

REIVINDICACIONES

Lo reclamado es:

1. Al menos un polinucleótido recombinante que codifica al menos un receptor de antígeno quimérico (CAR) de primera o próxima generación, comprendiendo el al menos un polinucleótido recombinante:
 - 5 (a) un primer dominio de ácido nucleico que codifica un dominio transmembrana y / o citoplasmático parcial o completo y, opcionalmente, el dominio extracelular de una proteína endógena, donde la proteína endógena se expresa en la superficie de los linfocitos y desencadena la activación y / o proliferación de la linfocito;
 - (b) opcionalmente un polinucleótido un enlazador; y
 - 10 (c) un segundo dominio de ácido nucleico unido operativamente al primer dominio de ácido nucleico, en el que el segundo dominio de ácido nucleico codifica uno o más dominios de unión al antígeno TCR no naturales en los que el dominio de unión se selecciona de un dominio de unión establecido en Tabla 3;
 - (d) un tercer dominio de ácido nucleico opcional que codifica un dominio coestimulador; y un dominio
 - 15 de ácido nucleico adicional opcional que codifica un módulo accesorio.
2. El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 1, en el que el primer ácido nucleico codifica parcial o totalmente al menos una cadena de receptor de células T (TCR) como se establece en la Tabla 13.
3. El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 2, en el que el primer ácido nucleico
- 20 codifica al menos un dominio transmembrana en la Tabla 13 unido operativamente al dominio citoplásmico del tipo TCR.
4. El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 1, en el que el polinucleótido codifica un CAR, en el que el CAR comprende:
 - (i) una cadena constante del receptor de células T (TCR) parcial o completo que tiene una secuencia
 - 25 de aminoácidos que tiene al menos un 75% de identidad de secuencia con una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 4038 a 4063, 12602-12638, y que puede comprender un módulo coestimulador opcional;
 - (ii) un enlazador opcional; y
 - (iii) uno o más dominios de unión a antígeno de TCR no naturales unidos a (i) seleccionados de un
 - 30 dominio de unión establecido en la Tabla 3;
 - (iv) un módulo de acceso opcional; y
 - (v) un dímero de un polipéptido que comprende (i) - (iv).
5. El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 4, en el que el polinucleótido recombinante comprende una secuencia que codifica cualquiera de las secuencias de la Tabla 2.

6. El al menos un polinucleótido recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el módulo accesorio comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 4103-4117 y 4090-4096.
- 5 7. El al menos un polinucleótido recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el CAR codificado comprende (1) cualquiera de los CAR 1-16 de la Tabla 1 y / o (2) un esqueleto de la Tabla 2; y (3) un dominio de unión de la Tabla 3.
8. El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 4, en el que (i) es una cadena constante de TCR de CD3z.
- 10 9. El al menos un polinucleótido recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que codifica dos receptores de antígenos quiméricos de primera generación o de próxima generación.
10. El al menos un polinucleótido recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que codifica un dímero de cadenas constantes CD3z.
11. Al menos un polinucleótido recombinante que codifica al menos un receptor de antígeno quimérico (CAR) de próxima generación, comprendiendo el al menos un polinucleótido recombinante:
- 15 (a) un primer dominio de ácido nucleico que codifica un dominio transmembrana y / o citoplasmático parcial o completo y, opcionalmente, el dominio extracelular de una proteína CD3z endógena que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4064-4066, 4070-4072, y 4075-4078, en el que la proteína endógena se expresa en la superficie de los linfocitos y desencadena la activación y / o proliferación del linfocito;
- 20 (b) opcionalmente un polinucleótido un enlazador; y
- (c) un segundo dominio de ácido nucleico unido operativamente al primer dominio de ácido nucleico, en el que el segundo dominio de ácido nucleico codifica uno o más dominios de unión al antígeno TCR no naturales en los que el dominio de unión se selecciona de un dominio de unión establecido en Tabla 3; y
- 25 (d) un tercer dominio de ácido nucleico opcional que codifica un módulo coestimulador; y
- un ácido nucleico adicional opcional que codifica un módulo accesorio.
12. El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 11, en el que las secuencias de ácido nucleico que codifican la proteína CD3z endógena se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 67 y 71.
- 30 13. El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 11 o 12, en el que el al menos un CAR de próxima generación comprende dos CAR, cada CAR que comprende una cadena CD3z.
14. El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 13, en el que un fragmento vL de un anticuerpo está operativamente unido a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH del anticuerpo está operativamente unido a la otra cadena CD3z.

