REIVINDICACIONES

1. Un receptor de antígenos quiméricos que comprende:

(1) un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende:

(i) una región de cadena pesada variable (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos identidad de secuencia del o aproximadamente el 90%, del o aproximadamente el 91%, del o aproximadamente el 92%, del o aproximadamente el 93%, del o aproximadamente el 94%, del o aproximadamente el 95%, del o aproximadamente el 96%, del o aproximadamente el 97%, del o aproximadamente el 98%, o del o aproximadamente el 99% con la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°:21, 23, 25, 27, 29, 31 o 33; y

(ii) una región de cadena ligera variable (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos identidad de secuencia del o aproximadamente el 90%, del o aproximadamente el 91%, del o aproximadamente el 92%, del o aproximadamente el 93%, del o aproximadamente el 94%, del o aproximadamente el 95%, del o aproximadamente el 96%, del o aproximadamente el 97%, del o aproximadamente el 98%, o del o aproximadamente el 99% con la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 63, 64, 65, 66, 67, 68 o 69.

(2) un espaciador de al menos 125 aminoácidos enlongitud;

(3) un dominio transmembrana; y

(4) una región de señalización intracelular.

2. Un receptor de antígenos quiméricos que comprende:

(1) un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende:

(i) una región de cadena pesada variable (V_H) que comprende una complementariedad de cadena pesada que determina la región 1 (CDR-H1), una complementariedad de cadena pesada que determina la región 2 (CDR-H2) y una complementariedad de cadena pesada que determina la región 3 (CDR-H3) contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H seleccionada a partir de SEQ ID n.°: 21, 23, 25,27, 29, 31, y 33; y

(ii) una región de cadena ligera variable (V_L) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (CDR-L1), una región determinante de complementariedad de cadena ligera 2 (CDR-L2) y una región determinante de complementariedad de cadena ligera 3 (CDR-L3) contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_L seleccionada a partir de SEQ ID n.°: 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 63, 64, 65, 66, 67, 68, y 69;

(2) un espaciador de al menos 125 aminoácidos enlongitud;

(3) un dominio transmembrana; y

(4) una región de señalización intracelular.

3. Un receptor de antígenos quiméricos que comprende:

(1) un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende:

(i) una región de cadena pesada variable (V_H) que comprende un CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada a partir de SEQ ID n.°: 75, 78, 80, 90, 93, 95, 105, 108, 110, 120, 123, 125, 135, 138, 140, 152, 162, 165, y 167; (b) un CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID n.° 76, 79, 81, 91, 94, 96, 106, 109, 111, 121, 124, 126, 136, 139, 141, 150, 153, 154, 163, 166, y 168; y (b) un CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada a partir de SEQ ID n.°: 77, 92, 107, 122, 137, 151, y 164; y

(ii) una región de variable de cadena liviana (V_L) que comprende un CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID n.° 85, 100, 115, 130, 145, 157, y 172; (b) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 86, 101, 116, 131, 146, y 158; y (c) una CDR-L3 que comprende la

secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 87, 102, 117, 132, 147, 159, 173, y 297;

(2) un espaciador de al menos 125 aminoácidos en longitud;

(3) un dominio transmembrana; y

(4) una región de señalización intracelular.

4. El receptor de antígenos quiméricos de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende:

(i) una región de cadena pesada variable (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos identidad de secuencia del o aproximadamente el 90%, del o aproximadamente el 91%, del o aproximadamente el 92%, del o aproximadamente el 93%, del o aproximadamente el 94%, del o aproximadamente el 95%, del o aproximadamente el 96%, del o aproximadamente el 97%, del o aproximadamente el 98%, o del o aproximadamente el 99% con la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°:21, 23, 25, 27, 29, 31 o 33; y

(ii) una región de cadena ligera variable (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos identidad de secuencia del o aproximadamente el 90%, del o aproximadamente el 91%, del o aproximadamente el 92%, del o aproximadamente el 93%, del o aproximadamente el 94%, del o aproximadamente el 95%, del o aproximadamente el 96%, del o aproximadamente el 97%, del o aproximadamente el 98%, o del o

aproximadamente el 99% con la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 63, 64, 65, 66, 67, 68 o 69.

5. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el espaciador tiene una longitud de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 300 o de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 300, de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 250 o de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 250, de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 230 o de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 230, de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 200 o de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 200, de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 180 o de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 180, de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 150 o de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 150, de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 300 o de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 300, de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 250 o de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 250, de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 230 o de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 230, de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 200 o de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 200, de entre

aproximadamente 150 y aproximadamente 180 o de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 180, de entre aproximadamente 180 y aproximadamente 300 o de entre aproximadamente 180 y aproximadamente 300, de entre aproximadamente 180 y aproximadamente 250 o de entre aproximadamente 180 y aproximadamente 250, de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 300 o de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 300, de entre aproximadamente 180 y aproximadamente 230 o de entre aproximadamente 180 y aproximadamente 230, de entre aproximadamente 180 y aproximadamente 200 o de entre aproximadamente 180 y aproximadamente 200, de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 300 o de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 300, de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 250 o de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 250, de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 230 o de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 230, de entre aproximadamente 230 y aproximadamente 300 o de entre aproximadamente 230 y aproximadamente 300, de entre aproximadamente 230 y aproximadamente 250 o de entre aproximadamente 230 y aproximadamente 250 o de entre aproximadamente 250 y 300 o de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 300.

6. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera

de las reivindicaciones 1-5, donde:

el espaciador tiene, o al menos tiene aproximadamente, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228 o 229 aminoácidos en longitud, o tiene una longitud de entre cualquiera de lo anterior; o

el espaciador tiene aproximadamente, o al menos tiene aproximadamente, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228 o 229 aminoácidos en longitud, o tiene una longitud de entre cualquiera de lo anterior.

7. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el espaciador comprende una parte de una inmunoglobulina.

8. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el espaciador comprende una secuencia de una región bisagra, una región CH2 y CH3.

9. El receptor de antígenos quiméricos de la reivindicación 8, donde:

la región bisagra comprende toda, o una parte de una región bisagra de IgG4 y/o una región bisagra de IgG2, donde la región bisagra de IgG4 es opcionalmente una región bisagra de IgG4 humana y la región bisagra de IgG2 es opcionalmente una región bisagra de IgG2 humana;

la región C_H2 comprende toda o una parte de una IgG4 C_H2 y/o una IgG2 C_H2, donde la IgG4 C_H2 es opcionalmente una IgG4

C_H2 humana y la IgG2 C_H2 es opcionalmente una IgG2 C_H2 humana; y/o

la región C_H3 comprende toda o una parte de una IgG4 C_H3 y/o una IgG2 C_H3, donde la IgG4 C_H3 es opcionalmente una IgG4 C_H3 humana y la IgG2 C_H3 es opcionalmente una IgG2 C_H3 humana.

10. El receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 8 o reivindicación 9, donde la región de bisagra, CH2 y CH3 comprende toda o una parte de una bisagra, toda o una parte de una C_H2 y toda o una parte de una IgG4 C_H3 humana.

11. El receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, donde una o más de la región bisagra, la C_H2 y la C_H3 es quimérica y comprende una bisagra, una C_H2 y una C_H3 de IgG4 humana e IgG2 humana.

12. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el espaciador comprende una región bisagra quimérica de IgG4/2 o una región bisagra de IgG4 modificada, que comprende al menos un reemplazo de aminoácido, en comparación con una bisagra de IgG4 humana;una región de C_H2 quimérica de IgG2/4 y una región de C_H3 de IgG4.

13. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el espaciador es o comprende (i) la secuencia establecida en SEQ ID n.°: 17; (ii) una variable funcional de SEQ ID n.°: 17 que tiene una

identidad de secuencia de al menos, o aproximadamente, el 95%, el o aproximadamente el 96%, el o aproximadamente el 97%, el o aproximadamente el 98%, el o aproximadamente el 99% respecto de SEQ ID n.°: 17; o (iii) una parte adyacente de (i) o (ii) que tiene una longitud de al menos 125 aminoácidos.

14. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde el espaciador es o comprende la secuencia establecida en SEQ ID n.°: 17; (ii) una variable funcional de SEQ ID n.°: 17.

15. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el espaciador es o comprende la secuencia codificada por la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID n.°: 74.

16. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde:

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:21 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 21; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida

en la SEQ ID N.°:22 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:22;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:21 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 21; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:63 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:63;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:23 o una secuencia de

aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 23; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:24 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:24;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:23 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 23; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:64 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%,

el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:64;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:25 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 25; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:26 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:26;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:25 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o

aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 25; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:65 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:65;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:27 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 27; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:28 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o

aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:28;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:27 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 27; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:66 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:66;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o

aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 29; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:30 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:30;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:29 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 29; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:67 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad

con la SEQ ID N.°:67;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:31 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 31; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:32 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:32;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:31 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 31; y la

región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:68 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:68;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:33 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente el 90%, en o aproximadamente el 91%, en o aproximadamente el 92%, en o aproximadamente el 93%, en o aproximadamente el 94%, en o aproximadamente el 95%, en o aproximadamente el 96%, en o aproximadamente el 97%, en o aproximadamente el 98%, o en o aproximadamente el 99% de identidad con SEQ ID N.°: 33; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID N.°:34 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente el 90%, en o aproximadamente el 91%, en o aproximadamente el 92%, en o aproximadamente el 93%, en o aproximadamente el 94%, en o aproximadamente el 95%, en o aproximadamente el 96%, en o aproximadamente el 97%, en o aproximadamente el 98% o en o aproximadamente el 99% de identidad con SEQ ID N.°:34; o

la región V_H comprende la secuencia expuesta en la SEQ

ID n.° 33 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos o aproximadamente 90 %, el o aproximadamente 91 %, el o aproximadamente 92 %, el o aproximadamente 93 %, el o aproximadamente 94 %, el o aproximadamente 95 %, el o aproximadamente 96 %, el o aproximadamente 97 %, el o aproximadamente 98 %, o el o aproximadamente 99 % de identidad con la SEQ ID n.° 33; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID n.° 69 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90 %, el o aproximadamente 91 %, el o aproximadamente 92 %, el o aproximadamente 93 %, el o aproximadamente 94 %, el o aproximadamente 95 %, el o aproximadamente 96 %, el o aproximadamente 97 %, el o aproximadamente 98 %, o el o aproximadamente 99 % de identidad con SEQ ID n.° 69.

17. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde:

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 80, 81 y 77, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 85, 86 y 87, respectivamente;

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 95, 96, 92, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1,

CDR-L2, y CDR-L3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 100, 101 y 102, respectivamente;

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 110, 111 y 107, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 115, 116 y 117, respectivamente;

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 125, 126 y 122, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID n.°: 130, 131 y 132, respectivamente;

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 140, 141 y 137, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID n.°: 145, 146 y 147, respectivamente;

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 140, 154 y 151, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID n.°: 157, 158 y 159, respectivamente;

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 167, 168 y 164, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-

L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID n.°: 172, 86, 173, respectivamente; o

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 169, 170 y 171, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID n.°: 174, 89 y 297, respectivamente.

18. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde:

la región V_H y la región V_L comprenden la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 21 y 22, respectivamente, o la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 21 y 63, respectivamente;

la región V_H y la región V_L comprenden la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 23 y 24, respectivamente, o la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 23 y 64, respectivamente;

la región V_H y la región V_L comprenden la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 25 y 26, respectivamente, o la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 25 y 65, respectivamente;

la región V_H y la región V_L comprenden la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 27 y 28, respectivamente, o la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 27 y 66, respectivamente;

la región V_H y la región V_L comprenden la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 29 y 30, respectivamente, o la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 29 y 67, respectivamente;

la región V_H y la región V_L comprenden la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 31 y 32, respectivamente, o la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 31 y/o 68, respectivamente; o

la región V_H y la región V_L comprenden la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 33 y 34, o la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 33 y 69, respectivamente, respectivamente.

19. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde:

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:21 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 21; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:22 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%,

el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:22;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:21 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 21; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:63 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:63;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:23 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o

aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 23; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:24 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:24;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:23 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 23; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:64 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o

aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:64;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:27 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 27; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:28 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:28;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:27 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o

aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98%, o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°: 27; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:66 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el o aproximadamente 90%, el o aproximadamente 91%, el o aproximadamente 92%, el o aproximadamente 93%, el o aproximadamente 94%, el o aproximadamente 95%, el o aproximadamente 96%, el o aproximadamente 97%, el o aproximadamente 98% o el o aproximadamente 99% de identidad con la SEQ ID N.°:66;

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:31 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente el 90%, en o aproximadamente el 91%, en o aproximadamente el 92%, en o aproximadamente el 93%, en o aproximadamente el 94%, en o aproximadamente el 95%, en o aproximadamente el 96%, en o aproximadamente el 97%, en o aproximadamente el 98%, o en o aproximadamente el 99% de identidad con SEQ ID N.°: 31; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID N.°:32 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente el 90%, en o aproximadamente el 91%, en o aproximadamente el 92%, en o aproximadamente el 93%, en o aproximadamente el 94%, en o aproximadamente el 95%, en o aproximadamente el 96%, en o aproximadamente el 97%, en o aproximadamente el 98% o en o aproximadamente el

99% de identidad con SEQ ID N.°:32; o

la región V_H comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID n.° 31 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos o aproximadamente 90 %, el o aproximadamente 91 %, el o aproximadamente 92 %, el o aproximadamente 93 %, el o aproximadamente 94 %, el o aproximadamente 95 %, el o aproximadamente 96 %, el o aproximadamente 97 %, el o aproximadamente 98 %, o el o aproximadamente 99 % de identidad con la SEQ ID n.° 31; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID n.° 68 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90 %, el o aproximadamente 91 %, el o aproximadamente 92 %, el o aproximadamente 93 %, el o aproximadamente 94 %, el o aproximadamente 95 %, el o aproximadamente 96 %, el o aproximadamente 97 %, el o aproximadamente 98 %, o el o aproximadamente 99 % de identidad con SEQ ID n.° 68.

20. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde:

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 80, 81 y 77, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID n.°: 85, 86 y 87, respectivamente;

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que

comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 95, 96, 92, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 100, 101 y 102, respectivamente;

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 125, 126 y 122, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID n.°: 130, 131 y 132, respectivamente; o

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.°: 140, 154 y 151, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID n.°: 157, 158 y 159, respectivamente.

21. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde:

la región V_H y la región V_L comprenden la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 21 y 22, respectivamente, o la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 21 y 63, respectivamente;

la región V_H y la región V_L comprenden la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 23 y 24, respectivamente, o la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 23 y 64, respectivamente;

la región V_H y la región V_L comprenden la secuencia de

aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 27 y 28, respectivamente, o la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 27 y/o 66, respectivamente; o

la región V_H y la región V_L comprenden la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 31 y 32, respectivamente, o la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 31 y 68, respectivamente.

22. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde:

la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID N.°:27 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente el 90%, en o aproximadamente el 91%, en o aproximadamente el 92%, en o aproximadamente el 93%, en o aproximadamente el 94%, en o aproximadamente el 95%, en o aproximadamente el 96%, en o aproximadamente el 97%, en o aproximadamente el 98%, o en o aproximadamente el 99% de identidad con SEQ ID N.°: 27; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID N.°:28 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente el 90%, en o aproximadamente el 91%, en o aproximadamente el 92%, en o aproximadamente el 93%, en o aproximadamente el 94%, en o aproximadamente el 95%, en o aproximadamente el 96%, en o aproximadamente el 97%, en o aproximadamente el 98% o en o aproximadamente el 99% de identidad con SEQ ID N.°:28; o

la región V_H comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID n.° 27 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos o aproximadamente 90 %, el o aproximadamente 91 %, el o aproximadamente 92 %, el o aproximadamente 93 %, el o aproximadamente 94 %, el o aproximadamente 95 %, el o aproximadamente 96 %, el o aproximadamente 97 %, el o aproximadamente 98 %, o el o aproximadamente 99 % de identidad con la SEQ ID n.° 27; y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID n.° 66 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90 %, el o aproximadamente 91 %, el o aproximadamente 92 %, el o aproximadamente 93 %, el o aproximadamente 94 %, el o aproximadamente 95 %, el o aproximadamente 96 %, el o aproximadamente 97 %, el o aproximadamente 98 %, o el o aproximadamente 99 % de identidad con SEQ ID n.° 66.

23. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, que comprende una región de cadena pesada variable (V_H) que comprende un CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 contenidos dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en SEQ ID n.°: 27; y una región de cadena ligera variable (V_L) que comprende un CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 contenidos dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en SEQ ID n.°: 28 o 66.

24. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera

de las reivindicaciones 1-23, donde la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 125, 126 y 122, respectivamente, y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 130, 131 y 132, respectivamente.

25. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 127, 128 y 129, respectivamente, y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 133, 134 y 132, respectivamente.

26. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 120, 121 y 122, respectivamente, y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 130, 131 y 132, respectivamente.

27. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 123, 124 y 122, respectivamente, y la región V_L comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 130, 131 y 132, respectivamente.

28. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde la región V_H y la región V_L comprenden la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 27 y 28, respectivamente, o la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 27 y 66, respectivamente.

29. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde el dominio de unión a antígenos extracelulares es un fragmento de anticuerpos de cadena simple.

30. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, donde el fragmento de anticuerpos de cadena simple es o comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv).

31. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 30, donde la región V_H y la región V_L están unidas por un aglutinante flexible.

32. El receptor de antígeno quimérico de la forma de reivindicación 31, donde el aglutinante comprende la secuencia de aminoácidos GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID n.° 52).

33. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 32, donde la región V_H es una terminal amino de la región V_L.

34. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, donde:

el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 1, 3, 5, 7, 9, 11 y 13, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el

94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% oaproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamenteeste porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQID n.° 1, 3, 5, 7, 9, 11 y 13; y/o

el dominio de unión a antígeno extracelular está codificado por la secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID n.° 257, 259, 261, 263, 265, 267 y 269, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% oaproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamenteeste porcentaje, el 96% o aproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% oaproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID n.° 257, 259,261, 263, 265, 267 y 269.

35. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 34, donde el dominio de unión a antígeno extracelular comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 1, 3, 5, 7, 9, 11 y

13.

36. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 34, donde el dominio de unión a antígeno extracelular comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 1, 3, 7 y 11, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 1, 3, 7, y 11.

37. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 36, donde el dominio de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 1, 3, 7, y 11.

38. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1-34 o 37, donde el dominio de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 7, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje,

el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamenteeste porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 7.

39. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1-38, donde el dominio de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 7.

40. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 32, donde la región V_H es una terminal carboxi de la región V_L.

41. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-32 y 40, donde:

el dominio de unión a antígeno extracelular comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o

aproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14; y/o

el dominio de unión a antígeno extracelular está codificado por la secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID n.° 258, 260, 262, 264, 266, 268 y 270, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% oaproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamenteeste porcentaje, el 96% o aproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% oaproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID n.° 258, 260,262, 264, 266, 268 y 270.

42. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1-32, 40 y 41, donde el dominio de unión a antígeno extracelular comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14.

43. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1-32, 40 y 41, donde el dominio de unión a antígeno extracelular comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 2, 4, 8 y 12, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% oaproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamenteeste porcentaje, el 96% o aproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% oaproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 2, 4, 8,y 12.

44. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1-32 o 40-43, donde el dominio de unión a antígeno extracelular comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 2, 4, 8, y 12.

45. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, 40, 41 y 43, donde el dominio de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 8, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o

aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamenteeste porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 8.

46. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1-32 o 40-45, donde el dominio de unión a antígeno extracelular comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 8.

47. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, donde la región de señalización intracelular comprende un dominio de señalización citoplásmico intracelular.

48. El receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 47, donde el dominio de señalización intracelular es o comprende un dominio de señalización citoplásmico de una cadena CD3-zeta (CD3ζ) o una variante funcional o una fracción de señalización de este.

49. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 47 o 48, donde el dominio de señalización intracelular es o comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 20 o un aminoácido que

tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% oaproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamenteeste porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamenteeste porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje oel 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de SEQ ID n.° 20.

50. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 47-49, donde la región de señalización intracelular además comprende una región de señalización co-estimulante.

51. El receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 50, donde la región de señalización co-estimulante comprende un dominio de señalización intracelular de CD28, 4-1BB o ICOS, o una fracción de señalización de estos.

52. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 50 o 51, donde la región de señalización co-estimulante comprende un dominio de señalización intracelular de CD28.

53. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 50-52, donde la región de señalización co-estimulante es o comprende la secuencia de aminoácidos

estipulada en SEQ ID n.° 46 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamenteeste porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje, el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia estipulada en SEQ ID n.° 46.

54. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 50 o 51, donde la región de señalización co-estimulante comprende un dominio de señalización intracelular de 4-1BB.

55. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 50-51 y 54, donde la región de señalización co-estimulante es o comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 19 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamente

este porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia estipulada en SEQ ID n.° 19.

56. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 50-55, donde la región de señalización co-estimulante se encuentra entre el dominio transmembrana y la región de señalización intracelular.

57. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-56, donde el dominio transmembrana es o comprende un dominio transmembrana de CD4, CD28 o CD8.

58. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-57, donde el dominio transmembrana es o comprende un dominio transmembrana derivado de CD28.

59. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-58, donde el dominio transmembrana es o comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 18 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% oaproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamenteeste porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% oaproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamenteeste porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o

aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia estipulada en SEQ ID n.° 18.

60. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, 40 -51, y 54-59, en donde:
el receptor de antígenos quiméricos comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n°290, o una secuencia de aminoácidos que es de una identidad de secuencia de al menos o aproximadamente 90 %, de o aproximadamente 91 %, de o aproximadamente 92 %, de o aproximadamente 93 %, de o aproximadamente 94 %, de o aproximadamente 95 %, de o aproximadamente 96 %, de o aproximadamente 97 %, de o aproximadamente 98 % o de o aproximadamente 99 % a la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.°:290; y/o
el receptor de antígenos quiméricos está codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n°289, o una secuencia de nucleótidos que tiene una identidad de secuencia de al menos o aproximadamente 90 %, de o aproximadamente 91 %, de o aproximadamente 92 %, de o aproximadamente 93 %, de o aproximadamente 94 %, de o aproximadamente 95 %, de o aproximadamente 96 %, de o aproximadamente 97 %, de o aproximadamente 98 % o de o aproximadamente 99 % a la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n°289

61. Un receptor de antígenos quiméricos que comprende:

(1) un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende:

(i) una región de cadena pesada variable (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos identidad de secuencia del o aproximadamente el 90%, del o aproximadamente el 91%, del o aproximadamente el 92%, del o aproximadamente el 93%, del o aproximadamente el 94%, del o aproximadamente el 95%, del o aproximadamente el 96%, del o aproximadamente el 97%, del o aproximadamente el 98%, o del o aproximadamente el 99% con la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 27; y

(ii) una región de cadena ligera variable (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% oaproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamenteeste porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% oaproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamenteeste porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o

aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 28 o 66;

(2) un espaciador que comprende una bisagra quimérica IgG4/2 o una bisagra IgG4 modificada; una región C_H2 quimérica IgG2/4; y una región C_H3 IgG4, opcionalmente, que tiene aproximadamente 228 aminoácidos de longitud o un espaciador estipulados en SEQ ID n.° 17;

(3) un dominio transmembrana de CD28 humana; y

(4) una región de señalización intracelular que comprende un dominio de señalización citoplásmico de una cadena CD3-zeta (CD3ζ) y un dominio de señalización intracelular de una molécula co-estimulante de linfocitos T.

62. El receptor de antígenos quiméricos de la reivindicación 61, donde:

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 contenidas dentro de la región V_H de la secuencia deaminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 27; y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 contenidas dentro de la región V_L de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ IDn.° 28 o 66; o

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 125, 126 y 122, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácido de

SEQ ID n.°: 130, 131 y 132, respectivamente;

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 120, 121 y 122, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID n.°: 130, 131 y 132, respectivamente; o

la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 123, 124 y 122, respectivamente, y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID n.°: 130, 131 y 132, respectivamente.

63. Un receptor de antígenos quiméricos que comprende:

(1) un dominio de unión a antígenos extracelulares que se une específicamente al miembro D del grupo 5 de clase C del receptor acoplado a proteínas G humanas (GPRC5D), donde el dominio de unión a antígenos extracelulares comprende:

una región V_H que comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 contenidas dentro de la región V_H de la secuencia deaminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 27; y una región ligera variable (V_L) que comprende un CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3contenidos dentro de la secuencia de aminoácidos de la regiónV_L establecida en SEQ ID n.°: 28 o 66; o

una región V_H que comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 125, 126 y 122, respectivamente, y una región V_L que comprende una

CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID n.°: 130, 131 y 132, respectivamente;

una región V_H que comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 120, 121 y 122, respectivamente, y una región V_L que comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID n.°: 130, 131 y 132, respectivamente; o

una región V_H que comprende una CDR-H1, CDR-H2, y CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.°: 123, 124 y 122, respectivamente, y una región V_L que comprende una CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID n.°: 130, 131 y 132, respectivamente;

(2) un espaciador que comprende una bisagra quimérica IgG4/2 o una bisagra IgG4 modificada; una región C_H2 quimérica IgG2/4; y una región C_H3 IgG4, opcionalmente, que tiene aproximadamente 228 aminoácidos de longitud o un espaciador estipulados en SEQ ID n.° 17;

(3) un dominio transmembrana de CD28 humana; y

(4) una región de señalización intracelular que comprende un dominio de señalización citoplásmico de una cadena CD3-zeta (CD3ζ) humana y un dominio de señalización intracelular de una CD28 humana o de una 4-1BB humana.

64. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 61-63, donde:

el dominio de unión a antígeno extracelular comprende

la región V_H de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 27 y la región V_L de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 28 o 66; y/o

el dominio de unión a antígeno extracelular comprende un scFv estipulado en SEQ ID n.° 7 o SEQ ID n.° 8.

65. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 61-64, donde el dominio transmembrana es o comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 18 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% oaproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamenteeste porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% oaproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamenteeste porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de SEQ ID n.° 18.

66. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 61-65, donde la región de señalización intracelular comprende (a) la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 20 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente

este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamenteeste porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de SEQ ID n.° 20 y (b) la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 46 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92%o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje oel 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia estipulada en SEQ ID n.° 46. 46.

67. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 61-66, en donde la región de señalización intracelular es o comprende las secuenciasestablecidas en las SEQ ID n.° 20 y SEQ ID n.°46.

68. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 61-65, donde la región de señalización intracelular comprende (a) la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 20 o una secuencia de aminoácidos

que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamenteeste porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de SEQ ID n.° 20 y (b) la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 19 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92%o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje oel 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia estipulada en SEQ ID n.° 46. 19.

