

REIVINDICACIONES:

1. Una célula que expresa una molécula de CAR que se une a CD19, por ejemplo, un CAR CD19, para uso en el tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad asociada con la expresión de CD19, y en el que dicho sujeto ha recibido, está recibiendo o está a punto de recibir uno o más inhibidores de células B, en donde el inhibidor de células B comprende un inhibidor de una o más de CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, o CD79a.
2. Un método de tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad asociada con la expresión de CD19, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una o más células que expresan una molécula de CAR que se une a CD19, por ejemplo, un CAR CD19, en combinación con uno o más inhibidores de células B, en donde el inhibidor de células B comprende un inhibidor de una o más de CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, o CD79a.
3. Uninhibidor de células B, por ejemplo, un inhibidor de una o más de CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, o CD79a, para su uso en el tratamiento de un sujeto que es, o se identifica como ser, un no-respondedor, respondedor parcial o reincidente a un inhibidor de CD19, por ejemplo, una terapia CAR CD19.
4. Un método de tratamiento de un paciente que es, o se identifica como ser, un no respondedor, respondedor parcial, o reincidente a un inhibidor de CD19, por ejemplo, una terapia CAR CD19, que comprende administrar al sujeto un inhibidor de células B, por ejemplo, un inhibidor de una o más de CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, o ROR1, CD79b, CD179b, o CD79a.
5. La composición para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor de células B comprende un inhibidor de una o más de CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, o ROR1.

6. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor de células B comprende un número efectivo de una o más células que expresan una molécula de CAR que se une una o más de CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, o CD79a.

5

7. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la una o más células que expresan una molécula de CAR que se une CD19 se administran simultáneamente con, antes de, o después de los uno o más inhibidores de células B.

10 8. La composición para usarse o el método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto ha recaído o es identificado por recaer después del tratamiento con la una o más células que expresan una molécula de CAR que se une a CD19, por ejemplo, un CAR CD19.

15 9. La composición para uso o el método de la reivindicación 11, en el que el sujeto ha recaído o se identifica por tener una recaída basado en uno o más de reaparición de blastos en la sangre, la médula ósea (> 5%), o cualquier sitio extramedular, después de una respuesta completa

en donde el que el sujeto ha recaído o se identifica por tener una recaída basado en la detección de blastos CD19- por encima de un umbral predeterminado, por ejemplo, más de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, o 10% .; o

20 en donde el que el sujeto ha recaído o se sepa que recayeron sobre la base de un aumento en los niveles de ARN de una o más de MIR199A1, MIR1203, uc021ovp, ITM2C, o HLA-DQB1; o

25 en donde el sujeto ha recaído o se sepa que recayeron sobre la base de una disminución en los niveles de ARN de una o más de PPIAL4D, TTTY10, TXLNG2P, MIR4650-1, KDM5D, USP9Y, PRKY, RPS4Y2, RPS4Y1, NCRNA00185, SULT1E1, y EIF1AY .

10. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la realización de lymphodepletion sobre ese tema, por ejemplo, antes de la

administración de las una o más células que expresan una molécula de CAR que se une a CD19 en donde, la linfodepleción comprende opcionalmente la administración de uno o más de melfalán, Cytosan, ciclofosfamida y fludarabina.

5 11. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor de células B comprende un número efectivo de una o más células que expresan: una molécula de CAR que se une a CD10, por ejemplo, como se describe en el presente documento; una molécula de CAR que se une a CD20, por ejemplo, como se describe en el presente documento; una molécula de CAR que se une a CD22, por ejemplo, como se describe en el
10 presente documento; una molécula de CAR que se une a CD34, por ejemplo, como se describe en el presente documento; una molécula de CAR que se une a CD123, por ejemplo, como se describe en el presente documento; una molécula de CAR que se une a FLT-3, por ejemplo, como se describe en el presente documento; o una molécula de CAR que se une a ROR1, por ejemplo, como se describe en el presente documento.

