

## REIVINDICACIONES

1. Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende un dominio de unión al ligando extracelular, un primer dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio de unión al ligando extracelular comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), donde el scFv se une a la SEQ ID NO: 202 (Dominio 4 de FLT3) o la SEQ ID NO: 200 (Dominio 2 de FLT3).
2. Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende un dominio de unión al ligando extracelular, un primer dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio extracelular comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), donde
- (a) la región VH comprende (i) una región determinante de la complementariedad uno (CDR1) de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 37, 38, 39, 43, 44, 45, 49, 50, 54, 55, 56, 60, 61, 62, 66, 67, 68, 72, 73, 74, 78, 79, 80, 84, 85, 86, 90, 91, 92, 96, 97, 98, 102, 103, 104, 108, 109, 110, 114, 115, 116, 120, 121, 122, 126, 127, 128, 132, 133, 134, 138, 139, 140, 294, 295, 296, 300, 301, 305, 306, 307, 311, 312, 316, 317 o 318; (ii) una región determinante de la complementariedad dos (CDR2) de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 40, 41, 46, 47, 51, 52, 57, 58, 63, 64, 69, 70, 75, 76, 81, 82, 87, 88, 93, 94, 99, 100, 105, 106, 111, 112, 117, 118, 123, 124, 129, 130, 135, 136, 141, 142, 297, 298, 302, 303, 308, 309, 313, 314, 319, 320 o 322; y (iii) una región determinante de la complementariedad tres (CDR3) de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 42, 48, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 299, 304, 310, 315 o 321; y/o
- (b) la región VL comprende (i) una región determinante de la complementariedad uno (CDR1) de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 144, 147, 150, 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189, 192, 195, 323, 326, 328, 331, 336, 338, 340, 343, 345, 348 o 350; (ii) una región determinante de la complementariedad dos (CDR2) de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 145, 148, 151, 154, 157, 160, 163, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187, 190, 193, 196, 324, 329, 332, 334, 341 o 346; y (iii) una región determinante de la complementariedad tres (CDR3) de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 146, 149, 152, 155, 158, 161, 164, 167, 170, 173, 176, 179, 182, 185, 188, 191, 194, 197, 325, 327, 330, 333, 335, 337, 339, 342,

344, 347 o 349.

3. Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende un dominio de unión al ligando extracelular, un primer dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio extracelular comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que tiene la secuencia que se muestra en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291 o 293.

10

4. Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende un dominio de unión al ligando extracelular, un primer dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio extracelular comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende una región variable de cadena ligera (VL) que tiene la secuencia que se muestra en las SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290 o 292.

15

5. Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende un dominio de unión al ligando extracelular, un primer dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio extracelular comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), donde la región VH comprende la secuencia que se muestra en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291 o 293; y la región VL comprende la secuencia que se muestra en las SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290 o 292.

20

25

6. Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende un dominio de unión al ligando extracelular, un primer dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio extracelular comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), donde

30

35

(a) la región VH comprende una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se

muestra en las SEQ ID NO: 49, 44 o 50; una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 51 o 52; y una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 53; y la región VL comprende una CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 150; una CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 151; y una CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 152 o

(b) la región VH comprende una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 90, 91 o 92; una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 93 o 94; y una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 95; y la región VL comprende una CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 171; una CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 172; y una CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 173.

7. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 2-5, donde la región VH comprende la secuencia que se muestra en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291 o 293, o una variante de esta, con una o varias sustituciones de aminoácidos conservadoras en residuos que no se encuentran dentro de una CDR y/o la región VL comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290 o 292, o una variante de esta, con una o varias sustituciones de aminoácidos en aminoácidos que no se encuentran dentro de una CDR.

8. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la región VH comprende una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 49, 44 o 50; una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 51 o 52; y una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 53; y la región VL comprende una CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 150; una CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 151; y una CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 152.

9. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la región VH comprende una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 90, 91 o 92; una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 93 o 94; y una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 95; y la región VL comprende una CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 171; una CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 172; y una CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 173.
10. El CAR específico para FLT3 de la reivindicación 8, donde la región VH comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 6; y la región VL comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 5.
11. El CAR específico para FLT3 de la reivindicación 9, donde la región VH comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 20; y la región VL comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 19.
12. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la región VH comprende una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 43, 44 o 45; una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 46 o 47; y una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 48; y la región VL comprende una CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 147; una CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 148; y una CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 149.
13. El CAR específico para FLT3 de la reivindicación 12, donde la región VH comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 4; y la región VL comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.
14. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la región VH comprende una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 60, 61 o 62; una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 63 o 64; y una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 65; y la región VL comprende una CDR1 de VL

que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 156; una CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 157; y una CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 158.

- 5 15. El CAR específico para FLT3 de la reivindicación 14, donde la región VH comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 10; y la región VL comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 9.
- 10 16. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de señalización CD3ζ.
17. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de 4-1BB.
- 15 18. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende un segundo dominio de señalización intracelular.
19. El CAR específico para FLT3 de la reivindicación 18, donde el segundo dominio de señalización intracelular comprende un dominio de 4-1BB.
- 20 20. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende un dominio de tallo entre el dominio de unión al ligando extracelular y el primer dominio transmembrana.
- 25 21. El CAR específico para FLT3 de la reivindicación 20, donde el dominio de tallo se selecciona del grupo que consiste en: una bisagra de CD8α, una bisagra de IgG1 y una bisagra de FcγRIIIα.
22. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, que comprende uno o más epítopos específicos para un anticuerpo monoclonal.
- 30 23. El CAR específico para FLT3 de la reivindicación 22, donde el epítipo se selecciona del grupo que consiste en: un epítipo de CD52, un epítipo de CD20, un epítipo de CD3, un epítipo de CD41, un epítipo de CD25, un epítipo de CD30, un epítipo de EGFR, un epítipo de TNFα, un epítipo de VEGF, un epítipo de proteína de complemento de C5, un epítipo de CD11a, un
- 35 epítipo de CD33, un epítipo de alfa-4 integrina, un epítipo de región Fc de IgE, un epítipo de

proteína F de RSV, un epítipo de receptor de IL-6, un epítipo de receptor de HER2, un epítipo de integrina  $\alpha_4\beta_7$ , un epítipo de BAFF (factor de activación de linfocitos B), un epítipo de IL-1 $\beta$ , un epítipo de RANKL, un epítipo de CTLA4, un epítipo de CD34, un epítipo de IL-12, un epítipo de IL-23 y combinaciones de estos.

5

24. El CAR específico para FLT3 de la reivindicación 22 o 23, donde el epítipo es un epítipo reconocido específicamente por alemtuzumab, ibritumomab tiuxetan, muromonab-CD3, tositumomab, abciximab, basiliximab, brentuximab vedotin, cetuximab, infliximab, rituximab, bevacizumab, certolizumab pegol, daclizumab, eculizumab, efalizumab, gemtuzumab, natalizumab, omalizumab, palivizumab, ranibizumab, tocilizumab, trastuzumab, vedolizumab, adalimumab, belimumab, canakinumab, denosumab, golimumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, QBEND-10 o ustekinumab.

10

15

25. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 22-24, donde el epítipo es un epítipo de CD20.

26. El CAR específico para FLT3 de la reivindicación 25, donde el epítipo de CD20 comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 229.

20

27. El CAR específico para FLT3 de la reivindicación 1, donde el CAR específico para FLT3 comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 235, 236, 237 o 242.

28. El CAR específico para FLT3 de la reivindicación 1, donde el CAR específico para FLT3 comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 235.

25

29. El CAR específico para FLT3 de la reivindicación 1, donde el CAR específico para FLT3 comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 236.

30. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde el primer dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de cadena CD8 $\alpha$ .

30

31. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, que comprende un segundo dominio de unión al ligando extracelular que no es específico para FLT3.

35

32. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, donde el o los

dominios de unión al ligando extracelular, el primer dominio transmembrana y el o los dominios de señalización intracelular se encuentran en un único polipéptido.