69. Un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-68.

70. El polinucleótido de la reivindicación 69, donde el ácido nucleico que codifica el espaciador comprende al menos

un lugar del donante del empalme modificado y/o un lugar del aceptador del empalme, dicho lugar del donante del empalme modificado y/o lugar del aceptador comprenden una o más modificaciones del nucleótido que corresponden a un lugar del donante del empalme de referencia y/o a un lugar delaceptador del empalme de referencia en la secuencia estipulada en SEQ ID n.° 73.

71. El polinucleótido de la reivindicación 70, donde una o más modificaciones del nucleótido comprenden una sustitución de aminoácidos.

72. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 70 o 71, donde:

el lugar del donante del empalme de referencia y/o el lugar del aceptador del empalme de referencia tienen un puntaje de predicción del lugar del empalme de al menos 0.4 o aproximadamente este puntaje, 0.5 o aproximadamente este puntaje, 0.6 o aproximadamente este puntaje, 0,70 o aproximadamente este puntaje, 0,75 o aproximadamente este puntaje, 0,80 o aproximadamente este puntaje, 0,85 o aproximadamente este puntaje, 0,90 o aproximadamente este puntaje, 0,95 o aproximadamente este puntaje, 0,99 o aproximadamente este puntaje o 1.0 o aproximadamente este puntaje; y/o

se predice que el lugar del donante del empalme de referencia y/o el lugar del aceptador del empalme de

referencia están implicados en un evento de empalme con una probabilidad de al menos el 40% o aproximadamente este porcentaje, el 50% o aproximadamente este porcentaje, el 60% o aproximadamente este porcentaje, el 70% o aproximadamente este porcentaje, el 75% o aproximadamente este porcentaje, el 80% o aproximadamente este porcentaje, el 85% oaproximadamente este porcentaje, el 90% o aproximadamenteeste porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 99% o aproximadamente este porcentaje o el 100% o aproximadamente este porcentaje.

73. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 70-72, donde:

el lugar del donante del empalme de referencia comprende la secuencia aatctaagtacggac (SEQ ID n.° 176), tcaactggtacgtgg (SEQ ID n.° 177), acaattagtaaggca (SEQ ID n.° 178) y/o accacaggtgtatac (SEQ ID n.° 179); y/o

el lugar del aceptador del empalme de referencia comprende la secuencia aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc (SEQ ID n.° 180)y/o gggcaacgtgttctcttgcagtgtcatgcacgaagccctgc (SEQ ID n.°181).

74. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 70-73, donde:

el lugar del donante del empalme de referencia comprende la secuencia tcaactggtacgtgg (SEQ ID n.° 177); y/o

el lugar del aceptador del empalme de referencia comprende la secuencia

aagtttctttctgtattccaggctgaccgtggataaatctc (SEQ ID n.° 180).

75. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 70-74, donde una o más modificaciones del nucleótido son silenciosas y/o resultan en un codón degenerado en comparación con SEQ ID n.° 73 y/o no cambia la secuencia de aminoácidos del espaciador codificado.

76. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 70-75, donde:

el lugar del donante del empalme modificado está estipulado en agtctaaatacggac (SEQ ID n.° 182), tcaactggtatgtgg (SEQ ID n.° 183), accatctccaaggcc (SEQ ID n.° 184) y/o gccccaggtttacac (SEQ ID n.° 185); y/o

el lugar del aceptador del empalme modificado está estipulado en cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEQ ID n.° 186), gggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc (SEQ ID n.° 187) y/o cgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggacct(SEQ ID n.°:188).

77. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 70-76, donde el lugar del donante delempalme modificado está estipulado en tcaactggtatgtgg (SEQ IDn.° 183) y/o el lugar del aceptador modificado está estipulado en cagtttcttcctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEQ ID NO:186) y/o cgccttgtcctccttgtcccgctcctcctgttgccggacct (SEQ

ID NO:188).

78. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 70-77, donde el espaciador está codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 74.

79. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 69-78, donde, tras la expresión en una célula, el ARN transcripto, opcionalmente el ARN mensajero (ARNm), del polinucleótido exhibe heterogeneidad reducida en comparación con la heterogeneidad del ARNm transcripto de un polinucleótido de referencia, tal polinucleótido de referencia codifica la misma secuencia de aminoácidos que el polinucleótido, donde el polinucleótido de referencia difierepor la presencia de uno o más lugares del donante del empalmey/o uno o más lugares del aceptador del empalme en el ácido nucleico que codifica el espaciador y/o comprende una o más modificaciones del nucleótido en comparación con el polinucleótido y/o comprende el espaciador estipulado en SEQ ID n.° 73.

80. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 69-79, donde el polinucleótido está optimizado por codones para la expresión en una célula humana.

81. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 69-80, donde el receptor de antígeno quimérico es un primer receptor de antígeno quimérico y el

polinucleótido además comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un segundo receptor de antígeno quimérico.

82. El polinucleótido de la reivindicación 81, donde el primer y el segundo receptor de antígeno quimérico están separados por uno o más elementos multicistrónicos.

83. El polinucleótido de la reivindicación 82, donde uno o más elementos multicistrónicos son o comprenden una secuencia de omisión del ribosoma, opcionalmente, donde la secuencia de omisión del ribosoma es un elemento T2A, P2A, E2A o F2A.

84. El polinucleótido de la reivindicación 83, donde la secuencia de nucleótidos que codifica el uno o más elementos multicistrónicos está bifurcada por codones.

85. El polinucleótido de la reivindicación 83 o la reivindicación 84, donde la secuencia de nucleótidos que codifica el uno o más elementos multicistrónicos es ocomprende la secuencia estipulada en SEQ ID n.° 319.

86. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 81-85, donde el segundo receptor de antígeno quimérico (CAR) comprende un dominio de unión a antígeno extracelular que específicamente une un segundo antígeno expresado en el mieloma múltiple o relacionado con el mieloma múltiple.

87. El polinucleótido de la reivindicación 86, donde el segundo CARademás comprende un espaciador, un dominio transmembrana y

una región de señalización intracelular.

88. El polinucleótido de la reivindicación 86 o la reivindicación 87, donde el segundo antígeno se selecciona del antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), CD38, CD138, CS-1, BAFF-R, TACI y FcRH5.

89. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 86-88, donde el segundo antígeno es BCMA.

90. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 86-89, donde el segundo CAR comprende:

(1) un dominio de unión a antígeno extracelular que específicamente une BCMA, donde el dominio de unión aantígeno extracelular comprende:

(i) una región de cadena pesada variable (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos identidad de secuencia del o aproximadamente el 90%, del o aproximadamente el 91%, del o aproximadamente el 92%, del o aproximadamente el 93%, del o aproximadamente el 94%, del o aproximadamente el 95%, del o aproximadamente el 96%, del o aproximadamente el 97%, del o aproximadamente el 98%, o del o aproximadamente el 99% con la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 189, 191, 193, 195 o 197; y

(ii) una región de cadena ligera variable (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% oaproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente

este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% oaproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamenteeste porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 190, 192, 194, 196 o 198;

(2) un espaciador, opcionalmente un espaciador que comprende una bisagra quimérica IgG4/2 o una bisagra IgG4 modificada; una región C_H2 quimérica IgG2/4; y una región C_H3 IgG4, opcionalmente, que tiene aproximadamente 228 aminoácidos de longitud o un espaciador estipulados en SEQ IDn.° 17;

(3) un dominio transmembrana; y

(4) una región de señalización intracelular.

91. El polinucleótido de la reivindicación 90, donde la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 contenidas dentro de la región V_H de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 189, 191, 193, 195 o 197; y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 contenidas dentro de la región V_L de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 190, 192, 194, 196 o 198.

92. El polinucleótido de cualquiera de las

reivindicaciones 86-89, donde el segundo CAR comprende:

(1) un dominio de unión a antígeno extracelular que específicamente une BCMA, donde el dominio de unión aantígeno extracelular comprende:

(i) una región variable de la cadena pesada (V_H) que comprende una región determinante de la complementariedad 1 de cadena pesada (CDR-H1), la cual contiene la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 199, 202, 206, y 209; (b) una región 2 determinante de la complementariedad de cadena pesada (CDR-H2) que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 200, 203, 207, y 210;y (c) una región 3 determinante de la complementariedad de cadena pesada (CDR-H3) que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 201, 204, 205, 208, y 211; y

(ii) una región de cadena ligera variable (V_L) que comprende una región 1 determinante de la complementariedad de cadena ligera (CDR-L1) que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 218, 221, 224, 227, y 230; (b) una región 2 determinante de complementariedad de cadena ligera (CDR-L2) que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de SEQ ID n.° 219, 222, 225, 228, y 231; y (c) una región 3 determinante de la complementariedad de cadena ligera (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 220, 223,

y 226;

(2) un espaciador, opcionalmente un espaciador que comprende una bisagra quimérica IgG4/2 o una bisagra IgG4 modificada; una región C_H2 quimérica IgG2/4; y una región C_H3 IgG4, opcionalmente, que está en o es de aproximadamente 228 aminoácidos de longitud o un espaciador estipulados en SEQ ID n.° 17;

(3) un dominio transmembrana; y

(4) una región de señalización intracelular.

93. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 90-92, donde:

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 199, 200 y 201, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 218, 219 y 220, respectivamente;

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 202, 203, 204, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 221, 222 y 223, respectivamente;

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID n.° 199, 200 y 205, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 224, 225 y 226, respectivamente;

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 206, 207, 208, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 227, 228 y 229, respectivamente; o

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 209, 210 y 211, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 230, 231 y 232, respectivamente.

94. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 90-92, donde:

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 209, 210 y 211, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 230, 231 y 232, respectivamente.

95. El polinucleótido de cualquiera de las

reivindicaciones 90-94, donde:

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en SEQ ID N.°:189 y SEQ ID N.°:190, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 189 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:190;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en SEQ ID N.°:191 y SEQ ID N.°:192, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o

aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 191 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:192;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en SEQ ID N.°:193 y SEQ ID N.°:194, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 193 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o

aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:194;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en SEQ ID N.°:195 y SEQ ID N.°:196, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 195 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad con SEQ ID N.°:196; o

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en SEQ ID N.°:197 y SEQ ID N.°:198, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o

aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 197 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:198.

96. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 90-95, donde:

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 189 y SEQ ID n.° 190, respectivamente;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 191 y SEQ ID n.° 192;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 193 y SEQ ID n.° 194;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 195 y SEQ ID n.° 196; o

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden

las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 197 y SEQ ID n.° 198, respectivamente.

97. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 90-96, donde la región V_H del segundo CAR es una terminal amino de la región V_L.

98. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 90-96, donde la región V_H del segundo CAR es una terminal carboxi a la región V_L.

99. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 90-98, donde el dominio de unión a antígeno del segundo CAR comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 237, 238, 239, 240 y 241, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% oaproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamenteeste porcentaje, el 96% o aproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% oaproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 237, 238,239, 240 y 241.

100. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 90-99, donde el dominio de unión a antígeno

del segundo CAR comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 237, 238, 239, 240 y 241.

101. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 90 - 100, donde:

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 209, 210 y 211, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 230, 231 y 232, respectivamente; y/o

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 197 y SEQ ID n.° 198, respectivamente; y/o

el dominio de unión a antígeno extracelular del segundo CAR comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 241, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% oaproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamenteeste porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia estipulada en SEQ ID n.° 241.

102. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 87-101, donde el dominio transmembrana del segundo CAR es o comprende un dominio transmembrana de CD4, CD28 o CD8, opcionalmente, de CD4 humana, CD28 humana o CD8 humana.

103. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 87-102, donde:

el dominio transmembrana del segundo CAR comprende un dominio transmembrana de CD28 humana; y/o

el dominio transmembrana del segundo CAR es o comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 18 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% oaproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamenteeste porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% oaproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamenteeste porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de SEQ ID n.° 18.

104. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 87-103, donde la región de señalización intracelular del segundo CAR comprende un dominio de señalización intracelular.

105. El polinucleótido de la reivindicación 104, donde el dominio de señalización intracelular del segundo CAR es o comprende un dominio de señalización citoplásmico de una cadena CD3-zeta (CD3ζ) o una variante funcional o una fracción de señalización de este, opcionalmente, una cadena CD3 zeta humana.

106. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 104 o 105, donde la región de señalización intracelular del segundo CAR comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 20 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamenteeste porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de SEQ ID n.° 20.

107. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 104-106, donde la región de señalización intracelular del segundo CAR además comprende una región de señalización co-estimulante.

108. El polinucleótido de la reivindicación 107, donde la región de señalización co-estimulante del segundo CAR

comprende un dominio de señalización intracelular de CD28, 4-1BB o ICOS, o una fracción de señalización de estos, opcionalmente, de CD28 humana, 4-1BB humana o ICOS humana.

109. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 81-108, donde la región de señalización co-estimulante comprende un dominio de señalización intracelular de 4-1BB o una fracción de señalización de este, opcionalmente, de 4-1BB humana.

110. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 107-109, donde la región de señalización costimulante del segundo CAR comprende un dominio de señalización intracelular de 4-1BB o una porción de señalización del mismo, opcionalmente 4-1BB humana.

111. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 107-110, donde la región de señalización co-estimulante del segundo CAR comprende:

un dominio de señalización intracelular de CD28 humana; y/o

la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 46 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% oaproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamenteeste porcentaje, el 96% o aproximadamente este porcentaje, el

97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% oaproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia estipulada en SEQ ID n.° 46.

112. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 107-110, donde la región de señalización co-estimulante del segundo CAR comprende:

un dominio de señalización intracelular de 4-1BB humana; y/o

la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 19 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% oaproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamenteeste porcentaje, el 96% o aproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% oaproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia estipulada en SEQ ID n.° 19.

113. Un polinucleótido que comprende:

(i) una primera secuencia de ácido nucleico que codifica un primer receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un primer dominio de unión al antígeno; y

(ii) una segunda secuencia de ácido nucleico que

codifica un segundo receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un segundo dominio de unión al antígeno;

donde el primer CAR y el segundo CAR cada uno comprenden lo siguiente: (a) el primer dominio de unión al antígeno o el segundo dominio de unión al antígeno, (b) un espaciador, (c) un dominio transmembrana, y (d) una región de señalización intracelular que comprende un dominio de señalización intracelular y una región de señalización co-estimulante;

donde uno o más de (b) hasta (d) en el primer CAR y el mismo o más de (b) hasta (d) en el segundo CAR comprenden la secuencia de aminoácidos idéntica; y

donde las secuencias de nucleótidos que codifican uno o más de (b) hasta (d) en el primer CAR difieren en secuencia de las secuencias de nucleótidos que codifican el mismo o más de (b) hasta (d) en el segundo CAR.

114. Un polinucleótido que comprende:

(i) una primera secuencia de ácido nucleico que codifica un primer receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un primer dominio de unión al antígeno capaz de unirse a uno de los GPRC5D o BCMA y

(ii) una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un segundo receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende un segundo dominio de unión al antígeno capaz de unirse a los demás GPRC5D o BCMA;

donde el primer CAR y el segundo CAR cada uno comprenden

lo siguiente: (a) el primer dominio de unión al antígeno o el segundo dominio de unión al antígeno, (b) un espaciador, (c) un dominio transmembrana, y (d) una región de señalización intracelular que comprende un dominio de señalización intracelular y una región de señalización co-estimulante;

donde uno o más de (b) hasta (d) en el primer CAR y el mismo o más de (b) hasta (d) en el segundo CAR comprenden la secuencia de aminoácidos idéntica; y

donde las secuencias de nucleótidos que codifican uno o más de (b) hasta (d) en el primer CAR difieren en secuencia de las secuencias de nucleótidos que codifican el mismo o más de (b) hasta (d) en el segundo CAR.

115. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 81-114, donde al menos una de la secuencia de nucleótidos que codifica el primer receptor de antígeno quimérico y la secuencia de nucleótidos que codifica el segundo receptor de antígeno quimérico está bifurcada por codones.

116. Un polinucleótido que comprende (i) una primera secuencia de ácido nucleico que codifica un primer receptor de antígenos quiméricos (CAR), (ii) una segunda secuencia de ácidos nucleicos que codifica un segundo receptor de antígeno quimérico (CAR) y (iii) una secuencia de nucleótidos que codifica un elemento multicistrónico, donde el primer ácido nucleico que codifica el primer CAR y el segundo ácido

nucleico que codifica el segundo CAR se separan por el elemento multicistrónico;

donde el primer CAR comprende un primer dominio de unión al antígeno que se une a GPRC5D, opcionalmente, donde el primer dominio de unión al antígeno está codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 311; un espaciador codificado por el nucleótido estipulado en SEQ ID n.° 305; un dominio transmembrana codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 307; y una región de señalización intracelular que comprende un dominio de señalización intracelular codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 309 y una región de señalización coestimulante codificada por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 308;

donde el segundo CAR comprende un segundo dominio de unión al antígeno que se une a BCMA, opcionalmente, donde el segundo dominio de unión al antígeno está codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 310; un espaciador codificado por el nucleótido estipulado en SEQ ID n.° 74; un dominio transmembrana codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 56; y una región de señalización intracelular que comprende un dominio de señalización intracelular codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 58 y una región del dominio de señalización coestimulante codificada por la

secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 60;

y donde la primera secuencia de ácidos nucleicos que codifica el primer CAR está ubicada hacia el extremo 5’ del polinucleótido respecto de la segunda secuencia de ácidos nucleicos que codifica el segundo CAR.

117. Un polinucleótido que comprende (i) una primera secuencia de ácido nucleico que codifica un primer receptor de antígenos quiméricos (CAR), (ii) una segunda secuencia de ácidos nucleicos que codifica un segundo receptor de antígeno quimérico (CAR) y (iii) una secuencia de nucleótidos que codifica un elemento multicistrónico, donde el primer ácido nucleico que codifica el primer CAR y el segundo ácido nucleico que codifica el segundo CAR se separan por el elemento multicistrónico;

donde el primer CAR comprende un primer dominio de unión al antígeno que se une a BCMA, opcionalmente, donde el primer dominio de unión al antígeno está codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 310, un espaciador codificado por el nucleótido estipulado en SEQ ID n.° 74, un dominio transmembrana codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 56, y una región de señalización intracelular que comprende un dominio de señalización intracelular codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 58 y una región de dominio de señalización coestimulante codificada por la

secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 60

donde el segundo CAR comprende un segundo dominio de unión al antígeno que se une a GPRC5D, opcionalmente, donde el segundo dominio de unión al antígeno está codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 311, un espaciador codificado por el nucleótido estipulado en SEQ ID n.° 305, un dominio transmembrana codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 307, y una región de señalización intracelular que comprende un dominio de señalización intracelular codificado por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 309 y una región de señalización coestimulante codificada por la secuencia de nucleótidos estipulada en SEQ ID n.° 308;

donde el primer ácido nucleico que codifica el primer CAR está ubicado hacia el extremo 5’ del polinucleótido respecto de la segunda secuencia de ácidos nucleicos que codifica el segundo CAR.

118. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 81-117, donde la secuencia depolinucleótidos que codifica el primer receptor quimérico y la secuencia de polinucleótidos que codifica el segundo receptor de antígeno quimérico no tienen más de 30, ni más de20, ni más de 10 pares de pares de bases consecutivos de homología de secuencia.

119. Un vector que comprende el polinucleótido de

cualquiera de las reivindicaciones 69-118.

120. El vector de la reivindicación 119, que es un vector viral.

121. Una célula que comprende el receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-68.

122. La célula de la reivindicación 121, donde elreceptor de antígeno quimérico es un primer receptor quimérico y la célula comprende además un polinucleótido que comprende un nucleótido que codifica un segundo receptor de antígeno quimérico.

123. Una célula que comprende el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 69-118.

124. Una célula que comprende el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 69-80, que es el primer polinucleótido, donde la célula comprende además un segundo polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un segundo receptor de antígeno quimérico (CAR).

125. La célula de la reivindicación 122 o la reivindicación 124, donde el segundo receptor de antígeno quimérico (CAR) comprende un dominio de unión a antígeno extracelular que se une específicamente a un segundo antígeno expresado en el mieloma múltiple o asociado a con mieloma múltiple.

126. La célula de la reivindicación 125, donde elsegundo CAR además comprende un espaciador, un dominio

transmembrana y una región de señalización intracelular.

127. La célula de la reivindicación 125 o la reivindicación 126, donde el segundo antígeno se selecciona del antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), CD38, CD138, CS-1, BAFF-R, TACI y FcRH5.

128. La célula de cualquiera de las reivindicaciones 125-127, donde el segundo antígeno es BCMA.

129. La célula de cualquiera de las reivindicaciones 122-128, donde el segundo CAR comprende:

(1) un dominio de unión a antígeno extracelular que específicamente une BCMA, donde el dominio de unión aantígeno extracelular comprende:

(i) una región de cadena pesada variable (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos identidad de secuencia del o aproximadamente el 90%, del o aproximadamente el 91%, del o aproximadamente el 92%, del o aproximadamente el 93%, del o aproximadamente el 94%, del o aproximadamente el 95%, del o aproximadamente el 96%, del o aproximadamente el 97%, del o aproximadamente el 98%, o del o aproximadamente el 99% con la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 189, 191, 193, 195 o 197; y

(ii) una región de cadena ligera variable (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% oaproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente

este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% oaproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamenteeste porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 190, 192, 194, 196 o 198;

(2) un espaciador, opcionalmente un espaciador que comprende una bisagra quimérica IgG4/2 o una bisagra IgG4 modificada; una región C_H2 quimérica IgG2/4; y una región C_H3 IgG4, opcionalmente, que está en o es de aproximadamente 228 aminoácidos de longitud o un espaciador estipulados en SEQ ID n.° 17;

(3) un dominio transmembrana; y

(4) una región de señalización intracelular.

130. La célula de la reivindicación 129, donde la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 contenidas dentro de la región V_H de la secuencia deaminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 189, 191, 193, 195 o197; y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 contenidas dentro de la región V_L de la secuencia deaminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 190, 192, 194, 196 o198.

131. La célula de cualquiera de las reivindicaciones

122-128, donde el segundo CAR comprende:

(1) un dominio de unión a antígeno extracelular que específicamente une BCMA, donde el dominio de unión aantígeno extracelular comprende:

(i) una región variable de la cadena pesada (V_H) que comprende una región determinante de la complementariedad 1 de cadena pesada (CDR-H1), la cual contiene la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 199, 202, 206, o 209; (b) una región 2 determinante de la complementariedad de cadena pesada (CDR-H2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.° 200, 203, 207, o 210; y (c) una región 3 determinante de la complementariedad de cadena pesada (CDR-H3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.° 201, 204, 205, 208, o 211; y

(ii) una región variable de la cadena ligera (V_L) que comprende una región determinante de la complementariedad 1 de cadena ligera (CDR-L1), la cual contiene la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 218, 221, 224, 227, o 230; (b) una región 2 determinante de la complementariedad de cadena ligera (CDR-L2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.° 219, 222, 225, 228, o 213; y (c) una región 3 determinante de la complementariedad de cadena ligera (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.° 220, 223, o 226;

(2) un espaciador, opcionalmente un espaciador que comprende una bisagra quimérica IgG4/2 o una bisagra IgG4 modificada; una región C_H2 quimérica IgG2/4; y una región C_H3 IgG4, opcionalmente, que tiene aproximadamente 228 aminoácidos de longitud o un espaciador estipulados en SEQ IDn.° 17;

(3) un dominio transmembrana; y

(4) una región de señalización intracelular.

132. La célula de cualquiera de las reivindicaciones 129-131, donde:

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 199, 200 y 201, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 218, 219 y 220, respectivamente;

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 202, 203, 204, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 221, 222 y 223, respectivamente;

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 199, 200 y 205, respectivamente, y la región V_L del

segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 224, 225 y 226, respectivamente;

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 206, 207, 208, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 227, 228 y 229, respectivamente; o

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 209, 210 y 211, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 230, 231 y 232, respectivamente.

133. La célula de cualquiera de las reivindicaciones 129-132, donde:

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 209, 210 y 211, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 230, 231 y 232, respectivamente.

134. La célula de cualquiera de las reivindicaciones 129-133, donde:

la región V_H y la región V_L del segundo CARcomprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en SEQ ID N.°:189 y SEQ ID N.°:190, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 189 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos un 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:190;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en SEQ ID N.°:191 y SEQ ID N.°:192, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad

de secuencia con SEQ ID N.°: 191 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:192;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en SEQ ID N.°:193 y SEQ ID N.°:194, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 193 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:194;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID N.°:195 y la SEQ ID N.°:196, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 195 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad con SEQ ID N.°:196; o

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID N.°:197 y la SEQ ID N.°:198, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad

de secuencia con la SEQ ID N.°: 197 y una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:198.

135. La célula de cualquiera de las reivindicaciones 129-134, donde:

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 189 y SEQ ID n.° 190, respectivamente;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 191 y SEQ ID n.° 192;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 193 y SEQ ID n.° 194;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 195 y SEQ ID n.° 196; o

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 197 y SEQ ID n.° 198, respectivamente.

136. La célula de las reivindicaciones 129-135, donde el fragmento de anticuerpo de cadena simple es o comprende un fragmento variable de cadena única (scFv).

137. La célula de cualquiera de las reivindicaciones 129-136, donde la región V_H del segundo CAR es una terminal amino de la región V_L del segundo CAR.

138. La célula de cualquiera de las reivindicaciones 129-136 donde la región V_H del segundo CAR es una terminal carboxi de la región V_L del segundo CAR.

139. La célula de cualquiera de las reivindicaciones 129-138, donde el dominio de unión a antígeno del segundo CAR comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 237, 238, 239, 240 y 241, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamenteeste porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidosseleccionada de SEQ ID n.° 237, 238, 239, 240 y 241.

140. La célula de cualquiera de las reivindicaciones 129-139, donde el dominio de unión a antígeno comprende la

secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 237, 238, 239, 240 y 241.

141. La célula de cualquiera de las reivindicaciones 129-140, donde:

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 209, 210 y 211, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 230, 231 y 232, respectivamente; y/o

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 197 y SEQ ID n.° 198, respectivamente; y/o

el dominio de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 241, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamenteeste porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia estipulada en SEQ ID n.° 241.

142. La célula de cualquiera de las reivindicaciones

126-141, donde el dominio transmembrana del segundo CAR es o comprende un dominio transmembrana de CD4, CD28 o CD8, opcionalmente, de CD4 humana, CD28 humana o CD8 humana.

143. la célula de cualquiera de las reivindicaciones 126-142, donde la región de señalización intracelular del segundo CAR además comprende una región de señalización co-estimulante.

144. La célula de la reivindicación 143, donde la región de señalización co-estimulante comprende un dominio de señalización intracelular de CD28, 4-1BB o ICOS, o una fracción de señalización de estos, opcionalmente, CD28 humana, 4-1BB humana o ICOS humana.

145. La célula de la reivindicación 143, o reivindicación 144, donde la región de señalización coestimulante comprende un dominio de señalización intracelular de 4-1BB o una porción de señalización delmismo, opcionalmente 4-1BB humana.

