

REIVINDICACIONES

1. Una célula T o NK modificada, en la que la célula T o NK modificada comprende un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR), dicho CrGFR comprende:
 - (i) un dominio extracelular (EC);
 - (ii) un dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina; y
 - (iii) un primer dominio intracelular (IC); y,
 - (iv) un segundo dominio intracelular.
2. La célula T o NK modificada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la unión de un ligando al CrGFR induce la proliferación de las células T o NK.
3. La célula T o NK modificada de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el ligando es trombopoyetina humana, un agonista del receptor de trombopoyetina o un antígeno asociado a un tumor.
4. La célula T o NK modificada de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el agonista del receptor de trombopoyetina se une al dominio TM.
5. La célula T o NK modificada de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en la que el agonista del receptor de trombopoyetina se selecciona de Eltrombopag y Romiplostim.
6. La célula T o NK modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

en la que el dominio EC comprende el dominio EC de c-mpl (trombopoyetina) humana, o

en la que el dominio EC comprende uno o más de i) un dominio EC truncado, ii) un dominio EC c-mpl truncado, iii) un dominio que se une a un antígeno asociado al tumor, iv) un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a un antígeno asociado al tumor; y v) un marcador de selección.

7. La célula T o NK modificada de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, en la que el primer dominio IC se selecciona de receptor de hormona de crecimiento humana, receptor de prolactina humana, receptor de trombopoyetina humana (c-mpl), receptor de G-CSF, receptor de GM-CSF, LMP, IL2, CD28 o CD137.

8. La célula T o NK modificada de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el primer dominio IC comprende el dominio IC del receptor de trombopoyetina humana (c-mpl) o un dominio IC truncado del receptor de trombopoyetina humana (c-mpl).

9. La célula T o NK modificada de acuerdo con las reivindicaciones anteriores,

en la que el segundo dominio IC procede del receptor de la hormona del crecimiento humana, del receptor de prolactina humana, del receptor de trombopoyetina humana (c-mpl), receptor de G-CSF o receptor de GM-CSF, un receptor coestimulador, un receptor de citocinas o un receptor de señalización conjunta; o,

en la que el segundo dominio IC se selecciona del receptor de trombopoyetina humana (c-mpl), o un dominio IC truncado del receptor de trombopoyetina humana (c-mpl) preferentemente TpoR $\Delta 60$, CD40, IL2r β , IL2R γ , ITAM1 o LMP1.

10. La célula T o NK modificada de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, en la que el CrGFR comprende la secuencia de TM mostrada en SEC ID No. 1, o una variante de la misma que tiene por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 97% o 99% de identidad con la secuencia SEC ID No. 1, y se une a la trombopoyetina humana o un agonista del receptor de trombopoyetina.

11. La célula T o NK modificada de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el CrGFR comprende una variante la secuencia de TM mostrada en SEC ID No. 1, que tiene por lo menos 95%, 97% o 99% de identidad de secuencia con la secuencia SEC ID No. 1, que se une a la trombopoyetina humana o un agonista del receptor de trombopoyetina.

12. La célula T o NK modificada de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el CrGFR comprende la secuencia de TM mostrada en SEC ID No. 1.

13. La célula T o NK modificada que comprende un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR), donde el CrGFR comprende la secuencia mostrada como SEC ID No. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14, o una variante de la misma que tiene por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, o 99% de identidad con las secuencias SEC ID No. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 y se une a la trombopoyetina humana o un agonista del receptor de trombopoyetina.

14. La célula T o NK modificada de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el CrGFR comprende una variante de la secuencia mostrada como SEC ID No. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14, que tiene por lo menos 95%, 97%, o 99% de identidad con las secuencias

SEC ID No. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 y que se une a la trombopoyetina humana o un agonista del receptor de trombopoyetina.

15. La célula T o NK modificada de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el CrGFR comprende una variante de la secuencia mostrada como SEC ID No. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14.

16. La célula T o NK modificada de acuerdo con la reivindicación 13, 14 o 15 en la que la unión por trombopoyetina o un agonista del receptor de trombopoyetina humana induce la proliferación y/o supervivencia celular.

17. La célula T o célula NK modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que se une a Eltrombopag.

18. La célula T o célula NK modificada de acuerdo con la reivindicación 17, en la que la célula T se selecciona de un Linfocito Infiltrante de Tumor (TIL) una Célula Reguladora T (Treg) o una célula T primaria.