5 33. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, que comprende un segundo dominio transmembrana, donde el primer dominio transmembrana y el o los dominios de unión al ligando extracelular se encuentran en un primer polipéptido, y donde el segundo dominio transmembrana y el o los dominios de señalización intracelular se encuentran en un segundo polipéptido, donde el primer dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de la cadena  $\alpha$  del receptor de IgE de afinidad elevada (Fc $\epsilon$ RI) y el segundo dominio transmembrana  
10 comprende un dominio transmembrana de la cadena  $\gamma$  o  $\beta$  de Fc $\epsilon$ RI.

34. El CAR específico para FLT3 de la reivindicación 33, que comprende un tercer polipéptido que comprende un tercer dominio transmembrana fusionado a un dominio de señalización intracelular de una molécula coestimulante, donde el tercer dominio transmembrana comprende un dominio  
15 transmembrana de la cadena  $\gamma$  o  $\beta$  de Fc $\epsilon$ RI.

35. Un polinucleótido que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34.

20 36. El polinucleótido de la reivindicación 35, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico del vector que tiene el número de acceso de ATCC PTA-124227.

37. El polinucleótido de la reivindicación 35, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico del vector que tiene el número de acceso de ATCC PTA-124228.

25 38. El polinucleótido de la reivindicación 35, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 253.

39. El polinucleótido de la reivindicación 35, donde el polinucleótido comprende la secuencia de  
30 ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 248.

40. El polinucleótido de la reivindicación 35, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 247.

35 41. El polinucleótido de la reivindicación 35, donde el polinucleótido comprende la secuencia de

ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 246.

42. El polinucleótido de la reivindicación 35, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 245.

5

43. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 42.

10

44. Una célula inmunitaria modificada que expresa un CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34.

45. La célula inmunitaria modificada de la reivindicación 44, que comprende otro CAR que no es específico para FLT3.

15

46. La célula inmunitaria modificada de la reivindicación 44 o 45, que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido suicida.

47. La célula inmunitaria modificada de la reivindicación 46, donde el polipéptido suicida es RQR8.

20

48. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 47, donde la célula inmunitaria se deriva de un linfocito T inflamatorio, un linfocito T citotóxico, un linfocito T regulador o un linfocito T auxiliar.

25

49. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 48, que comprende una alteración de uno o más genes endógenos, donde el gen endógeno codifica TCR $\alpha$ , TCR $\beta$ , CD52, receptor de glucocorticoides (GR), desoxicitidina cinasa (dCK) o una proteína del punto de control del sistema inmunitario.

30

50. La célula inmunitaria modificada de la reivindicación 49, donde la proteína del punto de control del sistema inmunitario es la muerte programada-1 (PD-1).

51. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 50, donde la célula inmunitaria se obtiene de un donante saludable.

35

52. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 50, donde la célula

inmunitaria se obtiene de un donante que padece de una enfermedad o trastorno.

53. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 52 para utilizar como medicamento.

5

54. La célula inmunitaria modificada de la reivindicación 53, donde el medicamento es para utilizar en el tratamiento de un cáncer que se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, neoplasia maligna de células plasmáticas, linfoma de Hodgkin, linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares, enfermedad de Kahler y mielomatosis, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, leucemia de células pilosas, linfoma no hodgkiniano (NHL) de linfocitos B, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide crónica (CML), linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de zona marginal, linfoma de células del manto, linfoma de células grandes, linfoma linfoblástico de B precursores, leucemia mieloide, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma de la zona marginal, linfoma de tejido linfático asociado con la mucosa, linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, linfoma de linfocitos B grandes mediastinal primario (tímico), linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma nodal de linfocitos B de la zona marginal, linfoma esplénico de la zona marginal, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria, granulomatosis linfomatoide, linfoma de linfocitos B grandes con alto contenido de histiocitos/linfocitos T, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma primario cutáneo difuso de linfocitos B grandes (tipo pierna), linfoma difuso de linfocitos B grandes en ancianos positivo para EBV, linfoma difuso de linfocitos B grandes asociado con inflamación, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de linfocitos B grandes positivo para ALK, linfoma plasmablástico, linfoma de linfocitos B grandes que surge en la enfermedad de Castleman multicéntrica asociada con HHV8, linfoma de linfocitos B sin clasificar con elementos intermedios entre linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma de Burkitt, linfoma de linfocitos B sin clasificar con elementos intermedios entre linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma de Hodgkin clásico, y otros cánceres relacionados con células hematopoyéticas.

