

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

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 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: 90, 91 o 92; (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: 93 o 94; y (iii) una región determinante de la complementariedad tres (CDR3) de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 95; y

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 la SEQ ID NO: 171; (ii) una región determinante de la complementariedad dos (CDR2) de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 172; y (iii) una región determinante de la complementariedad tres (CDR3) de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 173; o

(b) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 49, 44 o 50; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 51 o 52; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 53; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 150; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 151; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 152; o

(c) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 37, 38 o 39; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 40 o 41; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 42; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 144; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 145; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 146; o

(d) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 43, 44 o 45; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 46 o 47; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 48; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 147; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 148; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 149; o

(e) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 54, 55 o 56; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 57 o 58; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 59; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 153; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 154; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 155; o

(f) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 60, 61 o 62; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 63 o 64; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 65; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 156; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 157; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 158; o

(g) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 66, 67 o 68; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 69 o 70; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 71; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 159; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 160; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 161; o

(h) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 72, 73 o 74; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 75 o 76; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 77; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 162; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 163; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 164; o

(i) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 78, 79 o 80; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 81 o 82; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 83; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos

que se muestra en la SEQ ID NO: 165; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 166; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 167; o

(j) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 84, 85 o 86; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 87 o 88; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 89; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 168; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 169; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 170; o

(k) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 96, 97 o 98; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 99 o 100; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 101; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 174; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 175; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 176; o

(l) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 102, 103 o 104; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 105 o 106; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 107; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 177; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 178; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 179; o

(m) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 108, 109 o 110; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 111 o 112; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 113; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 180; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 181; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 182; o

(n) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 114, 115 o 116; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 117 o 118; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 119;

y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 183; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 184; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 185; o

(o) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 120, 121 o 122; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 123 o 124; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 125;

y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 186; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 187; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 188; o

(p) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 126, 127 o 128; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 129 o 130; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 131;

y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 189; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 190; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 191; o

(q) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 132, 133 o 134; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 135 o 136; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 137;

y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 192; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 193; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 194; o

(r) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 138, 139 o 140; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 141 o 142; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 143;

y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 195; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 196; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 197; o

(s) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 294, 295 o 296; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 297 o 298; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 299; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 323; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 324; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 325; o

(t) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 300, 295 o 301; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 302 o 303; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 304; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 326; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 324; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 327; o

(u) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 305, 306 o 307; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 308 o 309; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 310; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 328; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 329; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 330; o

(v) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 311, 295 o 312; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 313 o 314; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 315; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 331; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 332; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 333; o

(w) la región VH comprende (i) una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 138, 140, 316, 317 o 318; (ii) una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 319, 320 o 322; y (iii) una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 321; y

la región VL comprende (i) una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 331, 336, 338, 340, 343, 345, 348, o 350; (ii) una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 332, 334, 341, o 346; y (iii) una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 335, 337, 339, 342, 344, 347, o 349.

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

(a) una región variable de cadena pesada (VH) que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 20; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región variable de cadena ligera (VL) que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 19; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(b) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 6; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 5; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(c) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 2; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 1; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(d) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 4; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 3; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(e) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 8; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 7; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(f) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 10;

que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 9; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(g) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 12; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 11; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(h) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 14; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 13; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(i) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 16; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 15; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(j) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 18; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 17; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(k) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 22; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 21; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(l) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 24; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 23; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(m) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 26; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 25; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(n) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 28; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 27; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(o) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 30; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 29; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(p) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 32; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 31; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(q) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 34; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 33; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(r) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 36; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 35; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(s) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 265; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 264; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en

residuos que no están dentro de una CDR; o

(t) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 267; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 266; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(u) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 269; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 268; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(v) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 271; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 270; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; o

(w) una región VH que tiene la secuencia que se muestra en las SEQ ID NO: 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291 o 293; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR; y

una región VL que tiene la secuencia que se muestra en las SEQ ID NO: 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290 o 292; que comprende opcionalmente una o varias sustituciones conservativas de aminoácidos en residuos que no están dentro de una CDR.

3. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 1, que comprende una VH y una VL, donde

(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.

4. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 2, 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.

5. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 2, 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.

6. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, 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.

7. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, 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.

8. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 1 o 2, 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.

9. 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: 4; y la región VL comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.

10. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 1 o 2, 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.

11. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 10, 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.

12. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, donde el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de señalización CD3 ζ .

13. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, donde el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de 4-1BB.

14. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, que comprende un segundo dominio de señalización intracelular.

15. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 14, donde el segundo dominio de señalización intracelular comprende un dominio de 4-1BB.

16. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, que comprende un dominio de tallo entre el dominio de unión al ligando extracelular y el primer dominio transmembrana.

17. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 16, donde el dominio de tallo se selecciona del grupo que consiste en: una bisagra de CD8 α , una bisagra de IgG1 y una bisagra de Fc γ RIII α .

18. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, que

comprende un epítopo específico para un anticuerpo monoclonal.

19. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 18, donde el epítopo se selecciona del grupo que consiste en: un epítopo de CD52, un epítopo de CD20, un epítopo de CD3, un epítopo de CD41, un epítopo de CD25, un epítopo de CD30, un epítopo de EGFR, un epítopo de TNF α , un epítopo de VEGF, un epítopo de proteína de complemento de C5, un epítopo de CD11a, un epítopo de CD33, un epítopo de alfa-4 integrina, un epítopo de región Fc de IgE, un epítopo de proteína F de RSV, un epítopo de receptor de IL-6, un epítopo de receptor de HER2, un epítopo de integrina $\alpha_4\beta_7$, un epítopo de BAFF (factor de activación de linfocitos B), un epítopo de IL-1 β , un epítopo de RANKL, un epítopo de CTLA4, un epítopo de CD34, un epítopo de IL-12, un epítopo de IL-23 y combinaciones de estos.

20. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 18 o 19, donde el epítopo es un epítopo 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.

21. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 20, donde el epítopo es un epítopo de CD20.

22. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 21, donde el epítopo de CD20 comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 229.

23. 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 CAR específico para FLT3 comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 235, 236, 237 o 242.

24. 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. 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.

26. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22, donde el

primer dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de cadena CD8 α .

27. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, que comprende un segundo dominio de unión al ligando extracelular que no es específico para FLT3.

28. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 27, 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.

29. El CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, 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 α del receptor de IgE de afinidad elevada (Fc ϵ RI) y el segundo dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de la cadena γ o β de Fc ϵ RI.

30. El CAR específico para FLT3 de la Reivindicación 29, 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 transmembrana de la cadena γ o β de Fc ϵ RI.

31. Un polinucleótido que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30.

32. El polinucleótido de la Reivindicación 31, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico del vector que tiene el número de acceso de ATCC PTA-124227.

33. El polinucleótido de la Reivindicación 31, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico del vector que tiene el número de acceso de ATCC PTA-124228.

34. El polinucleótido de la Reivindicación 31, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 253.

35. El polinucleótido de la Reivindicación 31, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 248.

36. El polinucleótido de la Reivindicación 31, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 247.

37. El polinucleótido de la Reivindicación 31, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 246.
38. El polinucleótido de la Reivindicación 31, donde el polinucleótido comprende la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 245.
39. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de cualquiera de las Reivindicaciones 31 a 38.
40. Una célula inmunitaria modificada que expresa un CAR específico para FLT3 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30.
41. La célula inmunitaria modificada de la Reivindicación 40, que comprende otro CAR que no es específico para FLT3.
42. La célula inmunitaria modificada de la Reivindicación 40 o 41, que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido suicida.
43. La célula inmunitaria modificada de la Reivindicación 42, donde el polipéptido suicida es RQR8.
44. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 43, donde la célula inmunitaria se deriva de un linfocito T inflamatorio, un linfocito T citotóxico, un linfocito T regulador o un linfocito T auxiliar.
45. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 44, que comprende una alteración de uno o más genes endógenos, donde el gen endógeno codifica TCR α , TCR β , CD52, receptor de glucocorticoides (GR), desoxicitidina cinasa (dCK) o una proteína del punto de control del sistema inmunitario.
46. La célula inmunitaria modificada de la Reivindicación 45, donde la proteína del punto de control del sistema inmunitario es la muerte programada-1 (PD-1).
47. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 46, donde la célula inmunitaria se obtiene de un donante saludable.
48. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 46, donde la célula inmunitaria se obtiene de un donante que padece de una enfermedad o trastorno.

49. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 48, 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 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.

50. Una población de células que comprende las células inmunitarias de cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 49, donde

(a) 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

(b) dicha población de células alcanza un porcentaje de lisis de las células que expresan FLT3 mayor que 10 %, 20 %, 30 % o 40 %.

51. 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 30; mediante lo cual la célula inmunitaria expresa el CAR específico para FLT3.

52. 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 30; y

(c) introducir en la célula al menos un polinucleótido que codifica un CAR que no es específico para FLT3.

53. Una composición farmacéutica que comprende las células inmunitarias modificadas de cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 49 o la población de células de la Reivindicación 50.

54. 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 18 a 22, 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.

55. El método de la Reivindicación 54, 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).

56. El método de la Reivindicación 54, 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).

57. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 54 a 56, donde el epítipo es un epítipo de CD 20.

58. El método de la Reivindicación 57, 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.

59. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 54 a 58, donde la población de células enriquecida con células inmunitarias modificadas comprende al menos 70 % de células inmunitarias que expresan CAR de FLT3.