15 12. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el CAR CD19 comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que incluye un dominio de CD19 de unión, un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular que comprende un dominio de estimulación, y en el que dicha unión CD19 dominio comprende uno o
20 más de (por ejemplo, los tres) de la cadena ligera complementaria para determinar la región 1 (LC CDR1), la cadena ligera complementaria región determinante de 2 (LC CDR2), y la cadena ligera complementaria región determinante de 3 (LC CDR3) de cualquier scFv CD19 o la cadena ligera de secuencia de unión de aminoácidos del dominio enumerado en las Tablas 2 o 3, y uno o más de (por ejemplo, los tres) de la cadena pesada determinante de la complementariedad región 1 (HC
25 CDR1), de la cadena pesada complementaria región determinante de 2 (HC CDR2), y cadena pesada de región complementaria determinar 3 (HC CDR3) de cualquier scFv CD19 o cadena pesada de secuencia de aminoácidos dominio de unión enumerados en las Tablas 2 o 3.

13. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que un CAR CD19 comprende una región variable de cadena ligera de un scFv enumerados en las
30 Tablas 2 o 3 y cualquier región variable de la cadena pesada de un scFv que figuran las Tablas 2

o 3.

14. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el CAR CD19 comprende un dominio de unión a CD19 que comprende una secuencia
5 seleccionada de un grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 12, o una secuencia con 95 a 99% de identidad de la misma, o un polipéptido de SEQ ID NO: 58.
- 10 15. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor de células B comprende un CAR CD20 que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que incluye un dominio de CD20 de unión, un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular que comprende un dominio estimulante y en el que dicho dominio de unión a CD20 comprende una o más de la cadena ligera determinante de la
15 complementariedad región 1 (LC CDR1), la cadena ligera complementaria región determinante de 2 (LC CDR2), y la cadena ligera complementaria región determinante de 3 (LC CDR3) de cualquier cadena ligera CD20 secuencia de aminoácidos del dominio de unión a la lista en la Tabla 13, y uno o más de la cadena pesada de determinante de la complementariedad región 1 (HC CDR1), de la cadena pesada complementaria región determinante de 2 (HC CDR2), y la cadena
20 pesada complementaria región determinante de 3 (HC CDR3) de cualquier secuencia de aminoácidos dominio de unión a la cadena pesada de CD20 aparece en la Tabla 12A o 12B.
16. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor de células B comprende un CAR CD22 que comprende un anticuerpo o fragmento
25 de anticuerpo que incluye un dominio de unión a CD22, un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular que comprende un estimulador dominio, y en donde dicho dominio de unión a CD22 comprende una o más de la cadena ligera determinante de la complementariedad región 1 (LC CDR1), la cadena ligera complementaria región determinante de 2 (LC CDR2), y la cadena ligera complementaria región determinante de 3 (LC CDR3) de cualquier luz CD22

secuencia de cadena dominio de unión de aminoácidos enumerados en la Tabla 8A o 8B y una o más de la cadena pesada de determinante de la complementariedad región 1 (HC CDR1), de la cadena pesada complementaria región determinante de 2 (HC CDR2), y la cadena pesada región determinante de complementariedad 3 (HC CDR3) de cualquier secuencia de aminoácidos dominio de unión a la cadena pesada de CD22 enumerados en la Tabla 7A, 7B o 7C.

17. La composición para uso o el método de la reivindicación 16, en el que el CAR CD22 comprende una región variable de cadena ligera que figuran en la Tabla 10A o 10B, cualquier región variable de cadena pesada que figuran en la Tabla 9A o 9B, o cualquier región variable de cadena ligera que figuran en la Tabla 10A o 10B y cualquier cadena pesada de la región variable que aparece 9.9A tabla o 9B.

18. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor de células B comprende un CAR CD123 que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que incluye un dominio de unión a CD123, un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular que comprende un estimulador dominio, y en donde dicho dominio de unión a CD123 comprende uno o más de la cadena ligera determinante de la complementariedad región 1 (LC CDR1), la cadena ligera complementaria región determinante de 2 (LC CDR2), y la cadena ligera complementaria región determinante de 3 (LC CDR3) de cualquier luz CD123 secuencia de aminoácidos del dominio de unión de cadena enumeran en la Tabla 18, y uno o más de la cadena pesada de determinante de la complementariedad región 1 (HC CDR1), de la cadena pesada complementaria región determinante de 2 (HC CDR2), y la cadena pesada región determinante de complementariedad 3 (HC CDR3) de cualquier secuencia de aminoácidos dominio de unión a la cadena pesada de CD123 enumeran en la Tabla 17.

19. La composición para uso o el método de la reivindicación18, en el que el CAR CD123 comprende cualquier región variable de cadena ligera que figuran en la Tabla 16, cualquier región variable de cadena pesada que figuran en la Tabla 16, o cualquier región variable de cadena ligera que figuran en la Tabla 16 y cualquier región variable de cadena pesada Tabla 16.

20. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor de células B comprende un CAR CD123 que comprende un anticuerpo o
5 fragmento de anticuerpo que incluye un dominio de unión a CD123, un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular que comprende un estimulador dominio, y en donde dicho dominio de unión a CD123 comprende uno o más de la cadena ligera determinante de la complementariedad región 1 (LC CDR1), la cadena ligera complementaria región determinante de 2 (LC CDR2), y la cadena ligera complementaria región determinante de 3 (LC CDR3) de
10 cualquier luz CD123 secuencia de aminoácidos dominio de unión a la cadena de lista en la Tabla 27, y uno o más de región determinante de la complementariedad de la cadena pesada 3 determinante de la complementariedad región 1 (HC CDR1), de la cadena pesada complementaria región determinante de 2 (HC CDR2), y la cadena pesada (HC CDR3) de cualquier secuencia de aminoácidos dominio de unión a la cadena pesada de CD123 enumerados en la Tabla 26.

15
21. La composición para uso o el método de la reivindicación 20, en el que el CAR CD123 comprende cualquier región variable de cadena ligera que figuran en la Tabla 25, cualquier región variable de cadena pesada que figuran en la Tabla 25, o cualquier región variable de cadena ligera que figure en la tabla 25 y cualquier región variable de cadena pesada que figure en la Tabla 25.

20
22. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor de células B comprende un CAR que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que incluye un dominio de unión a antígeno, un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular que comprende un dominio estimulante y en el que dicho antígeno de
25 dominio de unión comprende uno o más de (por ejemplo, todos) de la región determinante de la complementariedad de la cadena ligera 1 (LC CDR1), la región determinante de la complementariedad de la cadena ligera 2 (LC CDR2), y la región determinante de la complementariedad de la cadena ligera 3 (LC CDR3), y uno o más de (por ejemplo, todos) la región determinante de la complementariedad de la cadena pesada 1 (HC CDR1), la región

determinante de la complementariedad de la cadena pesada 2 (HC CDR2), y la región determinante de la complementariedad de la cadena pesada 3 (HC CDR3).

23. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el
5 que el inhibidor de células B comprende un CAR que comprende un scFv.

24. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el
que el inhibidor de células B comprende un CAR que comprende un dominio transmembrana que
comprende un dominio de transmembrana de una proteína seleccionada del grupo que consiste en
10 la cadena alfa, beta o zeta de el receptor de células T, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8,
CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 y CD154.

25. La composición para uso o el método de la reivindicación 22, en el que el dominio de unión a
antígeno está conectado al dominio transmembrana por un region.40 bisagra. En donde
15 opcionalmente, la región bisagra comprende la SEQ ID NO: 14, o una secuencia con 95 a 99% de
identidad de la misma.

26. La composición para uso o el método de la reivindicación 22, en el que el dominio
coestimuladora es un dominio de señalización funcional obtenido a partir de una proteína
20 seleccionada del grupo que consiste de OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a
/ CD18), ICOS (CD278), y el 4-1BB (CD137). en donde opcionalmente el dominio coestimulador
comprende una secuencia de SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 51.

