

REIVINDICACIONES

1. Un polinucleótido que codifica para una proteína de fusión, CARACTERIZADO PORQUE dicha proteína de fusión comprende:

- (a) opcionalmente, una bisagra; y
- (b1) un dominio transmembrana de CD28, o
- (b2) un dominio transmembrana de DAP10;
- (c) un dominio coestimulador de DAP10; y
- (d) CD3zeta.

2. El polinucleótido de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la proteína de fusión se define además como un receptor quimérico de antígeno (CAR).

3. El polinucleótido de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE cuando un dominio extracelular del CAR comprende un scFv, el CAR comprende una bisagra.

4. El polinucleótido de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE cuando un dominio extracelular del CAR comprende parte de o todo un dominio extracelular de un receptor, el CAR carece de una bisagra.

5. El polinucleótido de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE cuando un dominio extracelular del CAR comprende parte de o todo un dominio extracelular de un receptor, el CAR comprende una bisagra.

6. El polinucleótido de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE el CAR además comprende uno o más dominios de unión a antígeno.

7. El polinucleótido de la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE un dominio de unión a antígeno está dirigido a un antígeno tumoral o a un agente infeccioso.

8. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, CARACTERIZADO PORQUE el CD3zeta comprende la SEQ ID NO:3.

9. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, CARACTERIZADO PORQUE el dominio transmembrana de CD28 comprende la SEQ ID NO:1.

10. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 2-9, CARACTERIZADO PORQUE el CAR además comprende uno o más dominios coestimuladores adicionales.

11. El polinucleótido de la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE el uno o más dominios coestimuladores adicionales se seleccionan del grupo que consiste en CD28, DAP12, 4-1BB, NKG2D, 2B4, y una combinación de los mismos.

12. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 2-11, CARACTERIZADO PORQUE el CAR además comprende un péptido señal.

13. El polinucleótido de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE el péptido señal es un péptido señal de CD8, CD27, receptor del factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos (GMSCF-R), cadena pesada de Ig (IgH), CD3, o CD4.

14. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 2-13, CARACTERIZADO PORQUE el polinucleótido además codifica para un polipéptido adicional de interés.

15. El polinucleótido de la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE la secuencia que codifica para el polipéptido adicional de interés y la secuencia que codifica para el CAR están separadas en el polinucleótido por un elemento 2A.

16. El polinucleótido de la reivindicaciones 14 o 15, CARACTERIZADO PORQUE el polipéptido adicional de interés es una proteína terapéutica o una proteína que potencia la actividad, expansión, y/o persistencia de la célula.

17. El polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 14-16, CARACTERIZADO PORQUE el polipéptido adicional de interés es un producto de gen suicida, una o más citoquinas, o una o más proteínas humanas o virales que aumentan la proliferación, expansión y/o salud metabólica.

18. El polinucleótido de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE la citoquina es IL-15, IL-2, IL-12, IL-18, IL-21, IL-23 o IL-7.

19. El polinucleótido de la reivindicación 17 o 18, CARACTERIZADO PORQUE la citoquina es IL-15.

20. El polinucleótido de la reivindicación 18 o 19, CARACTERIZADO PORQUE la secuencia de IL-15 comprende la SEQ ID NO:8.

21. Un vector CARACTERIZADO PORQUE comprende el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

22. El vector de la reivindicación 21, CARACTERIZADO PORQUE el vector es un vector viral.

23. El vector de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE el vector viral es un vector adenoviral, vector viral adenoasociado, vector lentiviral, o vector retroviral.

24. El vector de la reivindicación 21, CARACTERIZADO PORQUE el vector es un vector no viral.

25. El vector de la reivindicación 24, CARACTERIZADO PORQUE el vector no viral es un plásmido.

26. Una célula CARACTERIZADA PORQUE comprende el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o el vector de cualquiera de las reivindicaciones 21-25.

