

REIVINDICACIONES

1. Una célula inmunitaria modificada que comprende:

(a) una inserción y/o supresión en uno o más loci del gen que codifica cada uno una proteína inmune endógena seleccionada a partir del grupo que consiste de CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 γ , B2M, CIITA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, y cadena invariante (Cadena Ii), en donde la inserción y/o supresión es capaz de regular negativamente la expresión del gen de uno o más genes inmunes endógenos; y

(b) un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), un receptor de células T diseñado por ingeniería genética (TCR), un receptor similar a inmunoglobulina de células Asesinas (KIR), un polipéptido de unión al antígeno, un ligando del receptor de la superficie celular, o un antígeno tumoral; y opcionalmente

(c) además que comprende un receptor negativo dominante, un receptor de cambio, una quimiocina, un receptor de quimiocina, una citocina, un receptor de citocina, IL-7, IL-7R, IL-15, IL-15R, IL-21, IL-18, CCL21, CCL19, o una combinación de los mismos.

2. La célula inmunitaria modificada de la reivindicación 1, en donde la inserción y/o supresión es capaz de regular negativamente la expresión del gen de:

(a) una subunidad del receptor de células T seleccionada a partir de CD3 δ , CD3 ϵ , y/o CD3 γ ;

(b) una molécula HLA clase I seleccionada a partir de

B2M, TAP1, TAP2, TAPBP, y/o NLRC5; y

(c) una molécula HLA clase II seleccionada a partir de HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, y/o cadena invariante (Cadena Ii).

3. La célula inmunitaria modificada de la reivindicación 2, en donde:

(a) la inserción y/o supresión es capaz de regular negativamente:

(i) la expresión del gen de CD3δ, y

(ii) la expresión del gen de una molécula de HLA seleccionada a partir del grupo que consiste de B2M, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, cadena invariante (Cadena Ii), y una combinación de los mismos; o

(b) la inserción y/o supresión es capaz de regular negativamente:

(i) la expresión del gen de CD3ε, y

(ii) la expresión del gen de una molécula de HLA seleccionada a partir del grupo que consiste de B2M, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, CIITA, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, cadena invariante (Cadena Ii), y una combinación de los mismos; o

(c) la inserción y/o supresión es capaz de regular negativamente:

(i) la expresión del gen de CD3γ, y

(ii) la expresión del gen de una molécula de HLA seleccionada a partir del grupo que consiste de B2M, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, CIITA, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, cadena invariante (Cadena Ii), y una combinación de los mismos.

4. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la inserción y/o supresión es capaz de regular negativamente la expresión del gen de:

(I) cualquiera de los siguientes:

- (a) CD3 ϵ , B2M, y CIITA;
- (b) CD3 ϵ , B2M, y RFX5;
- (c) CD3 ϵ , B2M, y RFXAP;
- (d) CD3 ϵ , B2M, y RFXANK;
- (e) CD3 ϵ , B2M, y HLA-DM;
- (f) CD3 ϵ , B2M, y cadena Ii;
- (g) CD3 ϵ , TAP1, y CIITA;
- (h) CD3 ϵ , TAP1, y RFX5;
- (i) CD3 ϵ , TAP1, y RFXAP;
- (j) CD3 ϵ , TAP1, y RFXANK;
- (k) CD3 ϵ , TAP1, y HLA-DM;
- (l) CD3 ϵ , TAP1, y cadena Ii;
- (m) CD3 ϵ , TAP2, y CIITA;
- (n) CD3 ϵ , TAP2, y RFX5;
- (o) CD3 ϵ , TAP2, y RFXAP;
- (p) CD3 ϵ , TAP2, y RFXANK;
- (q) CD3 ϵ , TAP2, y HLA-DM;
- (r) CD3 ϵ , TAP2, y cadena Ii;
- (s) CD3 ϵ , NLRC5, y CIITA;
- (t) CD3 ϵ , NLRC5, y RFX5;
- (u) CD3 ϵ , NLRC5, y RFXAP;
- (v) CD3 ϵ , NLRC5, y RFXANK;

- (w) CD3 ϵ , NLRC5, y HLA-DM;
- (x) CD3 ϵ , NLRC5, y cadena Ii;
- (y) CD3 ϵ , TAPBP, y CIITA;
- (z) CD3 ϵ , TAPBP, y RFX5;
- (aa) CD3 ϵ , TAPBP, y RFXAP;
- (bb) CD3 ϵ , TAPBP, y RFXANK;
- (cc) CD3 ϵ , TAPBP, y HLA-DM; o
- (dd) CD3 ϵ , TAPBP, y cadena Ii; o
- (II) cualquiera de los siguientes:
 - (a) CD3 δ , B2M, y CIITA;
 - (b) CD3 δ , B2M, y RFX5;
 - (c) CD3 δ , B2M, y RFXAP;
 - (d) CD3 δ , B2M, y RFXANK;
 - (e) CD3 δ , B2M, y HLA-DM;
 - (f) CD3 δ , B2M, y cadena Ii;
 - (g) CD3 δ , TAP1, y CIITA;
 - (h) CD3 δ , TAP1, y RFX5;
 - (i) CD3 δ , TAP1, y RFXAP;
 - (j) CD3 δ , TAP1, y RFXANK;
 - (k) CD3 δ , TAP1, y HLA-DM;
 - (l) CD3 δ , TAP1, y cadena Ii;
 - (m) CD3 δ , TAP2, y CIITA;
 - (n) CD3 δ , TAP2, y RFX5;
 - (o) CD3 δ , TAP2, y RFXAP;
 - (p) CD3 δ , TAP2, y RFXANK;
 - (q) CD3 δ , TAP2, y HLA-DM;

