

REIVINDICACIONES

1. Un receptor quimérico de antígeno que comprende un dominio de unión anti-CLDN, en donde el dominio de unión anti-CLDN comprende un dominio scFv de unión anti-CLDN, en donde el dominio scFv de unión anti-CLDN comprende:

(a) tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO:73 y tres CDRs de una región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO:87; o

(b) tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO:69 y tres CDRs de una región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO:71; o

(c) tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 21 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 23; o

(d) tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 25 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 27; o

(e) tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 29 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 31; o

(f) tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 33 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 35; o

(g) tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 37 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 39; o

(h) tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 41 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 43; o

(i) tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 45 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 47; o

(j) tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 49 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 51; o

(k) tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 53 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 55; o

(l) tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 57 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 59; o

(m) tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 61 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 63; o

(n) tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 65 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 67.

2. El receptor quimérico de antígeno de la reivindicación 1, en donde el dominio scFv de unión anti-CLDN comprende tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 69 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 71.

3. El receptor quimérico de antígeno de la reivindicación 1, en donde el dominio scFv de unión anti-CLDN comprende tres CDRs de una región variable de cadena liviana que se detallan en SEQ ID NO: 73 y tres CDRs de región variable de cadena pesada que se detallan en SEQ ID NO: 87.

4. El receptor quimérico de antígeno de la reivindicación 3, en donde el dominio scFv de unión anti-CLDN comprende los residuos 24-34 de la SEQ ID NO: 73 para CDRL1, los residuos 50-56 de la SEQ ID NO: 73 para CDRL2, los residuos 89-97 de la SEQ ID NO: 73 para CDRL3, los residuos 31-35 de la SEQ ID NO: 87 para la CDRH1, los residuos 50-65 de la SEQ ID NO: 87 para la CDRH2 y los residuos 95-102 de la SEQ ID NO: 87 para la CDRH3, en donde los residuos de CDR están numerados de acuerdo a Kabat.

5. El receptor quimérico de antígeno de la reivindicación 3, en donde el dominio scFv de unión anti-CLDN comprende los residuos 24-34 de la SEQ ID NO: 73 para CDRL1, los residuos 50-56 de la SEQ ID NO: 73 para CDRL2, los residuos 89-97 de la SEQ ID NO: 73 para CDRL3, los residuos 26-32 de la SEQ ID NO: 87 para la CDRH1, los residuos 52-56 de la SEQ ID NO: 87 para la CDRH2 y los residuos 95-102 de la SEQ ID NO: 87 para la CDRH3, en donde los residuos de CDR están numerados de acuerdo a Chothia.

6. El receptor quimérico de antígeno de la reivindicación 3, en donde el dominio scFv de unión anti-CLDN comprende los residuos 30-36 de la SEQ ID NO: 73 para CDRL1, los residuos 46-55 de la SEQ ID NO: 73 para CDRL2, los residuos 89-96 de la SEQ ID NO: 73 para CDRL3, los residuos 30-35 de la SEQ ID NO: 87 para la CDRH1, los residuos 47-58 de la SEQ ID NO: 87 para la CDRH2 y los residuos 93-101 de la SEQ ID NO: 87 para la CDRH3, en donde los residuos de CDR están numerados de acuerdo a MacCallum.

7. El receptor quimérico de antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-6,

en donde el dominio scFv de unión anti-CLDN comprende:

- (a) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 73 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 87; o
- (b) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 69 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 71; o
- (c) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 21 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 23; o
- (d) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 25 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 27; o
- (e) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 29 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 31; o
- (f) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 33 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 35; o
- (g) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 37 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 39; o
- (h) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 41 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 43; o
- (i) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 45 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 47; o
- (j) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 49 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 51; o
- (k) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 53 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 55; o
- (l) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 57 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 59; o
- (m) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 61 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 63; o
- (n) una región variable de cadena liviana que se detalla en SEQ ID NO: 65 y una región variable de cadena pesada que se detalla en SEQ ID NO: 67.