27. La composición para uso o el método de la reivindicación 22, en donde el dominio de
25 señalización intracelular comprende un dominio de señalización funcional de el 4-1BB y / o un
dominio de señalización funcional de CD3 zeta. ; o

en donde el dominio de señalización intracelular comprende la secuencia de SEQ ID NO:
16 y / o la secuencia de SEQ ID NO: 17 o SEQ ID NO: 43.

28. La composición para uso o el método de la reivindicación 36,22, en el que el CAR comprende además una secuencia líder. En el que, opcionalmente, la secuencia líder comprende la SEQ ID NO: 13.

5

29. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las células comprenden células T o células NK.

30. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el
10 que la enfermedad asociada con la expresión de CD19 se selecciona de una enfermedad proliferativa, tal como un cáncer, tumor, o cáncer o una condición precancerosa tal como una mielodisplasia, un síndrome mielodisplásico o una pre-leucemia, o es una indicación no relacionados con el cáncer asociado con la expresión de CD 19, o en donde la enfermedad es uno o más de un cáncer hematológico, leucemia aguda, las células B leucemia linfoide aguda (BOLA),
15 T-cell leucemia linfoide aguda (ALTO), leucemia linfocítica pequeña (SLL), leucemia linfoide aguda (LLA); leucemia crónica, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma no Hodgkin, o mieloma. ; o en donde la enfermedad es un cáncer de CD19-negativo, por ejemplo, un cáncer recidivante CD19-negativo.

20 31. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la administración de:

un agente que aumenta la eficacia de una célula que expresa una molécula de CAR., o

un agente que mejora uno o más efectos secundarios asociados con la administración de una célula que expresa una molécula de CAR., o

25 un agente que trata la enfermedad asociada con CD19; o

un inhibidor de punto de control.

32. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el

que el sujeto recibe un tratamiento previo de, tratamiento concurrente, o tratamiento de terapia de post-CAR con un agente, por ejemplo, un inhibidor de punto de control, antes de la iniciación de un CAR terapia.

- 5 33. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el paciente comprende una célula de cáncer CD19-negativa, y una célula de cáncer que es positiva para uno o más de CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, o CD79a.
- 10 34. La composición para uso o el método de la reivindicación 57, cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende administrar al paciente un inhibidor de una o más de los CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b o CD79a para el que la célula de cáncer es positivo.
- 15 35. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una etapa de determinar si el paciente comprende una célula de cáncer CD19-negativo o si el paciente comprende una célula de cáncer que es positiva para uno o más de CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, o CD79a.
- 20 36. Una composición que comprende, por separado o mezclados:
- (I) una o más células que expresan una molécula de CAR que se une CD19, por ejemplo, una molécula de CAR que se une CD19 descrito en el presente documento, por ejemplo, un CAR de CD19, y
- (ii) uno o más inhibidores de células B seleccionado entre los inhibidores de una o más de CD10,
- 25 CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, o ROR1.
37. Una composición que comprende:

(I) un primer ácido nucleico que codifica una molécula de CAR que se une CD19, por ejemplo, una molécula de CAR que se une CD19 descrito en el presente documento, por ejemplo, un CAR de CD19, y

5 (Ii) un segundo ácido nucleico que codifica una molécula de CAR que se une a un antígeno de células B seleccionado de entre uno o más de CD10, CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b, o CD79a, en el que la primera ácido nucleico y segundo ácido nucleico están en la misma o una molécula de ácido nucleico separada.

38. Una composición que comprende una o más células efectoras inmunes y:

10 (I) una primera codificación de ácido nucleico, o un polipéptido que comprende primera, una molécula de CAR que se une CD19, por ejemplo, una molécula de CAR que se une CD19 descrito en el presente documento, por ejemplo, un CAR de CD19, y

(Ii) una segunda codificación de ácido nucleico, o un segundo polipéptido que comprende, una molécula de CAR que se une a un antígeno de células B seleccionado de entre uno o más de CD10, 15 CD20, CD22, CD34, CD123, FLT-3, ROR1, CD79b, CD179b o CD79a.