146. Una composición que comprende el receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1- 68.

147. Una composición que comprende la célula de cualquiera de las reivindicaciones 121-145 o una pluralidad de las células de cualquiera de las reivindicaciones 121-145.

148. La composición de la reivindicación 147, donde la composición comprende células T CD4+ y CD8+ y la proporción

de células T CD4+ a CD8+ es de aproximadamente 1:3 a 3:1, opcionalmente de aproximadamente 1:2 a 2:1.

149. Una composición que comprende:

una pluralidad de primeras células que comprenden un primer receptor de antígeno quimérico que es el receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-68 o codificado por el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 69-80; y

una pluralidad de segundas células que comprenden un segundo receptor de antígeno quimérico.

150. La composición de la reivindicación 149, donde el segundo receptor quimérico comprende un dominio de unión a antígeno extracelular que específicamente une un segundo antígeno expresado en el mieloma múltiple o relacionado con el mieloma múltiple.

151. La composición de cualquiera de la reivindicación 149 o reivindicación 150, donde el segundo CAR comprende el dominio de unión a antígeno extracelular que se une al segundo antígeno, un espaciador, un dominio transmembrana y una región de señalización intracelular.

152. La composición de la reivindicación 150 o la reivindicación 151, donde el segundo antígeno se selecciona del antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), CD38, CD138, CS-1, BAFF-R, TACI y FcRH5.

153. La composición de cualquiera de las

reivindicaciones 150-152, donde el segundo antígeno es BCMA.

154. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 149-153, donde el segundo CAR comprende:

(1) un dominio de unión a antígeno extracelular que específicamente une BCMA, donde el dominio de unión aantígeno extracelular comprende:

(i) una región de cadena pesada variable (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos identidad de secuencia del o aproximadamente el 90%, del o aproximadamente el 91%, del o aproximadamente el 92%, del o aproximadamente el 93%, del o aproximadamente el 94%, del o aproximadamente el 95%, del o aproximadamente el 96%, del o aproximadamente el 97%, del o aproximadamente el 98%, o del o aproximadamente el 99% con la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 189, 191, 193, 195 o 197; y

(ii) una región de cadena ligera variable (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% oaproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamenteeste porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% oaproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamenteeste porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia

respecto de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 190, 192, 194, 196 o 198;

(2) un espaciador, opcionalmente un espaciador que comprende una bisagra quimérica IgG4/2 o una bisagra IgG4 modificada; una región C_H2 quimérica IgG2/4; y una región C_H3 IgG4, opcionalmente, que tiene aproximadamente 228 aminoácidos de longitud o un espaciador estipulados en SEQ IDn.° 17;

(3) un dominio transmembrana; y

(4) una región de señalización intracelular.

155. La composición de la reivindicación 154, donde la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 contenidas dentro de la región V_H de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 189, 191, 193, 195 o 197; y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 contenidas dentro de la región V_L de la secuencia deaminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 190, 192, 194, 196, o 198.

156. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 149-153, donde el segundo CAR comprende:

(1) un dominio de unión a antígeno extracelular que específicamente une BCMA, donde el dominio de unión aantígeno extracelular comprende:

(i) una región variable de la cadena pesada (V_H) que comprende una región determinante de la complementariedad 1

de cadena pesada (CDR-H1), la cual contiene la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 199, 202, 206, o 209; (b) una región 2 determinante de la complementariedad de cadena pesada (CDR-H2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.° 200, 203, 207, o 210; y (c) una región 3 determinante de la complementariedad de cadena pesada (CDR-H3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.° 201, 204, 205, 208, o 211; y

(ii) una región variable de la cadena ligera (V_L) que comprende una región determinante de la complementariedad 1 de cadena ligera (CDR-L1), la cual contiene la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 218, 221, 224, 227, o 230; (b) una región 2 determinante de la complementariedad de cadena ligera (CDR-L2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.° 219, 222, 225, 228, o 213; y (c) una región 3 determinante de la complementariedad de cadena ligera (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.° 220, 223, o 226;

(2) un espaciador, opcionalmente un espaciador que comprende una bisagra quimérica IgG4/2 o una bisagra IgG4 modificada; una región C_H2 quimérica IgG2/4; y una región C_H3 IgG4, opcionalmente, que tiene aproximadamente 228 aminoácidos de longitud o un espaciador estipulados en SEQ IDn.° 17;

(3) un dominio transmembrana; y

(4) una región de señalización intracelular.

157. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 154-156, donde:

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 199, 200 y 201, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 218, 219 y 220, respectivamente;

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 202, 203, 204, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 221, 222 y 223, respectivamente;

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 199, 200 y 205, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 224, 225 y 226, respectivamente;

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 206, 207, 208, respectivamente, y la región V_L del

segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 227, 228 y 229, respectivamente; o

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 209, 210 y 211, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 230, 231 y 232, respectivamente.

158. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 154-157, donde:

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 209, 210 y 211, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 230, 231 y 232, respectivamente.

159. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 154-158, donde:

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en SEQ ID N.°:189 y SEQ ID N.°:190, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o

aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 189 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:190;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en SEQ ID N.°:191 y SEQ ID N.°:192, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 191 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o

aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:192;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en SEQ ID N.°:193 y SEQ ID N.°:194, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 193 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:194;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID N.°:195 y la SEQ ID N.°:196, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o

aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 195 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad con SEQ ID N.°:196; o

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID N.°:197 y la SEQ ID N.°:198, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID N.°: 197 y una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o

aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:198.

160. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 154-159, donde:

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 189 y SEQ ID n.° 190, respectivamente;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 191 y SEQ ID n.° 192;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 193 y SEQ ID n.° 194;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 195 y SEQ ID n.° 196; o

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 197 y SEQ ID n.° 198, respectivamente.

161. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 154-160, donde la región V_H del segundo CAR es una terminal amino de la región V_L del segundo CAR.

162. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 154-160, donde la región V_H del segundo CAR

es una terminal carboxi de la región V_L del segundo CAR.

163. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 154-162, donde el dominio de unión a antígeno del segundo CAR comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 237, 238, 239, 240 y 241, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90%o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamenteeste porcentaje, el 96% o aproximadamente este porcentaje, el97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 237, 238,239, 240 y 241.

164. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 154-163, donde el dominio de unión a antígeno del segundo CAR comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID n.° 237, 238, 239, 240 y 241.

165. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 154-164, donde:

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID n.° 209, 210 y 211, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 230, 231 y 232, respectivamente; y/o

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 197 y SEQ ID n.° 198, respectivamente; y/o

el dominio de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 241, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamenteeste porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia estipulada en SEQ ID n.° 241.

166. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 151-165, donde el dominio transmembrana del segundo CAR es o comprende un dominio transmembrana de CD4, CD28 o CD8, opcionalmente, de CD4 humana, CD28 humana o CD8 humana.

167. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 151-166, donde:

el dominio transmembrana del segundo CAR comprende un dominio transmembrana de CD28 humana; y/o

el dominio transmembrana del segundo CAR es o comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 18 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% oaproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamenteeste porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% oaproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamenteeste porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de SEQ ID n.° 18.

168. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 151-167, donde la región de señalización intracelular comprende un dominio de señalización intracelular, donde el dominio de señalización intracelular es capaz de inducir una señal de activación primaria en una célula T, es un componente del receptor de células T (TCR) y/o comprende un motivo de activación basado en tirosina de inmunorreceptor (ITAM).

169. La composición de la reivindicación 168, donde el dominio de señalización intracelular es o comprende undominio de señalización citoplásmico de una cadena CD3-zeta

(CD3ζ) o una variante funcional o una fracción de señalización de este, opcionalmente, una cadena CD3 zeta humana.

170. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 151-169, donde la región de señalización intracelular del segundo CAR además comprende una región de señalización co-estimulante.

171. La composición de la reivindicación 170, donde la región de señalización co-estimulante del segundo CAR comprende un dominio de señalización intracelular de CD28, 4-1BB o ICOS, o una fracción de señalización de estos, opcionalmente, CD28 humana, 4-1BB humana o ICOS humana.

172. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 149-171, donde la región de señalización co- estimulante comprende un dominio de señalización intracelular de 4-1BB o una fracción de señalización de este, opcionalmente, de 4-1BB humana.

173. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 170-172, donde la región de señalización costimulante del segundo CAR comprende un dominio de señalización intracelular de 4-1BB o una porción de señalización del mismo, opcionalmente 4-1BB humana.

174. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 149-173, donde la pluralidad de primeras células comprende células T, opcionalmente donde las células

T comprenden células T CD4+ y CD8+, opcionalmente donde la proporción de células T CD4+ a CD8+ es de aproximadamente 1:3 a 3:1, opcionalmente 1:2 a 2:1.

175. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 149-174, donde la pluralidad de segundas células comprende células T, opcionalmente donde las célulasT comprenden células T CD4+ y CD8+, opcionalmente donde la proporción de células T CD4+ a CD8+ es de aproximadamente 1:3a 3:1, opcionalmente 1:2 a 2:1.

176. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 149-175, donde la proporción de la primera pluralidad de células y la segunda pluralidad de células enla composición es de aproximadamente 1:3 a 3:1, opcionalmente de aproximadamente 1:2 a 2:1, opcionalmente de aproximadamente 1:1.

177. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 149-176, en la cual la composición que comprende la primera pluralidad de las células que expresanel primer receptor de antígeno quimérico y la segundapluralidad de las células que expresan el segundo receptor de antígeno quimérico en una proporción que es de aproximadamente 1:3 a 3:1, opcionalmente aproximadamente 1:2a 2:1, opcionalmente aproximadamente 1:1.

178. La composición de la reivindicación 147 o la reivindicación 148, donde la composición comprende una pluralidad de células, en la cual al menos una porción de las células comprende el primer CAR que se une específicamente a GPRC5D, una porción de las células comprende un segundo CAR

que se une específicamente a un segundo antígeno que se expresa en o se asocia con el mieloma múltiple, opcionalmenteen el que el segundo antígeno es el BCMA, y una porción delas células comprende ambos el primer CAR y el segundo CAR.

179. La composición de la reivindicación 178, donde la proporción de células que expresan el primer CAR a células que expresan el segundo CAR es de, o de aproximadamente 1:3 a 3:1, opcionalmente 1:2 a 2:1, opcionalmente es o es de aproximadamente 1:1.

180. Una combinación que comprende lo siguiente:

una pluralidad de primeras células que comprenden un primer receptor de antígeno quimérico que es el receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-68 y/o codificado por el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 69-80; y

una pluralidad de segundas células que comprenden un segundo receptor de antígeno quimérico.

181. La combinación de la reivindicación 180, donde el segundo receptor quimérico comprende un dominio de unión a antígeno extracelular que específicamente une un segundo antígeno expresado en el mieloma múltiple o relacionado con el mieloma múltiple.

182. La combinación de la reivindicación 181, donde el segundo antígeno es seleccionado del grupo que consiste en un antígeno de maduración del linfocito B (BCMA), CD38, CD138, CS-1, BAFF-R, TACI, y FcRH5.

183. La combinación de la reivindicación 181 o la reivindicación 182, en donde el antígeno es BCMA.

184. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 180-183, donde el segundo CAR comprende:

(1) un dominio de unión a antígeno extracelular que específicamente une BCMA, donde el dominio de unión aantígeno extracelular comprende:

(i) una región de cadena pesada variable (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos identidad de secuencia del o aproximadamente el 90%, del o aproximadamente el 91%, del o aproximadamente el 92%, del o aproximadamente el 93%, del o aproximadamente el 94%, del o aproximadamente el 95%, del o aproximadamente el 96%, del o aproximadamente el 97%, del o aproximadamente el 98%, o del o aproximadamente el 99% con la secuencia de aminoácidosestablecida en SEQ ID n.°: 189, 191, 193, 195 o 197; y

(ii) una región de cadena ligera variable (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% oaproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamenteeste porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% oaproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamenteeste porcentaje, el 97%

o aproximadamente este porcentaje, el98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos estipulada en cualquiera de SEQ ID n.° 190, 192, 194, 196 o 198;

(2) un espaciador, opcionalmente un espaciador que comprende una bisagra quimérica IgG4/2 o una bisagra IgG4 modificada; una región C_H2 quimérica IgG2/4; y una región C_H3 IgG4, opcionalmente, que tiene aproximadamente 228 aminoácidos de longitud y/o un espaciador estipulados en SEQ ID n.° 17;

(3) un dominio transmembrana; y

(4) una región de señalización intracelular.

185. La combinación de la reivindicación 184, donde la región V_H comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 contenidas dentro de la región V_H de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 189, 191, 193, 195 o 197; y la región V_L comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 contenidas dentro de la región V_L de la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 190, 192, 194, 196 o 198.

186. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 180-185, donde el segundo CAR comprende:

(1) un dominio de unión a antígeno extracelular que específicamente une BCMA, donde el dominio de unión aantígeno extracelular comprende:

(i) una cadena pesada variable (V_H) que comprende una región determinante de la complementariedad 1 de cadena pesada (CDR-H1), la cual contiene la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 199, 202, 206, o 209; (b) una región 2 determinante de la complementariedad de cadena pesada (CDR-H2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.° 200, 203, 207, o 210; y (c) una región 3 determinante de la complementariedad de cadenapesada (CDR-H3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.° 201, 204, 205, 208, o 211; y

(ii) una región variable de la cadena ligera (V_L) que comprende una región determinante de la complementariedad 1de cadena ligera (CDR-L1), la cual contiene la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.°: 218, 221, 224, 227, 230, 233, o 235; (b) una región 2 determinante de la complementariedad de cadena ligera (CDR-L2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.° 219, 222, 225, 228, o 213; y (c) una región 3 determinante de la complementariedad de cadena ligera (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.° 220, 223,o 226;

(2) un espaciador, opcionalmente un espaciador que comprende una bisagra quimérica IgG4/2 o una bisagra IgG4 modificada; una región C_H2 quimérica IgG2/4; y una región C_H3 IgG4, opcionalmente, que tiene aproximadamente 228 aminoácidos de longitud y/o un espaciador estipulados en SEQ ID n.° 17;

(3) un dominio transmembrana; y

(4) una región de señalización intracelular.

187. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 184-186 en donde:

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 199, 200 y 201, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 218, 219 y 220, respectivamente;

la región VH del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 202, 203, 204, respectivamente, y la región VL del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.° 221, 222 y 223, respectivamente;

la región VH del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 199, 200 y 205, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 224, 225 y 226, respectivamente;

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 206, 207, 208, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 quecomprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 227, 228 y 229, respectivamente; o

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 209, 210 y 211, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 230, 231 y 232, respectivamente.

188. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 184-187 en donde:

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 209, 210 y 211, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 230, 231 y 232, respectivamente.

189. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 185-188 en donde:

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 189 y SEQ ID n.° 190, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% oaproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamenteeste porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de SEQ ID n.° 189 y una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92%o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% o aproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje oel 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID n.° 190;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en SEQ ID N.°:191 y SEQ ID N.°:192, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 191 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:192;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en SEQ ID N.°:193 y SEQ ID N.°:194, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o

aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 193 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:194;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID N.°:195 y la SEQ ID N.°:196, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°: 195 y una secuencia deaminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o

aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad con SEQ ID N.°:196; o

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden (a) las secuencias de aminoácidos establecidas en la SEQ ID N.°:197 y la SEQ ID N.°:198, respectivamente, o (b) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98%, o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID N.°: 197 y una secuencia de aminoácidos que tiene al menos en o aproximadamente 90%, en o aproximadamente 91%, en o aproximadamente 92%, en o aproximadamente 93%, en o aproximadamente 94%, en o aproximadamente 95%, en o aproximadamente 96%, en o aproximadamente 97%, en o aproximadamente 98% o en o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con SEQ ID N.°:198.

190. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 184-189 en donde:

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 189 y

SEQ ID n.° 190, respectivamente;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 191 y SEQ ID n.° 192;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 193 y SEQ ID n.° 194;

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 195 y SEQ ID n.° 196; o

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 197 y SEQ ID n.° 198, respectivamente.

191. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 184-190, donde el dominio de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 2, 237, 238, 239, 10, 240 o 241, o una secuenciade aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% oaproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el96% o aproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% o aproximadamenteeste porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de

identidad de secuencia respecto de la secuencia deaminoácidos establecida en SEQ ID n.° 227, 238, 239, 240, o 241.

192. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 184-191, donde el dominio de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 237, 238, 239, 240, o 241.

193. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 184-192 en donde:

la región V_H del segundo CAR comprende una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 209, 210 y 211, respectivamente, y la región V_L del segundo CAR comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID n.° 230, 231 y 232; y/o

la región V_H y la región V_L del segundo CAR comprenden las secuencias de aminoácidos estipuladas en SEQ ID n.° 197 y SEQ ID n.° 198, respectivamente; y/o

el dominio de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos estipulada en SEQ ID n.° 241, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90% o aproximadamente este porcentaje, el 91% o aproximadamente este porcentaje, el 92% o aproximadamente este porcentaje, el 93% o aproximadamente este porcentaje, el 94% o aproximadamente este porcentaje, el 95% o aproximadamente este porcentaje, el 96% o

aproximadamente este porcentaje, el 97% o aproximadamente este porcentaje, el 98% o aproximadamente este porcentaje o el 99% o aproximadamente este porcentaje de identidad de secuencia estipulada en SEQ ID n.° 241.

194. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 180-193, donde la región de señalización co- estimulante comprende un dominio de señalización intracelular de 4-1BB o una fracción de señalización de este, opcionalmente, de una 4-1BB humana.

195. Un kit que comprende la combinación de cualquiera de las reivindicaciones 180-194 e indicaciones de uso, opcionalmente, donde las indicaciones son para la administración de una dosis de la primera y de la segunda pluralidad de células.

196. Un artículo de fabricación que comprende la combinación de cualquiera de las reivindicaciones 180-194 o el kit de la reivindicación 195.

197. El artículo de fabricación de la reivindicación 196, que comprende un primer envase que comprende una dosis de la pluralidad de las primeras células y un segundo envase que comprende una dosis de la pluralidad de las segundas células, opcionalmente, donde el primer y el segundo envase, de forma independiente, son un vial o una bolsa.