- (r) CD3 δ , TAP2, y cadena Ii;
- (s) CD3 δ , NLRC5, y CIITA;
- (t) CD3 δ , NLRC5, y RFX5;
- (u) CD3 δ , NLRC5, y RFXAP;
- (v) CD3 δ , NLRC5, y RFXANK;
- (w) CD3 δ , NLRC5, y HLA-DM;
- (x) CD3 δ , NLRC5, y cadena Ii;
- (y) CD3 δ , TAPBP, y CIITA;
- (z) CD3 δ , TAPBP, y RFX5;
- (aa) CD3 δ , TAPBP, y RFXAP;
- (bb) CD3 δ , TAPBP, y RFXANK;
- (cc) CD3 δ , TAPBP, y HLA-DM; o
- (dd) CD3 δ , TAPBP, y cadena Ii; o
- (III) cualquiera de los siguientes:
 - (a) CD3 γ , B2M, y CIITA;
 - (b) CD3 γ , B2M, y RFX5;
 - (c) CD3 γ , B2M, y RFXAP;
 - (d) CD3 γ , B2M, y RFXANK;
 - (e) CD3 γ , B2M, y HLA-DM;
 - (f) CD3 γ , B2M, y cadena Ii;
 - (g) CD3 γ , TAP1, y CIITA;
 - (h) CD3 γ , TAP1, y RFX5;
 - (i) CD3 γ , TAP1, y RFXAP;
 - (j) CD3 γ , TAP1, y RFXANK;
 - (k) CD3 γ , TAP1, y HLA-DM;
 - (l) CD3 γ , TAP1, y cadena Ii;

- (m) CD3 γ , TAP2, y CIITA;
- (n) CD3 γ , TAP2, y RFX5;
- (o) CD3 γ , TAP2, y RFXAP;
- (p) CD3 γ , TAP2, y RFXANK;
- (q) CD3 γ , TAP2, y HLA-DM;
- (r) CD3 γ , TAP2, y cadena Ii;
- (s) CD3 γ , NLRC5, y CIITA;
- (t) CD3 γ , NLRC5, y RFX5;
- (u) CD3 γ , NLRC5, y RFXAP;
- (v) CD3 γ , NLRC5, y RFXANK;
- (w) CD3 γ , NLRC5, y HLA-DM;
- (x) CD3 γ , NLRC5, y cadena Ii;
- (y) CD3 γ , TAPBP, y CIITA;
- (z) CD3 γ , TAPBP, y RFX5;
- (aa) CD3 γ , TAPBP, y RFXAP;
- (bb) CD3 γ , TAPBP, y RFXANK;
- (cc) CD3 γ , TAPBP, y HLA-DM; o
- (dd) CD3 γ , TAPBP, y cadena Ii.

5. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

- (a) la célula inmunitaria modificada se selecciona a partir del grupo que consiste de una célula T, una célula asesina natural (célula NK), una célula T asesina natural, una célula progenitora linfoide, una célula troncal hematopoyética, una célula troncal, un macrófago, y una célula dendrítica; y/o
- (b) la célula inmunitaria modificada es una célula T CD4+

o célula T CD8+; y/o

(c) la célula inmunitaria modificada es una célula T alogeneica o célula T humana autóloga.

6. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la inserción y/o supresión es el resultado de la edición del gen seleccionada a partir del grupo que consiste de:

(a) un sistema de endonucelasa asociado a CRISPR (Cas)(CRISPR-Cas) y un ARN de guía;

(b) un sistema de edición de gen TALEN, un sistema de edición de gen de nucleasa dedo de zinc (ZFN), un sistema de edición de gen de meganucleasa, o un sistema de edición de gen mega-TALEN; y

(c) un sistema de silenciamiento de gen seleccionado a partir de ARN antisentido, ARN antigómero, ARNi, ARNsi, o ARNsh.

7. La célula inmunitaria modificada de la reivindicación 6, en donde:

(a) la endonucleasa Cas comprende Cas3, Cas4, Cas8a, Cas8b, Cas9, Cas10, Cas10d, Cas12a, Cas12b, Cas12d, Cas12e, Cas12f, Cas12g, Cas12h, Cas12i, Cas13, Cas14, CasX, Cse1, Csy1, Csn2, Cpf1, C2c1, Csm2, Cmr5, Fok1, *S. pyogenes* Cas9, *Staphylococcus aureus* Cas9, MAD7, o cualquier combinación de las mismas; o

(b) el sistema CRISPR-Cas comprende un vector pAd5/F35-CRISPR; o

(c) el ARN de guía comprende una secuencia guía que es

complementaria con una secuencia dentro de uno o más loci de gen que codifica cada proteína inmune seleccionada a partir del grupo que consiste de CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 γ , B2M, CIITA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, y cadena invariante (Cadena Ii).

8. La célula inmunitaria modificada de la reivindicación 7, en donde:

(a) el ARN de guía es complementario con una secuencia dentro de: (1) uno o más exones de CD3 δ , CD3 ϵ , o CD3 γ , o (2) exón 1 de CD3 δ , CD3 ϵ , o CD3 γ ; o

(b) la secuencia está dentro del locus del gen CD3 δ y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 53; o

(c) la secuencia está dentro del locus del gen CD3 ϵ y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 52; o

(d) la secuencia está dentro del locus del gen CD3 γ y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 54; o

(e) la secuencia está dentro del locus del gen B2M y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 55; o

(f) la secuencia está dentro del locus del gen CIITA y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 61; o

(g) la secuencia está dentro del locus del gen TAP1 y el

ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 56; o

(h) la secuencia está dentro del locus del gen TAP2 y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 57; o

(i) la secuencia está dentro del locus del gen TAPBP y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, o una combinación de los mismos; o

(j) la secuencia está dentro del locus del gen NRLC5 y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 60; o

(k) la secuencia está dentro del locus del gen HLA-DM y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 62; o

(l) la secuencia está dentro del locus del gen RFX5 y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, o una combinación de los mismos; o

(m) la secuencia está dentro del locus del gen RFXANK y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 65; o

(n) la secuencia está dentro del locus del gen RFXAP y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 66; o

(o) la secuencia está dentro del locus del gen de Cadena

Ii y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, o una combinación.

9. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde:

(a) la célula inmunitaria ejerce una respuesta inmune reducida en un sujeto cuando la célula inmunitaria modificada se administra al sujeto, comparada con la respuesta inmune ejercida por una célula inmunitaria no modificada administrada al mismo sujeto;

(b) la célula inmunitaria ejerce una respuesta inmune reducida en un sujeto cuando la célula inmunitaria modificada se administra al sujeto, comparada con la respuesta inmune ejercida por una célula inmunitaria que comprende una inserción y/o supresión capaz de regular negativamente la expresión del gen de TRAC, B2M, y CIITA, y opcionalmente en donde la respuesta inmune es una respuesta de la enfermedad de injerto contra hospedero (GvHD), y además opcionalmente en donde la respuesta de GvHD reducida es provocada contra una célula desemparejada HLA-I o contra una célula emparejada HLA-II.

10. La célula inmunitaria modificada de la reivindicación 9, en donde:

(a) la respuesta de GvHD es reducida por aproximadamente 10% o más, aproximadamente 20% o más, aproximadamente 30% o más, aproximadamente 40% o más, aproximadamente 50% o más, aproximadamente 60% o más, aproximadamente 70% o más,

aproximadamente 80% o más, aproximadamente 90% o más, o aproximadamente 95% o más; o

(b) la respuesta de GvHD es reducida por aproximadamente 1-veces o más, aproximadamente 2-veces o más, aproximadamente 3-veces o más, aproximadamente 4-veces o más, aproximadamente 5-veces o más, aproximadamente 6-veces o más, aproximadamente 7-veces o más, aproximadamente 8-veces o más, aproximadamente 9-veces o más, aproximadamente 10-veces o más, aproximadamente 20-veces o más, aproximadamente 30-veces o más, aproximadamente 50-veces o más, aproximadamente 100-veces o más, aproximadamente 150-veces o más, o aproximadamente 200-veces o más; y/o

(c) la respuesta de GvHD reducida por la célula inmunitaria modificada es comparada con una célula inmunitaria equivalente sin la supresión y/o inserción en uno o más loci del gen, o una célula inmunitaria que comprende la supresión y/o inserción en TRAC, B2M, y CIITA.

11. Las células modificadas de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el ácido nucleico exógeno codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), y en donde el CAR comprende un dominio de unión al antígeno, un dominio bisagra, un dominio de la transmembrana, un dominio de señalización coestimuladora, y un dominio de señalización intracelular.

12. La célula inmunitaria modificada de la reivindicación 11, en donde:

(a) el dominio de unión al antígeno comprende un anticuerpo de longitud completa o un fragmento del mismo de unión al antígeno, un Fab, a $F(ab)_2$, un Fab_2 monoespecífico, un Fab_2 biespecífico, un Fab_2 triespecífico, un fragmento variable de cadena sencilla (scFv), un diacuerpo, un triacuerpo, un minicuerpo, un V-NAR, o un VhH; y/o

(b) el dominio de la transmembrana se selecciona a partir de una secuencia hidrofóbica artificial, un dominio de la transmembrana de una proteína de la transmembrana tipo I, una cadena alfa, beta, o zeta de un receptor de células T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD2, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, OX40 (CD134), 4-1BB (CD137), ICOS (CD278), CD154, CD357 (GITR), receptor 1 similar a Toll (TLR1), TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, y un dominio de la transmembrana derivado a partir de un receptor similar a la inmunoglobulina asesina (KIR); y/o

(c) el dominio coestimulador comprende uno o más de un dominio coestimulador de una proteína seleccionada a partir del grupo que consiste de proteínas en la superfamilia del TNFR, CD28, 4-1BB (CD137), OX40 (CD134), PD-1, CD7, LIGHT, CD83L, DAP10, DAP12, CD27, CD2, CD5, ICAM-1, LFA-1, Lck, TNFR-I, TNFR-II, Fas, CD30, CD40, ICOS (CD278), NKG2C, B7-H3 (CD276), y un dominio intracelular derivado a partir de un receptor similar a inmunoglobulina asesina (KIR), o una variante de los mismos; y/o

(d) el dominio de señalización intracelular comprende un

dominio intracelular seleccionado a partir del grupo que consiste de dominios de señalización citoplásmica de una cadena zeta CD2, CD3 humana (CD3 ζ), Fc γ RIII, Fc ϵ RI, una cola citoplásmica de un receptor Fc, una porción de activación a base de tirosina del inmunorreceptor (ITAM) que lleva el receptor citoplásmico, TCR zeta, FcR gamma, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 épsilon, CD5, CD22, CD79a, CD79b, y CD66d, o una variante de los mismos; y/o

(e) el dominio de unión al antígeno targets un antígeno tumoral está:

(i) asociado con una neoplasia maligna hematológica;

(ii) asociado con un tumor sólido; y/o

(iii) seleccionado a partir del grupo que consiste de ROR1, mesotelina, c-Met, PSMA, PSCA, receptor de Folato alfa, receptor de Folato beta, EGFR, EGFRvIII, GPC2, GPC2, Mucina 1(MUC1), antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAc-Ser/Thr)), TnMUC1, receptor alfa-4 de la familia GDNF (GFRa4), proteína de activación del fibroblasto (FAP), y subunidad alfa-2 del receptor de Interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); y/o

(f) el dominio de señalización intracelular comprende una cadena zeta CD3 humana (CD3 ζ); y/o

(g) el CAR comprende:

(i) un dominio de unión al antígeno PSMA, un dominio coestimulador CD2, y un dominio de señalización intracelular CD3 zeta;

(ii) un dominio de unión al antígeno de mesotelina, un

dominio coestimulador 4-1BB, y un dominio de señalización CD3 zeta; o

(iii) un dominio de unión al antígeno TnMUC1, un dominio coestimulador CD2, y un dominio de señalización CD3 zeta.