30

55. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 54, donde el CAR específico para FLT3 comprende un dominio extracelular que comprende un scFv,

- donde el scFv se une al dominio extracelular de FLT3 humana con una  $K_D$  entre 10 nM y 80 nM,

- donde el scFv se une al dominio 4 del dominio extracelular de FLT3 humana con una  $K_D$  entre

35 1 nM y 100 nM o

- donde el scFv se une al dominio 2-3 del dominio extracelular de FLT3 humana con una  $K_D$  entre 5 nM y 30 nM.

56. Una población de células que comprende las células inmunitarias de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 55, donde
- (ii) dicha población de células comprende un porcentaje de células de memoria de células madre y de memoria central mayor que 20 %, 30 % o 40 %, y/o
- (iii) dicha población de células alcanza un porcentaje de lisis de las células que expresan FLT3 mayor que 10 %, 20 %, 30 % o 40 %.
57. Un método para modificar una célula inmunitaria que expresa un CAR específico para FLT3, que comprende:
- a. proporcionar una célula inmunitaria; y
- b. introducir en la célula al menos un polinucleótido que codifica un CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34;
- mediante lo cual la célula inmunitaria expresa el CAR específico para FLT3.
58. El método para modificar una célula inmunitaria, que comprende:
- a. proporcionar una célula inmunitaria;
- b. introducir en la célula al menos un polinucleótido que codifica un CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34; y
- c. introducir en la célula al menos un polinucleótido que codifica un CAR que no es específico para FLT3.
59. Un método para el tratamiento de un sujeto que lo necesite, que comprende:
- a. proporcionar una población de células inmunitarias que expresan un CAR específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34; y
- b. administrar dicha población de células inmunitarias a dicho sujeto.
60. Una composición farmacéutica que comprende las células inmunitarias modificadas de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 52.
61. Un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con FLT3 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrarle a un sujeto una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 60 o las células inmunitarias modificadas de cualquiera de las

reivindicaciones 44 a 52.

62. El método de la reivindicación 61, donde la enfermedad o trastorno asociados con FLT3 son un cáncer.

5

63. El método de la reivindicación 62, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple, neoplasia maligna de células plasmáticas, linfoma de Hodgkin, linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares, enfermedad de Kahler y mielomatosis, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, leucemia de células pilosas, linfoma no hodgkiniano (NHL) de linfocitos B, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide crónica (CML), linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de zona marginal, linfoma de células del manto, linfoma de células grandes, linfoma linfoblástico de B precursores, leucemia mieloide, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma de la zona  
10 marginal, linfoma de tejido linfático asociado con la mucosa, linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, linfoma de linfocitos B grandes mediastinal primario (tímico), linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma nodal de linfocitos B de la zona marginal, linfoma esplénico de la zona marginal, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria, granulomatosis linfomatoide,  
15 linfoma de linfocitos B grandes con alto contenido de histiocitos/linfocitos T, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma primario cutáneo difuso de linfocitos B grandes (tipo pierna), linfoma difuso de linfocitos B grandes en ancianos positivo para EBV, linfoma difuso de linfocitos B grandes asociado con inflamación, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de linfocitos B grandes positivo para ALK, linfoma plasmablastico, linfoma de linfocitos B grandes que surge en la enfermedad de Castleman multicéntrica asociada con HHV8, linfoma de linfocitos B sin  
20 clasificar con elementos intermedios entre linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma de Burkitt, linfoma de linfocitos B sin clasificar con elementos intermedios entre linfoma difuso de linfocitos B grandes y linfoma de Hodgkin clásico, y otros cánceres relacionados con células hematopoyéticas.

30

64. Un método para inhibir el crecimiento o la evolución de un tumor en un sujeto que tiene células malignas que expresan FLT3, que comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 60 o las células inmunitarias modificadas de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 52.

35

65. Un método para inhibir la metástasis de células malignas que expresan FLT3 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 60 o las células inmunitarias modificadas de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 52.