8. El receptor quimérico de antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la región variable de cadena liviana y la región variable de cadena pesada del dominio scFv de unión anti-CLDN están operativamente unidas por un péptido conector que comprende un polipéptido como se detalla en la SEQ ID NO: 3.

9. El receptor quimérico de antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende un dominio intracelular que comprende un dominio de señalización 4–1BB y un dominio de señalización CD3ζ.

10. El receptor quimérico de antígeno de la reivindicación 9, que además comprende un dominio transmembrana que comprende una región bisagra alfa

CD8 humana opcional.

11. Un ácido nucleico que codifica una región variable de cadena liviana y/o una región variable de cadena pesada de la porción de dominio scFv de unión anti-CLDN del receptor quimérico de antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. El ácido nucleico de la reivindicación 11, en donde la región variable de cadena liviana está codificada por el polinucleótido que se detalla en la SEQ ID NO: 68 y la región variable de la cadena pesada está codificada por el polinucleótido que se detalla en la SEQ ID NO: 70.

13. El ácido nucleico de la reivindicación 11, en donde la región variable de cadena liviana está codificada por el polinucleótido que se detalla en la SEQ ID NO: 72 y la región variable de la cadena pesada está codificada por el polinucleótido que se detalla en la SEQ ID NO: 86.

14. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 11-13, que además comprende secuencias de polinucleótidos que codifican un conector que une operativamente la región variable de cadena liviana y la región variable de cadena pesada.

15. El ácido nucleico de la reivindicación 14, que comprende un policucleótido como se detalla en la SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 6.

16. El ácido nucleico de la reivindicación 14 o de la reivindicación 15, que además comprende secuencias de polinucleótidos que codifican un dominio transmembrana que comprende una región bisagra alfa CD8 humana opcional; y un dominio intracelular que comprende un dominio de señalización 4-1BB y un dominio de señalización CD3ζ.

17. El ácido nucleico de la reivindicación 16 que comprende un polinucleótido como se detalla en la SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 10.

18. Un vector que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 11-16.

19. El vector de la reivindicación 18, en donde el vector comprende un vector viral.

20. El vector de la reivindicación 19, en donde el vector viral comprende un vector lentiviral o un vector retroviral.

21. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 18-20 que expresa un polipéptido que se detalla en la SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 7.

22. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 18-20 que expresa un polipéptido que se detalla en la SEQ ID NO: 9 o SEQ ID NO: 11.

23. Una célula huésped aislada que comprende el vector de cualquiera de las reivindicaciones 18-22, en donde la célula huésped aislada es una línea de células huésped o una célula primaria aislada.

24. La célula huésped aislada de la reivindicación 23, en donde la célula huésped comprende un linfocito sensibilizado CLDN, en donde el linfocito sensibilizado CLDN es autólogo o alogénico.

25. La célula huésped aislada de la reivindicación 23 o 24, en donde el linfocito sensibilizado CLDN es una célula T o una célula asesina natural (NK).

26. La célula huésped aislada de la reivindicación 25, en donde la célula T es una célula T CD8+.

27. La célula huésped aislada de la reivindicación 25, en donde el linfocito sensibilizado CLDN es una célula NK.

28. Un método para producir una célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 23-27 que comprende los pasos de:

(a) transducir una célula huésped con el vector de cualquiera de las reivindicaciones 18-22;

(b) cultivar la célula huésped en un medio que contiene antibiótico para seleccionar positivamente las células huésped transducidas que contienen el vector; y

(c) analizar las células huésped transducidas para la expresión de scfV anti-CLDN en la superficie celular.

29. Un kit para generar linfocitos sensibles a CLDN, que comprende uno o más contenedores que contienen el vector de cualquiera de las reivindicaciones 18-22 y un agente para transducir los linfocitos.

30. Una composición farmacéutica que comprende una célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27.