27. La célula de la reivindicación 26, CARACTERIZADA PORQUE la célula es una célula del sistema inmunológico.

28. La célula del sistema inmunológico de la reivindicación 27, CARACTERIZADA PORQUE la célula del sistema inmunológico es una célula asesina natural (NK), célula T, célula T gamma delta, célula T alfa beta, célula NKT invariante (iNKT), célula B, macrófago, célula del estroma mesenquimatoso, o célula dendrítica.

29. La célula del sistema inmunológico de la reivindicación 27, CARACTERIZADA PORQUE la célula del sistema inmunológico es una célula NK.

30. La célula del sistema inmunológico de la reivindicación 29, CARACTERIZADA PORQUE la célula NK deriva de sangre de cordón, sangre periférica, células madre pluripotentes inducidas, células madre hematopoyéticas, de médula ósea, o de una línea celular.

31. La célula del sistema inmunológico de la reivindicación 30, CARACTERIZADA PORQUE la célula NK deriva de una línea celular, en donde la línea de células NK es NK-92.

32. La célula del sistema inmunológico de la reivindicación 30, CARACTERIZADA PORQUE la célula NK deriva de una célula mononuclear de sangre de cordón.

33. La célula del sistema inmunológico de cualquiera de las reivindicaciones 28-32, CARACTERIZADA PORQUE la célula NK es una célula NK CD56+.

34. La célula del sistema inmunológico de cualquiera de las reivindicaciones 28-33, CARACTERIZADA PORQUE la célula NK expresa una citoquina recombinante.

35. La célula del sistema inmunológico de la reivindicación 34, CARACTERIZADA PORQUE la citoquina es IL-15, IL-2, IL-12, IL-18, IL-21, IL-7 o IL-23.

36. Una población de células del sistema inmunológico CARACTERIZADA PORQUE comprende la célula del sistema inmunológico de cualquiera de las reivindicaciones 27-35.

37. Un método para matar células cancerígenas en un individuo, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de células que portan el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o células que portan el vector de cualquiera de las reivindicaciones 21-25.

38. El método de la reivindicación 37, CARACTERIZADO PORQUE las células que portan el polinucleótido son células del sistema inmunológico.

39. El método de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE las células del sistema inmunológico son células NK, células T, células T gamma delta, células T alfa beta, células iNKT, células B, macrófagos, células dendríticas, o una mezcla de las mismas.

40. El método de la reivindicación 38 o 39, CARACTERIZADO PORQUE las células del sistema inmunológico comprenden células NK, en

donde las células NK derivan de sangre de cordón, sangre periférica, células madre pluripotentes inducidas, células madre hematopoyéticas, de médula ósea, de una línea celular, o una mezcla de las mismas.

41. El método de la reivindicación 39 o 40, CARACTERIZADO PORQUE las células NK derivan de células mononucleares de sangre de cordón.

42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38-41, CARACTERIZADO PORQUE las células del sistema inmunológico son alogénicas respecto al individuo.

43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 38-41, CARACTERIZADO PORQUE las células del sistema inmunológico son autólogas respecto al individuo.

44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37-43, CARACTERIZADO PORQUE las células que portan el polinucleótido o células que portan el vector se administran al individuo una vez o más de una vez.

45. El método de la reivindicación 44, CARACTERIZADO PORQUE la duración de tiempo entre administraciones de las células que portan el polinucleótido al individuo es entre 1 y 24 horas, entre 1 y 7 días, entre 1 y 4 semanas, entre 1 y 12 meses, o uno o más años.

46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37-45, CARACTERIZADO PORQUE además comprende el paso de proveer al individuo una cantidad eficaz de una terapia adicional.

47. El método de la reivindicación 46, CARACTERIZADO PORQUE la terapia adicional comprende cirugía, radiación, terapia génica, inmunoterapia, o terapia con hormonas.

48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37-47, CARACTERIZADO PORQUE las células que portan el polinucleótido o las células que portan el vector se administran al individuo mediante infusión, inyección, por vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratraqueal, intratumoral, intramuscular, endoscópica, intralesión, intracraneal, percutánea, subcutánea, regional, mediante perfusión, en un microambiente tumoral, o una combinación de las mismas.