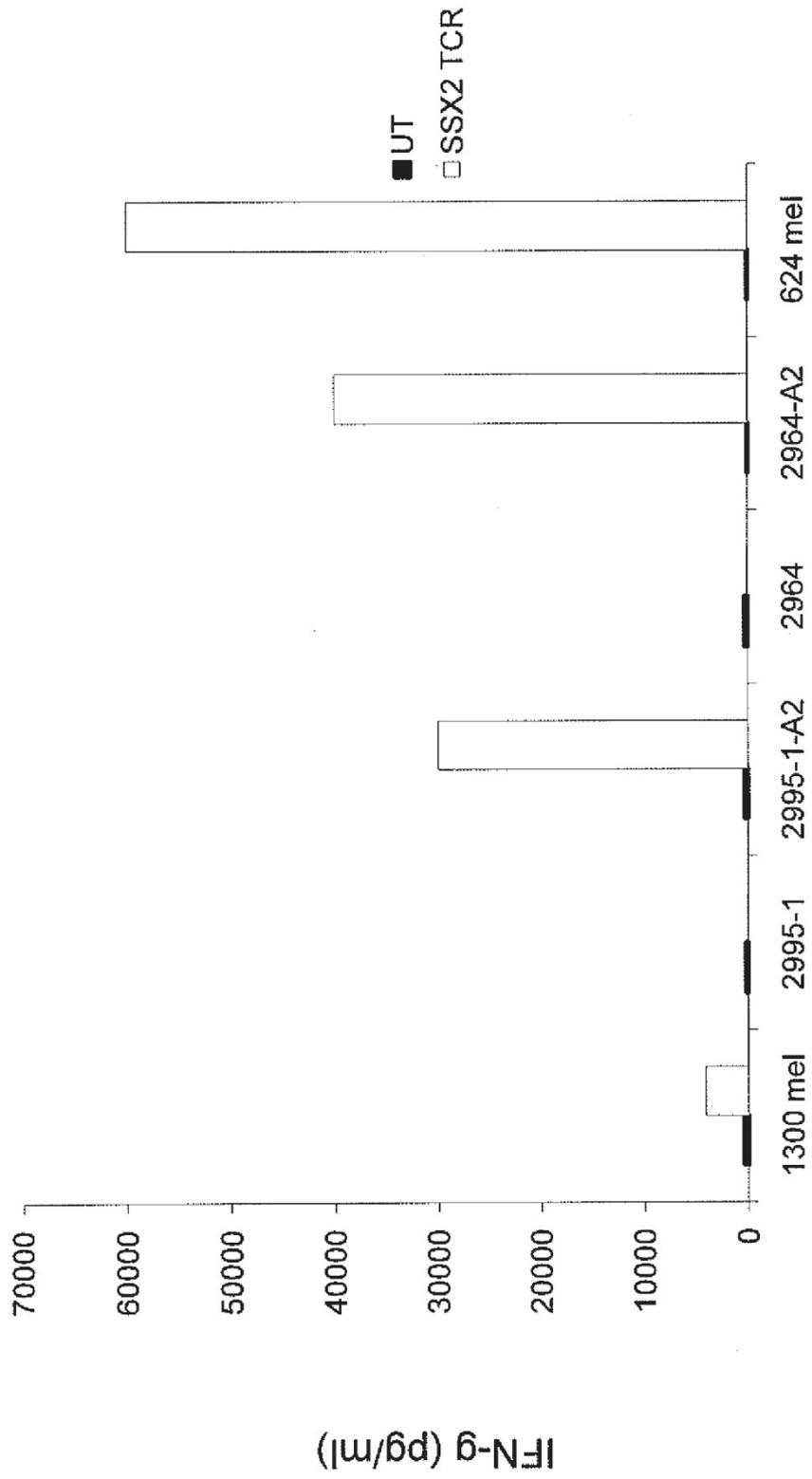


FIG. 12

