

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de receptor de antígeno quimérico (CAR) caracterizada porque comprende:

- i) un dominio de unión al antígeno CLDN6;
- ii) un dominio transmembrana; y
- iii) un dominio intracelular que comprende un dominio coestimulador 4-1BB y un dominio de señalización CD3-zeta.

2. La molécula de CAR de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el dominio de unión al antígeno CLDN6 comprende un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un scFv, un Fv, un Fab, un(Fab')₂, un anticuerpo de dominio único (SDAB), un dominio de VH o VL, o un dominio de VHH de camélido.

3. La molécula de CAR de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el dominio de unión al antígeno CLDN6 comprende un scFv.

4. La molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el dominio de unión al antígeno CLDN6 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 o una variante funcional de la misma.

5. La molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el dominio coestimulador 4-1BB comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 o una variante funcional de la misma.

6. La molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque no comprende un dominio coestimulador adicional.

7. La molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el dominio de señalización CD3-zeta comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 o una variante funcional de la misma.

8. La molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de una proteína seleccionada del grupo que consiste en la cadena alfa, beta o zeta del receptor de células T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, IL2R beta, IL2R gamma, IL7Ra, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAMI (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGLI, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D, y NKG2C, o una variante funcional del mismo.

9. La molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana CD8a.

10. La molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el dominio transmembrana comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 o una variante funcional de la misma.

11. La molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el dominio de unión a antígeno

está conectado al dominio transmembrana mediante un dominio de bisagra.

12. La molécula de CAR de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque el dominio de bisagra es un dominio de bisagra CD8α.

13. La molécula de CAR de conformidad con la reivindicación 11 o 12, caracterizada porque el dominio de bisagra comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 o una variante funcional de la misma.

14. La molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque comprende:

- i) un dominio de unión al antígeno CLDN6;
- ii) un dominio de bisagra de CD8α;
- iii) un dominio transmembrana de CD8α; y
- iv) un dominio intracelular que comprende un dominio coestimulador 4-1BB y un dominio de señalización CD3-zeta.

15. La molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque comprende además una secuencia líder.

16. La molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 o una variante funcional de la misma.

17. Un ácido nucleico caracterizado porque codifica para la molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

18. El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque es ADN o ARN.

19. Un vector caracterizado porque comprende el ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 17 o 18.

20. El vector de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el vector se selecciona del grupo que consiste en un vector de ADN, un vector de ARN, un plásmido, un vector de lentivirus, un vector adenoviral y un vector de retrovirus.

21. El vector de conformidad con la reivindicación 19 o 20, caracterizado porque comprende además un promotor.

22. El vector de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el promotor se elige de un promotor de EF-1, un promotor del gen CMV IE, un promotor de EF-1 α , un promotor de ubiquitina C o un promotor de fosfoglicerato cinasa (PGK).

23. Una célula efectora inmunitaria, caracterizada porque comprende:
la molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16;

el ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 17 o 18; o
el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22.

24. La célula efectora inmunitaria de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque está modificada genéticamente para expresar el CAR.

25. La célula efectora inmunitaria de conformidad con la reivindicación 23 o 24, caracterizada porque se selecciona del grupo que consiste en una célula T, una célula asesina natural (NK) y un linfocito T citotóxico (CTL).

26. La célula efectora inmunitaria de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, caracterizada porque es una célula T CD8+.

27. La célula efectora inmunitaria de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, caracterizada porque es una célula humana.

28. Una población de células efectoras inmunitarias caracterizada porque comprende varias células efectoras inmunitarias de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27.

29. La célula efectora inmunitaria de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27 o la población de células efectoras inmunitarias de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque las células carecen de expresión o tienen una expresión baja de un TCR funcional o un HLA funcional.

30. Un método para producir una célula efectora inmunitaria o una población de células efectoras inmunitarias, caracterizado porque comprende introducir el ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 17 o 18 o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22 en una célula efectora inmunitaria, en condiciones tales que se exprese la molécula de CAR.

31. Un método para estimular una respuesta inmunitaria mediada por células a una población o tejido de células objetivo que expresan CLDN6 en un sujeto, el método caracterizado porque comprende proporcionar al sujeto una cantidad eficaz de la célula efectora inmunitaria de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, y 29 o la población de células efectoras inmunitarias de conformidad con la reivindicación 28 o 29.

32. Un método para tratar a un sujeto que tenga una enfermedad asociada con la expresión de CLDN6, caracterizado porque comprende proporcionar al sujeto una cantidad eficaz de la célula efectora inmunitaria de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, y 29 o la población de células efectoras inmunitarias de conformidad con la reivindicación 28 o 29.

33. Un método para proporcionar inmunidad antitumoral en un sujeto caracterizado porque comprende proporcionar al sujeto una cantidad eficaz de la célula efectora inmunitaria de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27 y 29 o la población de células efectoras inmunitarias de conformidad con la reivindicación 28 o 29.

34. Un método *ex vivo* para estimular una respuesta inmune mediada por células hacia una población de células o tejido diana que expresa CLDN6, que comprende el paso de poner en contacto *ex vivo* una célula efectora inmune de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27 y 29, o una población de células efectoras inmunitarias de la reivindicación 28 o 29, con una molécula de antígeno afín que se una al dominio de unión al antígeno CLDN6.

35. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, caracterizado porque comprende además el paso de poner en contacto la célula efectora inmunitaria o la población de células efectoras inmunitarias con una molécula de antígeno afín que se una al dominio de unión al antígeno CLDN6.

36. El método de conformidad con la reivindicación 34 o 35, caracterizado porque la molécula de antígeno afín se selecciona del grupo que consiste en CLDN6 o un fragmento del mismo, o una variante de CLDN6 o un fragmento de CLDN6.

37. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, caracterizado porque la célula efectora inmunitaria o la población de células efectoras inmunitarias se pone en contacto con la molécula de antígeno afín en condiciones tales que ocurre la expansión y/o activación de la célula efectora inmunitaria o la población de células efectoras inmunitarias.

38. La célula efectora inmunitaria de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27 y 29, o la población de células efectoras inmunitarias de conformidad con la reivindicación 28 o 29, o el método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 37, caracterizados porque la célula efectora inmunitaria o la población de células efectoras inmunitarias es una célula efectora inmunitaria que expresa CAR o una población de células efectoras inmunitarias que expresan CAR.

39. La molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, el ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 17 o 18, el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, la célula efectora inmunitaria de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, 29, y 38, o la población de células efectoras inmunitarias de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28, 29 y 38 para usarse como medicamento.

40. La molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, el ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 17 o 18, el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, la célula efectora inmunitaria de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, 29, y 38, o la población de células efectoras inmunitarias de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28, 29 y 38 para usarse en el tratamiento de una enfermedad que expresa CLDN6.

41. Un kit caracterizado porque comprende la molécula de CAR de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, el ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 17 o 18, el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, la célula efectora inmunitaria de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, 29 y 38, o la población de células efectoras inmunitarias de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 28, 29 y 38.