39. La composición de la reivindicación 38, en el que:

el primer ácido nucleico o polipéptido primero y el segundo ácido nucleico o segundo polipéptido están cada uno contenidos dentro de, por ejemplo, expresada por, una primera célula 20 efectora inmune .;

la composición comprende una primera célula efectora inmune que contiene, por ejemplo, expresando el primer ácido nucleico o polipéptido primera y una segunda célula efectora inmune que contiene, por ejemplo, expresando el segundo ácido nucleico o segundo polipéptido .;

la composición no comprende una célula que contiene, por ejemplo, que expresan tanto de 25 la primera de ácido nucleico o polipéptido primero y el segundo ácido nucleico o segundo polipéptido.

40. Una célula que comprende una composición de ácido nucleico de la reivindicación 37, en el

que la célula es una célula T, opcionalmente humana una célula T CD8 +, o una célula NK.

41. Una célula de la reivindicación 40, expresando además una molécula inhibidora que comprende un primer polipéptido que comprende al menos una porción de una molécula inhibidora, asociado con un segundo polipéptido que comprende una señal positiva a partir de un dominio de señalización intracelular, en el que opcionalmente la molécula inhibidora comprenden primero polipéptido que comprende al menos una parte de PD1 y un segundo polipéptido que comprende un dominio coestimulador y dominio primario de señalización.
42. Un método de fabricación de una célula, que comprende introducir una composición de ácido nucleico de la reivindicación 37 en una célula T o célula NK, por ejemplo, la transducción de una célula T o célula NK con un vector de cualquiera de las reivindicaciones 94-100., en el que el método de la reivindicación 108, comprende opcionalmente:
- el ensayo de una firma genética que indica si un sujeto tratado con la célula es probable que la recaída, o ha recaído;
 - ensayo de la firma gen en la célula antes de la infusión en el tema .; o
 - disminuir la firma de T_{REG} de una población de células que comprenda la célula transducida, en donde la disminución de la firma de T_{REG} comprende opcionalmente llevar a cabo una depleción de CD25 sobre la población de células.
43. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor de CD19 comprende un CAR CD19 y el inhibidor de células B comprende un CAR CD123, en donde, opcionalmente el CAR CD19 o CAR CD123 comprende un dominio de señalización intracelular de división de tal manera que la activación total de la célula, por ejemplo, la población de células efectoras inmunes, se produce cuando tanto el CD19 CAR y CD123 se unen a una célula diana, por ejemplo, una célula CD19 + CD123 + de destino (por ejemplo, a-ALL de células B bLAST), en comparación con la activación cuando el CAR se unen a una célula diana que expresa una de CD19 o CD123 (por ejemplo, una de células madre hematopoyéticas).

44. La composición para uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además el trasplante de una célula, por ejemplo, una célula madre hematopoyética, o una médula ósea, en el mamífero.

5

45. Un método de tratamiento de un sujeto que tiene DLBCL, por ejemplo DLBCL primaria, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una o más células que expresan una molécula de CAR que se une a CD19, por ejemplo, un CAR de CD19, en combinación con un inhibidor de PD1, en el que opcionalmente el sujeto tiene, o se identifica por tener, al menos 5%,
10 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% de las células DLBCL que son CD3 + / PD1 +.

46. Un método de tratamiento de un sujeto que tiene DLBCL, por ejemplo DLBCL primaria, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una o más células que expresan una
15 molécula de CAR que se une a CD19, por ejemplo, un CAR CD19, en el que opcionalmente el sujeto tiene, o se identifica por tener, al menos 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% de las células DLBCL que son CD3 + / PD1+.