13. La célula inmunitaria modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde:

(a) el receptor de cambio comprende un dominio extracelular de una proteína de señalización asociada con una señal negativa, un dominio de la transmembrana, y un dominio intracelular de una proteína de señalización asociada con una señal positiva; y/o

(b) el receptor negativo dominante comprende:

(i) una variante truncada de una proteína de tipo silvestre asociada con una señal negativa;

(ii) una variante de una proteína de tipo silvestre asociada con una señal negativa que comprende un dominio extracelular, un dominio de la transmembrana, y que carece sustancialmente de un dominio de señalización intracelular; o

(iii) un dominio extracelular de una proteína de señalización asociada con una señal negativa, y un dominio de la transmembrana.

14. La célula inmunitaria modificada de la reivindicación 13, en donde:

(a) la proteína asociada con la señal negativa se selecciona a partir del grupo que consiste de CTLA4, PD-1, TGF β RII, BTLA, VSIG3, VSIG8, y TIM-3; y/o

(b) la proteína asociada con la señal positiva se selecciona a partir del grupo que consiste de CD28, 4-1BB, IL12R β 1, IL12R β 2, CD2, ICOS, y CD27; y/o

(c) el receptor de cambio se selecciona a partir del grupo que consiste de PD-1-CD28, PD-1^{A132L}-CD28, PD-1-CD27, PD-1^{A132L}-CD27, PD-1-4-1BB, PD-1^{A132L}-4-1BB, PD-1-ICOS, PD-1^{A132L}-ICOS, PD-1-IL12R β 1, PD-1^{A132L}-IL12R β 1, PD-1-IL12R β 2, PD-1^{A132L}-IL12R β 2, VSIG3-CD28, VSIG8-CD28, VSIG3-CD27, VSIG8-CD27, VSIG3-4-1BB, VSIG8-4-1BB, VSIG3-ICOS, VSIG8-ICOS, VSIG3-IL12R β 1, VSIG8-IL12R β 1, VSIG3-IL12R β 2, VSIG8-IL12R β 2, TGF β RII-CD27, TGF β RII-CD28, TGF β RII-4-1BB, TGF β RII-ICOS, TGF β RII-IL12R β 1, y TGF β RII-IL12R β 2; y/o

(d) el receptor negativo dominante es el receptor negativo dominante PD1, VSIG3, VSIG8, o TGF β R; y/o

(e) el dominio de la transmembrana es:

(i) seleccionado a partir de un dominio de la transmembrana de una proteína seleccionada a partir del grupo que consiste de CTLA4, PD-1, VSIG3, VSIG8, TGF β RII, BTLA, TIM-3, CD28, 4-1BB, IL12R β 1, IL12R β 2, CD2, ICOS, y CD27; o

(ii) seleccionado a partir de la transmembrana de la proteína asociada con una señal negativa o el dominio de la transmembrana de la proteína asociada con la señal negativa.

15. Una célula T modificada aislada, que comprende al menos un polipéptido funcionalmente alterado seleccionado a partir del grupo que consiste de CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 γ , B2M, C2TA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, y cadena

invariante (Cadena Ii);

en donde la célula T modificada que comprende el polipéptido funcionalmente alterado exhibe al menos uno de:

(i) expresión reducida del receptor de células T comparada con una célula T no modificada;

(ii) expresión reducida del polipéptido alterado;

(iii) ausencia completa de la expresión de superficie del complejo del receptor de células T; y

(iv) reticulación reducida o insuficiente del receptor de células T.

16. La célula T modificada aislada de la reivindicación 15, en donde:

(a) la célula T modificada ejerce una respuesta inmune reducida en un sujeto cuando la célula T modificada se administra al sujeto, comparada con la respuesta inmune ejercida por una célula T no modificada administrada al mismo sujeto; y/o

(b) la célula T modificada comprende dos o más polipéptidos funcionalmente alterados, y en donde el segundo polipéptido alterado es la cadena alfa del receptor de células T (TRAC); y/o

(c) la célula T modificada comprende:

(i) tres o más polipéptidos funcionalmente alterados seleccionados a partir de TRAC, CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 γ , B2M, C2TA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, o cadena Ii;

(ii) dos polipéptidos funcionalmente alterados seleccionados a partir de CD3 α , CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 γ , B2M, C2TA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, o cadena Ii;

(iii) tres polipéptidos funcionalmente alterados seleccionados a partir de CD3 α , CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 γ , B2M, C2TA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, o cadena Ii;

(iv) un polipéptido funcionalmente alterado seleccionado a partir del grupo que consiste de CD3 δ , CD3 ϵ , y CD3 γ , y al menos un polipéptido funcionalmente alterado seleccionado a partir de TRAC, B2M, C2TA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, o cadena Ii; o

(v) un polipéptido funcionalmente alterado seleccionado a partir del grupo que consiste de CD3 δ , CD3 ϵ , y CD3 γ , y un polipéptido funcionalmente alterado seleccionado a partir de TRAC, B2M, C2TA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, o cadena Ii; y/o

(d) la célula T modificada comprende:

(i) CD3 δ funcionalmente alterado y al menos un polipéptido funcionalmente alterado seleccionado a partir de TRAC, B2M, C2TA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, o cadena Ii;

(ii) CD3 ϵ funcionalmente alterado y al menos un polipéptido funcionalmente alterado seleccionado a partir de TRAC, B2M, C2TA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK,

RFXAP, o cadena Ii; o

(iii) CD3 γ funcionalmente alterado y al menos un polipéptido funcionalmente alterado seleccionado a partir de TRAC, B2M, C2TA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, o cadena Ii; y/o

(e) la célula T modificada comprende dos o más polipéptidos funcionalmente alterados seleccionados a partir de TRAC, B2M, C2TA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, o cadena Ii; y/o

(f) la célula T modificada:

(i) tiene una expresión reducida de TRAC, CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 γ , B2M, C2TA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, cadena Ii, o cualquier combinación de las mismas, o

(ii) no expresa, CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 γ , TRAC, B2M, C2TA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, cadena Ii, o cualquier combinación de las mismas; y/o

(g) la célula T modificada comprende además un polipéptido funcionalmente alterado seleccionado a partir de TRAC, B2M, y C2TA; y/o

(h) la célula T modificada tiene una expresión reducida de TRAC, B2M, o C2TA o no expresa TRAC, B2M, o C2TA; y/o

(i) la modificación de CD3 δ , CD3 ϵ , y/o CD3 γ conduce a una función alterada del complejo TCR/CD3; y/o

(j) CD3 δ , CD3 ϵ , o CD3 γ es modificado dirigiendo uno o más exones de CD3 δ , CD3 ϵ , o CD3 γ , opcionalmente el exón 1 de CD3 δ , CD3 ϵ , o CD3 γ .

