

REIVINDICACIONES

1. Un receptor de antígenos quiméricos que comprende:

(1) un dominio de unión a antígeno extracelular 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 antígeno extracelular comprende:

(i) una región de cadena pesada variable (V_H) que comprende una región 1 determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR-H1), una región 2 determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR-H2) y una región 3 determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR-H3) contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H de SEQ ID n.º 27; y

(ii) una región de cadena ligera variable (V_L) que comprende una región 1 determinante de complementariedad de cadena ligera (CDR-L1), una región 2 determinante de complementariedad de cadena ligera (CDR-L2) y una región 3 determinante de complementariedad de cadena ligera (CDR-L3) contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_L de SEQ ID n.º 66;

(2) un espaciador de la secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID n.º 17; y

(3) un dominio transmembrana comprendiendo una secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID n.º 18; y

(4) una región de señalización intracelular comprendiendo un dominio de señalización citoplásmico intracelular y una región de señalización co-estimulante, en donde el dominio de señalización citoplásmico intracelular comprende la secuencia de aminoácido SEQ ID n.º 20 y la región de señalización co-estimulante comprende la secuencia de aminoácido establecida en SEQ ID n.º 19.

2. El receptor de antígenos quiméricos de la reivindicación 1, en donde el dominio de unión a antígeno extracelular comprende:

(i) una región de cadena pesada variable (V_H) que comprende un CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecidas en SEQ ID n.º: 125; (b) un CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.º 126; y (b) un CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.º: 122; y

(ii) una región de variable de cadena liviana (V_L) que comprende un CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.º130; (b) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.º 131; y (c) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.º 132.

3. El receptor de antígenos quiméricos de la reivindicación 1 o 2, donde el dominio de unión a antígeno extracelular comprende:

(i) una región de cadena pesada variable (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.º: 27; y

(ii) una región de cadena ligera variable (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID n.º: 66.

4. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el espaciador es codificado por una secuencia de ácido nucleico que tiene 98% de identidad a la secuencia de ácido nucleico establecida en SEQ ID n.º: 74.

5. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el fragmento de anticuerpo de cadena simple es o comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv).

6. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a 5, donde la región V_H y la región V_L están unidas por un aglutinante flexible.

7. El receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 6, donde el aglutinante comprende la secuencia de aminoácidos GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID n.º 52).

8. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a 7, donde la región V_H es una terminal amino de la región V_L .
9. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el dominio de unión a antígeno extracelular comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.º 7.
10. El receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 10, donde el dominio de unión a antígeno extracelular es codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID n.º 263.
11. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la región V_H es una terminal carboxi de la región V_L .
12. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 11, donde el dominio de unión a antígeno extracelular comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID n.º 8.
13. El receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 12, donde el dominio de unión a antígeno extracelular es codificado por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID n.º 264.
14. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 11-13, donde el receptor de antígeno quimérico comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 290.
15. El receptor de antígenos quiméricos de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 11-14, donde el receptor de antígenos quiméricos comprende la secuencia de aminoácidos que tiene 98% de identidad de secuencia con el aminoácido establecido en SEQ ID n.º: 290.
16. El receptor de antígenos quiméricos de la reivindicación 15, donde el receptor de antígenos quiméricos es codificado por la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID n.º: 289, o una secuencia de nucleótidos que tiene 98% de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID n.º: 289.
17. Un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

18. El polinucleótido de la reivindicación 17, 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 del aceptador del empalme de referencia contenido en la secuencia estipulada en SEQ ID n.º 73, en donde el lugar del donante del empalme modificado está establecido en tcaactggtatgtgg (SEQ ID n.º 183)); y/o el lugar del aceptador del empalme modificado está establecido en cagtttctctgtatagtagactcaccgtggataaatcaa (SEQ ID n.º 186) y/o cgcctgtctctgttccgctctctgttgccggacct (SEQ ID n.º:188).

19. El polinucleótido de la reivindicación 18, donde el espaciador está codificado por una secuencia de ácido nucleico que tiene 98% de identidad a la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID n.º 74.

20. Un vector que comprende el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 17-19.

21. El vector de la reivindicación 20, que es un vector viral.

22. Una célula aislada que comprende el receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

23. Una célula aislada que comprende el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 17-19.

24. Una composición que comprende el receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

25. Una composición que comprende la célula aislada de las reivindicaciones 22 o 23 o una pluralidad de las células aisladas de las reivindicaciones 22 o 23.

26. La composición de la reivindicación 25, donde la composición comprende células T CD4+ y CD8+ y la proporción de células T CD4+ a CD8+ es de 1:3 a 3:1.

27. La composición de la reivindicación 26, donde la composición comprende células T CD4⁺ y CD8⁺ y la proporción de células T CD4⁺ a CD8⁺ es de 1:2 a 2:1.