5

66. Un método para inducir la regresión de un tumor en un sujeto que tiene células malignas que expresan FLT3, que comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 60 o las células inmunitarias modificadas de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 52.

10

67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 61 a 66, donde el método comprende administrarle al sujeto una terapia de análogo de nucleósido.

15

68. El método de la reivindicación 67, donde la terapia de análogo de nucleósido es fludarabina o clofarabina.

20

69. El método de cualquiera de las reivindicaciones 61 a 66, donde el método comprende administrarle al sujeto un inhibidor del receptor de tirosina cinasa, un inhibidor de mTOR, un modulador epigenético, un inhibidor de proteasoma, un agente inmunomodulador, un inhibidor de Hedgehog, un inhibidor de isocitrato deshidrogenasa (IDH) o una combinación de estos.

25

70. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 61 a 66, donde el método comprende administrarle al sujeto un inhibidor de proteasoma, un agente inmunomodulador, un inhibidor de Hedgehog o una combinación de estos.

71. El método de cualquiera de las reivindicaciones 61 a 66, donde el método comprende además administrarle al sujeto lenalidomida.

72. Un método para la clasificación *in vitro* de una población de células inmunitarias, donde un subconjunto de la población de células inmunitarias comprende células inmunitarias modificadas que expresan un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, donde el método comprende:

a. poner en contacto la población de células inmunitarias con un anticuerpo monoclonal específico para el epítipo; y

b. seleccionar las células inmunitarias que se unen al anticuerpo monoclonal para obtener una

población de células enriquecida con células inmunitarias modificadas.

73. El método de la reivindicación 72, donde el anticuerpo monoclonal específico para el epítipo se conjuga a un fluoróforo y, opcionalmente, la etapa de seleccionar las células que se unen al anticuerpo monoclonal se lleva a cabo mediante clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS).
74. El método de la reivindicación 72, donde el anticuerpo monoclonal específico para el epítipo se conjuga a una partícula magnética y, opcionalmente, la etapa de seleccionar las células que se unen al anticuerpo monoclonal se lleva a cabo mediante clasificación de células activadas de forma magnética (MACS).
75. El método de cualquiera de las reivindicaciones 72 a 74, donde el epítipo es un epítipo de CD 20.
76. El método de la reivindicación 75, donde el epítipo de CD20 tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 229 y, opcionalmente, el anticuerpo monoclonal es rituximab.
77. El método de cualquiera de las reivindicaciones 72 a 76, donde la población de células enriquecida con células inmunitarias modificadas comprende al menos 70 % de células inmunitarias que expresan CAR de FLT3.
78. Un método para agotar de un sujeto las células inmunitarias modificadas, donde se administraron al sujeto células inmunitarias modificadas que expresan un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, donde el método comprende administrarle al sujeto un anticuerpo monoclonal específico para el epítipo.
79. El método de la reivindicación 76, donde el epítipo es un epítipo de CD20.
80. El método de la reivindicación 79, donde el epítipo de CD20 tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 229 y, opcionalmente, el anticuerpo monoclonal es rituximab.
81. El método de cualquiera de las reivindicaciones 78 a 80, donde el anticuerpo monoclonal se

conjuga a una molécula que puede activar el sistema de complemento.

82. El método de cualquiera de las reivindicaciones 78 a 80, donde se acopla un fármaco citotóxico al anticuerpo monoclonal.

5

83. Un método para promover la recuperación de células progenitoras de médula ósea endógenas que expresan FLT3 en un sujeto al que se le administraron células inmunitarias modificadas que expresan un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para FLT3 de cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, donde el método comprende administrarle al paciente un anticuerpo monoclonal específico para el epítipo.

10

84. El método de la reivindicación 83, donde el epítipo es un epítipo de CD20.

85. El método de la reivindicación 84, donde el epítipo de CD20 tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 229 y, opcionalmente, el anticuerpo monoclonal es rituximab.

15

86. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83 a 85, donde el anticuerpo monoclonal se conjuga a una molécula que puede activar el sistema de complemento.

20

87. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83 a 85, donde se acopla un fármaco citotóxico al anticuerpo monoclonal.