17. Un método para generar una célula inmunitaria modificada que comprende:

(a) introducir en la célula inmunitaria uno o más ácidos nucleicos capaces de regular negativamente la expresión del gen de uno o más genes inmunes endógenos que codifican una proteína inmune endógena seleccionada a partir del grupo que consiste de CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 γ , B2M, CIITA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, y cadena invariante (Cadena Ii);

(b) introducir en la célula inmunitaria un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), un receptor de células T diseñado por ingeniería genética (TCR), un receptor similar a inmunoglobulina de células Asesinas (KIR), un polipéptido de unión al antígeno, un ligando del receptor de la superficie celular, o un antígeno tumoral; y

(c) expandir la célula inmunitaria modificada para generar una población de células T; y opcionalmente

(d) además que comprende introducir en la célula inmunitaria un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor negativo dominante, un receptor de cambio, o una combinación de los mismos.

18. El método de la reivindicación 17, en donde:

(a) en donde uno o más ácidos nucleicos son capaces de regular negativamente la expresión del gen de:

(i) una subunidad del receptor de células T seleccionada a partir de CD3 δ , CD3 ϵ , o CD3 γ ;

(ii) una molécula HLA clase I seleccionada a partir de B2M, TAP1, TAP2, TAPBP, o NLRC5; y

(iii) una molécula HLA clase II seleccionada a partir de HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, o cadena invariante (Cadena Ii); y/o

(b) en donde uno o más ácidos nucleicos son capaces de regular negativamente la expresión del gen de $CD3\delta$, y la expresión del gen de una molécula de HLA seleccionada a partir del grupo que consiste de B2M, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, cadena invariante (Cadena Ii), y una combinación de los mismos; y/o

(c) en donde uno o más ácidos nucleicos son capaces de regular negativamente la expresión del gen de $CD3\epsilon$, y una molécula de HLA seleccionada a partir del grupo que consiste de B2M, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, CIITA, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, cadena invariante (Cadena Ii), y una combinación de los mismos; y/o

(d) en donde uno o más ácidos nucleicos son capaces de regular negativamente la expresión del gen de $CD3\gamma$, y una molécula de HLA seleccionada a partir del grupo que consiste de B2M, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, CIITA, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, cadena invariante (Cadena Ii), y una combinación de los mismos.

19. El método de la reivindicación 17 o 18, en donde uno o más ácidos nucleicos son capaces de regular negativamente la expresión del gen de:

(I) cualquiera de los siguientes:

- (a) CD3 ϵ , B2M, y CIITA;
- (b) CD3 ϵ , B2M, y RFX5;
- (c) CD3 ϵ , B2M, y RFXAP;
- (d) CD3 ϵ , B2M, y RFXANK;
- (e) CD3 ϵ , B2M, y HLA-DM;
- (f) CD3 ϵ , B2M, y cadena Ii;
- (g) CD3 ϵ , TAP1, y CIITA;
- (h) CD3 ϵ , TAP1, y RFX5;
- (i) CD3 ϵ , TAP1, y RFXAP;
- (j) CD3 ϵ , TAP1, y RFXANK;
- (k) CD3 ϵ , TAP1, y HLA-DM;
- (l) CD3 ϵ , TAP1, y cadena Ii;
- (m) CD3 ϵ , TAP2, y CIITA;
- (n) CD3 ϵ , TAP2, y RFX5;
- (o) CD3 ϵ , TAP2, y RFXAP;
- (p) CD3 ϵ , TAP2, y RFXANK;
- (q) CD3 ϵ , TAP2, y HLA-DM;
- (r) CD3 ϵ , TAP2, y cadena Ii;
- (s) CD3 ϵ , NLRC5, y CIITA;
- (t) CD3 ϵ , NLRC5, y RFX5;
- (u) CD3 ϵ , NLRC5, y RFXAP;
- (v) CD3 ϵ , NLRC5, y RFXANK;
- (w) CD3 ϵ , NLRC5, y HLA-DM;
- (x) CD3 ϵ , NLRC5, y cadena Ii;
- (y) CD3 ϵ , TAPBP, y CIITA;

- (z) CD3 ϵ , TAPBP, y RFX5;
- (aa) CD3 ϵ , TAPBP, y RFXAP;
- (bb) CD3 ϵ , TAPBP, y RFXANK;
- (cc) CD3 ϵ , TAPBP, y HLA-DM; o
- (dd) CD3 ϵ , TAPBP, y cadena Ii; o
- (II) cualquiera de los siguientes:
 - (a) CD3 δ , B2M, y CIITA;
 - (b) CD3 δ , B2M, y RFX5;
 - (c) CD3 δ , B2M, y RFXAP;
 - (d) CD3 δ , B2M, y RFXANK;
 - (e) CD3 δ , B2M, y HLA-DM;
 - (f) CD3 δ , B2M, y cadena Ii;
 - (g) CD3 δ , TAP1, y CIITA;
 - (h) CD3 δ , TAP1, y RFX5;
 - (i) CD3 δ , TAP1, y RFXAP;
 - (j) CD3 δ , TAP1, y RFXANK;
 - (k) CD3 δ , TAP1, y HLA-DM;
 - (l) CD3 δ , TAP1, y cadena Ii;
 - (m) CD3 δ , TAP2, y CIITA;
 - (n) CD3 δ , TAP2, y RFX5;
 - (o) CD3 δ , TAP2, y RFXAP;
 - (p) CD3 δ , TAP2, y RFXANK;
 - (q) CD3 δ , TAP2, y HLA-DM;
 - (r) CD3 δ , TAP2, y cadena Ii;
 - (s) CD3 δ , NLRC5, y CIITA;
 - (t) CD3 δ , NLRC5, y RFX5;