47. Un método de tratamiento de un sujeto que tiene DLBCL, que comprende administrar al sujeto
20 una cantidad eficaz de una o más células que expresan una molécula de CAR que se une CD19, por ejemplo, un CAR de CD19, en combinación con un inhibidor de PD-L1, en el que opcionalmente el tema tiene, o se identifica como que tiene, a menos de 20%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, o 1% de las células en el cáncer, por ejemplo, el microambiente del cáncer, es doble positivo para CD19 y PD-L1.

25

48. Una molécula aislada de ácido nucleico que codifica un receptor quimérico de antígeno (CAR), en el que el CAR comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que incluye un dominio de unión a CD20, un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular y en donde el dominio de unión a dicha CD20 comprende una o más de la región 1 determinante de la
30 complementariedad de la cadena ligera (LC CDR1), región 2 determinante de la complementariedad de la cadena ligera (LC CDR2), y región 3 determinante de la

complementariedad de la cadena ligera (LC CDR3) de cualquier secuencia de aminoácidos del dominio de cadena ligera de CD20 que aparece en la Tabla 13, 15A, o 15B, y una o más de la región 1 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HC CDR1), región 2 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HC CDR2), y región 3 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HC CDR3) de cualquier secuencia de aminoácidos del dominio de cadena ligera de CD20 que aparece en la Tabla 12A, 12B, 14A, o 14B.

49. Una molécula de CAR aislado que comprende un dominio de unión a CD20, un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular, en el que el dominio de unión a CD20 comprende una o más de una o más de la región 1 determinante de la complementariedad de la cadena ligera (LC CDR1), región 2 determinante de la complementariedad de la cadena ligera (LC CDR2), y región 3 determinante de la complementariedad de la cadena ligera (LC CDR3) de cualquier secuencia de aminoácidos del dominio de cadena ligera de CD20 que aparece en la Tabla 13, 15A, o 15B, y una o más de la región 1 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HC CDR1), región 2 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HC CDR2), y región 3 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HC CDR3) de cualquier secuencia de aminoácidos del dominio de cadena ligera de CD20 que aparece en la Tabla 12A, 12B, 14A, o 14B.

50. Un método de tratamiento de un mamífero que tiene una enfermedad asociada con la expresión de CD20, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de la célula que comprende una molécula de CAR de la reivindicación 49.

51. Una molécula aislada de ácido nucleico que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), en el que el CAR comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que incluye un dominio de unión a CD22, un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular y el dominio en el que dicha unión a CD22 comprende una o más de la región 1 determinante de la complementariedad de la cadena ligera (LC CDR1), región 2 determinante de la complementariedad de la cadena ligera (LC CDR2), y región 3 determinante de la

complementariedad de la cadena ligera (LC CDR3) de cualquier secuencia de aminoácidos del dominio de cadena ligera de CD20 que aparece en la Tabla 8A, 8B, 10A, o 10B, y una o más de la región 1 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HC CDR1), región 2 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HC CDR2), y región 3 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HC CDR3) de cualquier secuencia de aminoácidos del dominio de cadena ligera de CD20 que aparece en la Tabla 7A, 7B, 7C, 9A o 9B.

52. Una molécula aislada de CAR que comprende un dominio de unión a CD22, un dominio transmembrana, y un dominio de señalización intracelular, en el que el dominio de unión a CD22 comprende una o más de región 1 determinante de la complementariedad de la cadena ligera (LC CDR1), región 2 determinante de la complementariedad de la cadena ligera (LC CDR2), y región 3 determinante de la complementariedad de la cadena ligera (LC CDR3) de cualquier secuencia de aminoácidos del dominio de cadena ligera de CD20 que aparece en la Tabla 8A, 8B, 10A, o 10B, y una o más de la región 1 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HC CDR1), región 2 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HC CDR2), y región 3 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HC CDR3) de cualquier secuencia de aminoácidos del dominio de cadena ligera de CD20 que aparece en la Tabla 7A, 7B, 7C, 9A o 9B.

53. Un método de tratamiento de un mamífero que tiene una enfermedad asociada con la expresión de CD22, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de la célula que comprende una molécula de CAR de la reivindicación 52.