15. El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 14, en el que las cadenas vL y vH se seleccionan de pares en la Tabla 3 y 4 para un antígeno diana específico.
16. Al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 14 o 15, en el que se proporciona un enlazador entre las cadenas vL / vH y / o CD3z.
- 5 17. El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 16, en el que un enlazador codificado se selecciona del grupo que consiste en IgCL (SEQ ID NO (ADN): 28 y SEQ ID NO (PRT): 4027) y dominios IgCH (SEQ ID NO (ADN): 29 y SEQ ID NO (PRT): 4028).
18. Al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 11, que comprende además el tercer dominio de ácido nucleico que codifica un módulo coestimulador.
- 10 19. Al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 17, en el que el módulo estimulante comprende una proteína 41BB o CD28.
20. El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 18 o 19, en el que el módulo coestimulador comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4067 y 4068.
- 15 21. El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 18, en el que el módulo coestimulador comprende un dominio de señalización de uno cualquiera o más de CD134 (OX40), Dap 10, CD27, CD2, CD5, ICAM-1, LFA-1, Lck, TNFR-I, TNFR-II, Fas, CD30, CD40 y combinaciones de los mismos.
22. El al menos un polinucleótido recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 11-21, que comprende además el módulo accesorio, en el que el módulo accesorio comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 4103-4117 y 4090-4096.
- 20 23. Una célula recombinante que expresa un homo o heterodímero de un receptor de antígeno quimérico (CAR) de primera o próxima generación, comprendiendo el homo o heterodímero:
- (a) un primer dominio que codifica un dominio transmembrana y / o citoplasmático parcial o completo y, opcionalmente, el dominio extracelular de una proteína endógena, en donde la proteína endógena se expresa en la superficie de los linfocitos y desencadena la activación y / o proliferación del linfocito;
- 25 (b) opcionalmente un péptido enlazador; y
- (c) un segundo dominio unido operativamente al primer dominio, en el que el segundo dominio comprende uno o más dominios de unión al antígeno TCR no naturales en los que el dominio de unión se selecciona de un dominio de unión indicado en la Tabla 3; y
- 30 (d) un tercer dominio opcional que codifica un módulo coestimulador, y
- donde la celda comprende opcionalmente un módulo accesorio,
- en el que el homo o heterodímero se asocia en la superficie de la célula recombinante.

24. Célula recombinante según la reivindicación 23, en la que la célula se transforma con al menos un polinucleótido recombinante o cualquiera de las reivindicaciones 1-22.

25. La célula recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 23 o 24, en la que la célula es un linfocito T (célula T).

5 26. La célula recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 25, en la que la célula es una célula T ingenua, una célula T de memoria central, una célula T de memoria efectora, Treg o una combinación de las mismas.

10 27. La célula recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 23, en la que la célula es una célula asesina natural (NK), una célula madre hematopoyética (HSC), una célula madre embrionaria o una célula madre pluripotente.

28. La célula recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en la que el módulo accesorio comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 4103-4117 y 4090-4096.

29. Un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende:

15 (a) un primer dominio que codifica un dominio transmembrana y / o citoplasmático parcial o completo y, opcionalmente, el dominio extracelular de una proteína endógena, en donde la proteína endógena se expresa en la superficie de los linfocitos y desencadena la activación y / o proliferación del linfocito;

(b) opcionalmente un péptido enlazador; y

20 (c) un segundo dominio unido operativamente al primer dominio, en el que el segundo dominio comprende uno o más dominios de unión al antígeno TCR no naturales en los que el dominio de unión se selecciona de un dominio de unión indicado en la Tabla 3; y

(d) un tercer dominio opcional que codifica un módulo coestimulador.

30. El receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 29, en el que la proteína endógena comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4064-4066, 4070-4072, 4075-4078 y 12637.

25 31. El al menos un polinucleótido recombinante de la reivindicación 29, en el que el primer ácido nucleico codifica parcial o totalmente al menos una cadena de receptor de células T (TCR) como se establece en la Tabla 13.

30 32. El receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 31, en el que el primero comprende un dominio transmembrana en la Tabla 13 unido operativamente al dominio citoplásmico de un tipo TCR correspondiente.

33. El receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 29, en el que el CAR comprende:

35 (i) una cadena constante del receptor de células T (TCR) parcial o completa que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 75% de identidad de secuencia con una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 4038 a 4063, 12602-12638, y que puede comprender un módulo coestimulador opcional.

34. Un polinucleótido que codifica el receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 29-33.

35. Un vector que comprende el polinucleótido de la cláusula 34.

36. Un virus que comprende el polinucleótido de la cláusula 35.

5 37. El virus de la cláusula 36, en el que el virus es un retrovirus, un adenovirus, un virus adenoasociado, un lentivirus, un virus de la viruela o un virus del herpes.

38. Una composición farmacéutica que comprende: uno o más de los al menos un polinucleótido de las reivindicaciones 1-22, la célula recombinante de las reivindicaciones 23-28, el CAR de la reivindicación 29-33, el vector de la reivindicación 35 o el virus de la reivindicación 36.

10 39. Un método para tratar el cáncer que comprende: proporcionar la composición de la reivindicación 38 o una célula recombinante de la reivindicación 23; y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición o célula al sujeto para tratar el cáncer.

40. El método de la cláusula 39, en el que el cáncer es cáncer de sangre.

15 41. El método de la cláusula 40, en el que el cáncer de sangre es uno o más de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico, linfoma, mieloma múltiple y leucemia linfocítica aguda.

42. La al menos una célula recombinante de la reivindicación 21, en la que el al menos un polinucleótido recombinante comprende una secuencia que codifica HIV-1-vif.

43. La célula recombinante de la reivindicación 42, en la que la célula comprende además HIV-1-vif.