- (u) CD3 δ , NLRC5, y RFXAP;
- (v) CD3 δ , NLRC5, y RFXANK;
- (w) CD3 δ , NLRC5, y HLA-DM;
- (x) CD3 δ , NLRC5, y cadena Ii;
- (y) CD3 δ , TAPBP, y CIITA;
- (z) CD3 δ , TAPBP, y RFX5;
- (aa) CD3 δ , TAPBP, y RFXAP;
- (bb) CD3 δ , TAPBP, y RFXANK;
- (cc) CD3 δ , TAPBP, y HLA-DM; o
- (dd) CD3 δ , TAPBP, y cadena Ii; o
- (III) cualquiera de los siguientes:
 - (a) CD3 γ , B2M, y CIITA;
 - (b) CD3 γ , B2M, y RFX5;
 - (c) CD3 γ , B2M, y RFXAP;
 - (d) CD3 γ , B2M, y RFXANK;
 - (e) CD3 γ , B2M, y HLA-DM;
 - (f) CD3 γ , B2M, y cadena Ii;
 - (g) CD3 γ , TAP1, y CIITA;
 - (h) CD3 γ , TAP1, y RFX5;
 - (i) CD3 γ , TAP1, y RFXAP;
 - (j) CD3 γ , TAP1, y RFXANK;
 - (k) CD3 γ , TAP1, y HLA-DM;
 - (l) CD3 γ , TAP1, y cadena Ii;
 - (m) CD3 γ , TAP2, y CIITA;
 - (n) CD3 γ , TAP2, y RFX5;
 - (o) CD3 γ , TAP2, y RFXAP;

- (p) CD3 γ , TAP2, y RFXANK;
- (q) CD3 γ , TAP2, y HLA-DM;
- (r) CD3 γ , TAP2, y cadena Ii;
- (s) CD3 γ , NLRC5, y CIITA;
- (t) CD3 γ , NLRC5, y RFX5;
- (u) CD3 γ , NLRC5, y RFXAP;
- (v) CD3 γ , NLRC5, y RFXANK;
- (w) CD3 γ , NLRC5, y HLA-DM;
- (x) CD3 γ , NLRC5, y cadena Ii;
- (y) CD3 γ , TAPBP, y CIITA;
- (z) CD3 γ , TAPBP, y RFX5;
- (aa) CD3 γ , TAPBP, y RFXAP;
- (bb) CD3 γ , TAPBP, y RFXANK;
- (cc) CD3 γ , TAPBP, y HLA-DM; o
- (dd) CD3 γ , TAPBP, y cadena Ii.

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17-19, en donde:

(a) la célula inmunitaria se selecciona a partir del grupo que consiste de una célula T, una célula asesina natural (célula NK), una célula T asesina natural, una célula progenitora linfoide, una célula troncal hematopoyética, una célula troncal, un macrófago, y una célula dendrítica; y/o

(b) la célula inmunitaria es una célula T CD4+ o célula T CD8+; y/o

(c) la célula inmunitaria es una célula T alogeneica o célula T autóloga.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17-20, en donde:

(a) los ácidos nucleicos se introducen en la célula inmunitaria mediante transducción viral, en donde la transducción viral comprende poner en contacto la célula inmunitaria con un vector viral que comprende uno o más ácidos nucleicos; y/o

(b) los ácidos nucleicos se introducen en la célula inmunitaria mediante transducción viral, en donde la transducción viral comprende poner en contacto la célula inmunitaria con un vector viral que comprende uno o más ácidos nucleicos, y además en donde el vector viral se selecciona a partir del grupo que consiste de un vector retroviral, vectores virales sendai, vectores adenovirales, vectores de virus adeno-asociados, y vectores lentivirales; y/o

(c) cada uno de uno o más ácidos nucleicos capaces de regular negativamente la expresión comprende un sistema de edición de gen seleccionado a partir del grupo que consiste de:

(i) un sistema de endonucelasa asociado a CRISPR (Cas)(CRISPR-Cas) y un ARN de guía;

(ii) un sistema de edición de gen TALEN, un sistema de edición de gen de nucleasa dedo de zinc (ZFN), un sistema de edición de gen de meganucleasa, o un sistema de edición de gen mega-TALEN; y

(iii) un sistema de silenciamiento de gen seleccionado a

partir de ARN antisentido, ARN antigómero, ARNi, ARNsi, o ARNsh.

22. El método de la reivindicación 21, en donde:

(a) la endonucleasa Cas comprende Cas3, Cas4, Cas8a, Cas8b, Cas9, Cas10, Cas10d, Cas12a, Cas12b, Cas12d, Cas12e, Cas12f, Cas12g, Cas12h, Cas12i, Cas13, Cas14, CasX, Cse1, Csy1, Csn2, Cpf1, C2c1, Csm2, Cmr5, Fok1, *S. pyogenes* Cas9, *Staphylococcus aureus* Cas9, MAD7, o cualquier combinación de las mismas; y/o

(b) el sistema CRISPR-Cas comprende un vector pAd5/F35-CRISPR; y/o

(c) el ARN de guía comprende una secuencia guía que es complementaria con una secuencia dentro de uno o más loci de gen que codifica cada proteína inmune seleccionada a partir del grupo que consiste de CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 γ , B2M, CIITA, TAP1, TAP2, TAPBP, NLRC5, HLA-DM, RFX5, RFXANK, RFXAP, y cadena invariante (Cadena Ii); y/o