19. La célula T o célula NK modificada de acuerdo con las reivindicaciones 17 o 18, que comprende además un receptor de célula T recombinante (TCR) y/o Receptor de Antígeno Quimérico (CAR).

20. Un receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR) que comprende:

(i) un dominio extracelular (EC);

(ii) un dominio transmembrana (TM) de trombopoyetina; y

(iii) un primer dominio intracelular (IC); y,

(iv) un segundo dominio intracelular.

21. El CrGFR de acuerdo con la reivindicación 20:

en la que el dominio EC comprende el dominio EC de c-mpl (trombopoyetina) humana, o

en la que el dominio EC comprende uno o más de i) un dominio EC truncado, ii) un dominio EC c-mpl truncado, iii) un dominio que se une a un antígeno asociado al tumor, iv) un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a un antígeno asociado al tumor; y v) un marcador de selección.

22. El CrGFR de acuerdo con las reivindicaciones 20 o 21,

en la que el primer dominio IC se selecciona de receptor de hormona de crecimiento humana, receptor de prolactina humana, receptor de trombopoyetina humana (c-mpl), receptor de G-CSF, receptor de GM-CSF, LMP, IL2, CD28 o CD137.

23. El CrGFR de acuerdo con la reivindicación 22, en la que el primer dominio IC comprende el dominio IC del receptor de trombopoyetina humana (c-mpl) o un dominio IC truncado del receptor de trombopoyetina humana (c-mpl).

24. El CrGFR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23:

en la que el segundo dominio IC procede del receptor de la hormona del crecimiento humana, del receptor de prolactina humana, del receptor de trombopoyetina humana (c-mpl), receptor de G-CSF o receptor de GM-CSF, un receptor coestimulador, un receptor de citocinas o un receptor de señalización conjunta; o,

en la que el segundo dominio IC se selecciona del receptor de trombopoyetina humana (c-mpl), o un dominio IC truncado del receptor de trombopoyetina humana (c-mpl) preferentemente TpoR Δ60, CD40, IL2rβ, IL2Rγ, ITAM1 o LMP1.

25. El CrGFR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, en la que el CrGFR comprende la secuencia de TM mostrada en SEC ID No. 1, o una variante de la misma que tiene por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 97% o 99% de identidad de secuencia SEC ID No. 1, y que se une a la trombopoyetina humana o un agonista del receptor de trombopoyetina.

26. El CrGFR de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el CrGFR comprende una variante la secuencia de TM mostrada en SEC ID No. 1, que tiene por lo menos 95%, 97% o 99% de identidad con la secuencia SEC ID No. 1, y que se une a la trombopoyetina humana o un agonista del receptor de trombopoyetina.

27. El CrGFR de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el CrGFR comprende la secuencia de TM mostrada en SEC ID No. 1.

28. El CrGFR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, en el que el CrGFR comprende la secuencia mostrada como SEC ID No. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14, o una variante de la misma que tiene por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, o 99% de identidad de secuencia SEC ID No. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 y que se une a la trombopoyetina humana o un agonista del receptor de trombopoyetina.

29. El CrGFR de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el CrGFR comprende una variante de la secuencia mostrada como SEC ID No. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14,

que tiene por lo menos 95%, 97%, o 99% de identidad a las secuencias SEC ID No. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 y que se une a la trombopoyetina humana o un agonista del receptor de trombopoyetina.

30. El CrGFR de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el CrGFR comprende una variante de la secuencia mostrada como SEC ID No. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14.

31. Una célula modificada que comprende el receptor del factor de crecimiento recombinante quimérico (CrGFR) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 30.

32. Una secuencia de ácido nucleico que codifica el CrGFR como se define en cualquiera de las reivindicaciones 20 a 30.

33. La secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 32, que comprende la secuencia mostrada como SEC ID Nos. 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28.

34. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 32 o 33.

35. Un método para fabricar una célula T o una célula NK modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que comprende la etapa de introducir un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 32 o 33, o un vector de acuerdo con la reivindicación 34, en una célula T o una célula NK.

36. Una composición farmacéutica que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 34 o una célula T o NK de acuerdo con las reivindicaciones 1-19, o una célula modificada de acuerdo con la reivindicación 31, junto con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

37. Un método de expansión *in vitro* de las células T o NK modificadas de acuerdo con las reivindicaciones 1-19, o las células modificadas de acuerdo con la reivindicación 31, que comprende incubar las células T o NK modificadas o las células modificadas en presencia de Eltrombopag.