(d) el ARN de guía es complementario con una secuencia dentro de: (1) uno o más exones de CD3 δ , CD3 ϵ , o CD3 γ , o (2) exón 1 de CD3 δ , CD3 ϵ , o CD3 γ ; y/o

(e) la secuencia está dentro del locus del gen CD3 δ y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 53;

(f) la secuencia está dentro del locus del gen CD3 ϵ y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 52;

(g) la secuencia está dentro del locus del gen CD3 γ y el

ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 54;

(h) la secuencia está dentro del locus del gen B2M y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 55;

(i) la secuencia está dentro del locus del gen CIITA y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 61;

(j) la secuencia está dentro del locus del gen TAP1 y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 56;

(k) la secuencia está dentro del locus del gen TAP2 y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 57;

(l) la secuencia está dentro del locus del gen TAPBP y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, o una combinación de los mismos;

(m) la secuencia está dentro del locus del gen NRCL5 y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 60;

(n) la secuencia está dentro del locus del gen HLA-DM y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 62;

(o) la secuencia está dentro del locus del gen RFX5 y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico

codificada por la SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, o una combinación de los mismos;

(p) la secuencia está dentro del locus del gen RFXANK y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 65;

(q) la secuencia está dentro del locus del gen RFXAP y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 66 o

(r) la secuencia está dentro del locus del gen de Cadena Ii y el ARN de guía comprende una secuencia de ácido nucleico codificada por la SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, o una combinación de los mismos.

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17-22, en donde:

(a) la célula inmunitaria ejerce una respuesta inmune reducida en un sujeto cuando la célula inmunitaria se administra al sujeto, comparada con la respuesta inmune ejercida por una célula inmunitaria no modificada administrada al mismo sujeto; y/o

(b) la célula inmunitaria ejerce una respuesta inmune reducida en un sujeto cuando la célula inmunitaria se administra al sujeto, comparada con la respuesta inmune ejercida por una célula inmunitaria que comprende uno o más ácidos nucleicos capaces de regular negativamente la expresión del gen de TRAC, B2M, y CIITA; y/o

(c) la célula inmunitaria ejerce una respuesta inmune

reducida en un sujeto cuando la célula inmunitaria se administra al sujeto, en donde la respuesta inmune es una respuesta de la enfermedad de injerto contra hospedero (GvHD); y/o

(d) la célula inmunitaria ejerce una respuesta inmune reducida en un sujeto cuando la célula inmunitaria se administra al sujeto, en donde la respuesta inmune es una respuesta de la enfermedad de injerto contra hospedero (GvHD), y además en donde la respuesta de GvHD reducida es provocada contra una célula desemparejada HLA-I o contra una célula emparejada HLA-II; y/o

(e) la célula inmunitaria ejerce una respuesta inmune reducida en un sujeto cuando la célula inmunitaria se administra al sujeto, en donde la respuesta inmune es una respuesta de la enfermedad de injerto contra hospedero (GvHD), en donde la respuesta de GvHD es:

(i) reducida por aproximadamente 10% o más, aproximadamente 20% o más, aproximadamente 30% o más, aproximadamente 40% o más, aproximadamente 50% o más, aproximadamente 60% o más, aproximadamente 70% o más, aproximadamente 80% o más, aproximadamente 90% o más, o aproximadamente 95% o más; o

(ii) reducida por aproximadamente 1-veces o más, aproximadamente 2-veces o más, aproximadamente 3-veces o más, aproximadamente 4-veces o más, aproximadamente 5-veces o más, aproximadamente 6-veces o más, aproximadamente 7-veces o más,

aproximadamente 8-veces o más, aproximadamente 9-veces o más, aproximadamente 10-veces o más, aproximadamente 20-veces o más, aproximadamente 30-veces o más, aproximadamente 50-veces o más, aproximadamente 100-veces o más, aproximadamente 150-veces o más, o aproximadamente 200-veces o más; y/o

(f) la célula inmunitaria ejerce una respuesta inmune reducida en un sujeto cuando la célula inmunitaria se administra al sujeto, en donde la respuesta inmune es una respuesta de la enfermedad de injerto contra hospedero (GvHD), y además en donde la respuesta de GvHD reducida por la célula inmunitaria modificada es comparada con una célula inmunitaria equivalente sin la supresión y/o inserción en uno o más loci del gen, o una célula inmunitaria que comprende la supresión y/o inserción en TRAC, B2M, y CIITA.

24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17-23, en donde:

(a) el ácido nucleico exógeno codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), y en donde el CAR comprende un dominio de unión al antígeno, un dominio bisagra, un dominio de la transmembrana, un dominio de señalización coestimuladora, y un dominio de señalización intracelular; y/o

(b) el ácido nucleico exógeno codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), y en donde el CAR comprende un dominio de unión al antígeno, un dominio bisagra, un dominio de la transmembrana, un dominio de señalización coestimuladora, y un dominio de señalización intracelular, y además en donde

el dominio de unión al antígeno se dirige a un antígeno tumoral:

(i) asociado con una neoplasia maligna hematológica;

(ii) asociado con un tumor sólido; y/o

(iii) seleccionado a partir del grupo que consiste de ROR1, mesotelina, c-Met, PSMA, PSCA, receptor de Folato alfa, receptor de Folato beta, EGFR, EGFRvIII, GPC2, GPC2, Mucina 1(MUC1), antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAca-Ser/Thr)), TnMUC1, receptor alfa-4 de la familia GDNF (GFRa4), proteína de activación del fibroblasto (FAP), y subunidad alfa-2 del receptor de Interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); y/o

(c) el ácido nucleico exógeno codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), y en donde el CAR comprende un dominio de unión al antígeno, un dominio bisagra, un dominio de la transmembrana, un dominio de señalización coestimuladora, y un dominio de señalización intracelular, y además en donde el CAR comprende:

(i) un dominio de unión al antígeno PSMA, un dominio coestimulador CD2, y un dominio de señalización intracelular CD3 zeta;

(ii) un dominio de unión al antígeno de mesotelina, un dominio coestimulador 4-1BB, y un dominio de señalización CD3 zeta; o

(iii) un dominio de unión al antígeno TnMUC1, un dominio coestimulador CD2, y un dominio de señalización CD3 zeta; y/o

(d) el receptor de cambio comprende:

(i) un domino extracelular de una proteína de

señalización asociada con una señal negativa seleccionado a partir del grupo que consiste de CTLA4, PD-1, VSIG3, VSIG8, TGFβRII, BTLA, y TIM-3,

(ii) un dominio de la transmembrana, y

(iii) un dominio intracelular de una proteína de señalización asociada con una señal positiva seleccionado a partir del grupo que consiste de CD28, 4-1BB, IL12Rβ1, IL12Rβ2, CD2, ICOS, y CD27; y/o

(e) el receptor negativo dominante comprende:

(i) una variante truncada de una proteína de tipo silvestre asociada con una señal negativa,

(ii) una variante de una proteína de tipo silvestre asociada con una señal negativa que comprende un dominio extracelular, un dominio de la transmembrana, y que carece sustancialmente de un dominio de señalización intracelular; o

(iii) un dominio extracelular de una proteína de señalización asociada con una señal negativa, y un dominio de la transmembrana; y/o

(f) el receptor de cambio se selecciona a partir del grupo que consiste de PD-1-CD28, PD-1^{A132L}-CD28, PD-1-CD27, PD-1^{A132L}-CD27, PD-1-4-1BB, PD-1^{A132L}-4-1BB, PD-1-ICOS, PD-1^{A132L}-ICOS, PD-1-IL12Rβ1, PD-1^{A132L}-IL12Rβ1, PD-1-IL12Rβ2, PD-1^{A132L}-IL12Rβ2, VSIG3-CD28, VSIG8-CD28, VSIG3-CD27, VSIG8-CD27, VSIG3-4-1BB, VSIG8-4-1BB, VSIG3-ICOS, VSIG8-ICOS, VSIG3-IL12Rβ1, VSIG8-IL12Rβ1, VSIG3-IL12Rβ2, VSIG8-IL12Rβ2, TGFβRII-CD27, TGFβRII-CD28, TGFβRII-4-1BB, TGFβRII-ICOS, TGFβRII-IL12Rβ1, y TGFβRII-

IL12R β 2; y/o

(g) el receptor negativo dominante es el receptor negativo dominante PD1, VSIG3, VSIG8, o TGF β R; y/o

(h) el dominio de la transmembrana es:

(i) seleccionado a partir de un dominio de la transmembrana de una proteína seleccionada a partir del grupo que consiste de CTLA4, PD-1, BTLA, TGF β RII, BTLA, TIM-3, CD28, 4-1BB, IL12R β 1, IL12R β 2, CD2, ICOS, y CD27; o

(ii) seleccionado a partir de la transmembrana de la proteína asociada con una señal negativa o el dominio de la transmembrana de la proteína asociada con la señal negativa.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17-24:

(a) en donde expandir la célula inmunitaria modificada comprende cultivar la célula T con un factor seleccionado a partir del grupo que consiste de flt3-L, IL- 1, IL-3, IL-2, IL-7, IL-15, IL-18, IL-21, TGFbeta, IL-10, y ligando c-kit; y/o

(b) además que comprende introducir un polipéptido y/o un ácido nucleico que codifica a Klf4, Oct3/4 y Sox2 en la célula inmunitaria para inducir pluripotencia de la célula inmunitaria; y/o

(c) en donde la célula inmunitaria se obtiene a partir de una muestra de sangre, una muestra de sangre completa, una muestra de célula mononuclear de sangre periférica (PBMC), o una muestra de anféresis; y/o

(d) en donde la célula inmunitaria se obtiene una muestra de anféresis y además en donde la muestra de anféresis es una muestra criopreservada; y/o

(e) en donde la célula inmunitaria se obtiene a partir de una muestra de anféresis y además en donde la muestra de anféresis es una muestra fresca; y/o

(f) en donde la célula inmunitaria se obtiene a partir de un sujeto humano.

26. Una población de células inmunitarias modificadas obtenidas a partir del método de cualquiera de las reivindicaciones 17-25.

27. Una composición que comprende la célula inmunitaria modificada o célula T modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o la población de células inmunitarias modificadas de la reivindicación 26, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

28. Un método para tratar una enfermedad o condición asociada con inmunidad mejorada en un sujeto que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición de la reivindicación 27 a un sujeto en necesidad del mismo.

29. El método de la reivindicación 28, en donde:

(a) la condición es un cáncer; y/o

(b) la condición es un cáncer y además en donde el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de piel, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer

renal, cáncer de hígado, cáncer de cerebro, linfoma, leucemia, cáncer de pulmón, y cualquier combinación de los mismos; y/o

(c) la condición es un cáncer y el cáncer es un tumor sólido, o una neoplasia maligna hematológica.

30. Un método para tratar un cáncer, que comprende administrar a un sujeto las células inmunitarias modificadas o células T modificadas de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, la población de células inmunitarias modificadas de la reivindicación 26, o la composición de la reivindicación 27.

31. El método de la reivindicación 30, en donde el cáncer es un tumor sólido, o una neoplasia maligna hematológica.

32. Un método para estimular una respuesta inmune mediada por células T a una célula o tejido objetivo en un sujeto que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende la célula inmunitaria modificada o célula T modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, la población de células inmunitarias modificadas de la reivindicación 26, o la composición de la reivindicación 27.

33. Un kit que comprende las células inmunitarias modificadas de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, la población de células T modificadas de la reivindicación 26, o la composición de la reivindicación 27, que comprende opcionalmente una instrucción para uso.