REIVINDICACIONES

1. Un polinucleótido recombinante que codifica un receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprende dos cadenas CD3z, en dónde un fragmento vL de un anticuerpo está operativamente unido a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH del anticuerpo está operativamente unido a la otra de las dos cadenas CD3z en donde:

i. los fragmentos vL y vH están directamente unidos a la cadena CD3z; o

ii. los fragmentos vL y vH están operativamente unidos a las cadenas CD3z a través de un enlazador, donde el enlazador

tiene la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOs: 4007-4037; y en donde la cadena CD3z comprende un polipéptido que tiene la secuencia de SEQ ID NOs: 4064 o 4066; y

en donde el fragmento vH tiene una secuencia como se establece en cualquiera de los SEQ ID NOs: 4192 a 4264, 9662 a 9691, 11464 a 11466, y 14417 a 14446 y el fragmento vL que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de los SEQ ID NOs: 4118 a 4190, 9631 a 9660, 11460 a 11462 y 14386 a 14415; y

en donde cuando dos de dichas cadenas se coexpresan en la misma célula, los fragmentos vL y vH pueden unirse a su antígeno cognado y transmitir una señal de célula T y en donde el antígeno se selecciona del grupo que consiste en BCMA, CD19, CD22, CD20, Integrina B7, Her2, TSHR, PSMA, MSLN, EGFRviii, DLL3, Nectin4, Receptor de prolactina, Muc17, CD70, CDH19, CD16ORF54, VISTA, GPC3, PRLR, Muc5Ac, FCRH5, LYPD1, EMR2, gpNMB, RNF43, CD44v6, Robo4, CEA, Her3, FOLR1, CLDN6, MMP16, UPK1B, BMPR1B, Ly6E, STEAP2, CD79b, WISP1, SLC34A2, STEAP1, Liv1, Cripto, gpA33, ROR1, CLL1, FLT3, IL1RAP, Her2, CD133, IL13Ra2 y MPL.

2. El polinucleótido recombinante de la reivindicación 1 en donde las cadenas CD3z comprenden los dominios citosólico y transmembrana de una proteína CD3z.

3. El polinucleótido recombinante de la reivindicación 1, en donde una o ambas cadenas CD3z comprenden un dominio coestimulador.

4. El polinucleótido recombinante de la reivindicación 3, en donde el dominio coestimulador comprende el dominio citosólico de 4-1BB y/o CD28.

5. El polinucleótido recombinante de la reivindicación 1, que es coexpresado con un ácido nucleico que codifica un módulo accesorio que incluye uno o más de 41BBL, CD40L, HIV1-Vif, vFLIP K13, MC159, cFLIP-L/MRITα, cFLIP-p22, HTLV1 Tax, HTLV2 Tax, HTLV2 Tax-RS mutante, FKBPx2-K13, FKBPx2-HTLV2-Tax, FKBPx2-HTLV2-Tax-RS, IL6R-304-

vHH-Alb8-vHH, IL12f, PD1-4H1 scFV, PD1-5C4 scFV, PD1-4H1-Alb8-vHH, PD1-5C4-Alb8-vHH, CTLA4-Ipilimumab-scFv, CTLA4-Ipilimumab-Alb8-vHH, IL6-19A-scFV, IL6-19A-scFV-Alb8-vHH, sHVEM, sHVEM-Alb8-vHH, hTERT, Fx06, hNEMO-K277A, ARNhc dirigido a Brd4 y cualquier combinación de los mismos.

6. Un polipéptido o dímero polipeptídico de receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprende dos cadenas codificadas por el polinucleótido recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Uno o más vectores que comprenden el polinucleótido recombinante de la reivindicación 1, en donde el vector se selecciona del grupo que consiste en un cósmido, un plásmido, un vector de ARN, un vector lentivirus, un vector retroviral, un vector adenoviral, un vector viral adeno-asociado, un virus pox, un virus herpes y un vector transposón de la bella durmiente.

8. Una célula recombinante que comprende:

i. un polipéptido o dímero polipeptídico de la reivindicación 6; y/o
ii. un polinucleótido recombinante de la reivindicación 1; y/o
iii. uno o más vectores de la reivindicación 7.

9. Un polinucleótido recombinante que tiene las secuencias SEQ ID NO: 406, 413, 425, 3955, 3956, 3957, 3959, 3971, 3972, 11253, 11254, 11266 o 553 que codifica un receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprende dos cadenas CD3z, en donde un fragmento vL de un anticuerpo está operativamente unido a una de las dos cadenas CD3z y un fragmento vH del anticuerpo está operativamente unido a la otra de las dos cadenas CD3z en donde:

(a) los fragmentos vL y vH están directamente unidos a la cadena CD3z; o
(b) los fragmentos vL y vH están operativamente unidos a las cadenas CD3z a través de un enlazador, donde el enlazador tiene la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOs: 4007-4037; y en donde la cadena CD3z comprende un polipéptido que tiene la secuencia de SEQ ID NOs: 4064 o 4066.

10. El polinucleótido recombinante de la reivindicación 9 en donde las cadenas CD3z comprenden los dominios citosólico y transmembrana de una proteína CD3z.

11. El polinucleótido recombinante de la reivindicación 9, en donde una o ambas cadenas CD3z comprenden un dominio coestimulador.

12. El polinucleótido recombinante de la reivindicación 11, en donde el dominio coestimulador comprende el dominio citosólico de 4-1BB y/o CD28.

13. El polinucleótido recombinante de la reivindicación 9, que es coexpresado con un ácido nucleico que codifica un módulo accesorio que incluye uno o más de 41BBL, CD40L, HIV1-Vif, vFLIP K13, MC159, cFLIP-L/MRITα, cFLIP-p22, HTLV1 Tax, HTLV2 Tax, HTLV2 Tax-RS mutante, FKBPx2-K13, FKBPx2-HTLV2-Tax, FKBPx2-HTLV2-Tax-RS, IL6R-304-vHH-Alb8-vHH, IL12f, PD1-4H1 scFV, PD1-5C4 scFV, PD1-4H1-Alb8-vHH, PD1-5C4-Alb8-vHH, CTLA4-Ipilimumab-scFv, CTLA4-Ipilimumab-Alb8-vHH, IL6-19A-scFV, IL6-19A-scFV-Alb8-vHH, sHVEM, sHVEM-Alb8-vHH, hTERT, Fx06, hNEMO-K277A, ARNhc dirigido a Brd4 y cualquier combinación de los mismos.

14. Un polipéptido o dímero polipeptídico de receptor inmunitario sintético-CD3z (zSIR) que comprende dos cadenas codificadas por el polinucleótido recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13.

15. El polipéptido o dímero polipeptídico zSIR de la reivindicación 14, en el que los fragmentos vL y vH se unen a uno o más de los antígenos asociados a la enfermedad seleccionados de un grupo que consiste en: CD5, CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (también denominado subconjunto CD2 1, CRACC, SLAMF7, CD319 y 19A24); BAFF-R, molécula similar a lectina de tipo C-1 (CLL-1 o CLECL1); CD33; MPL; receptor del factor de crecimiento epidérmico variante III (EGFRviii); gangliósido G2 (GD2); gangliósido GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(l-4)bDGlcp(l-l)Cer); Miembro de la familia de receptores TNF Maduración de células B (BCMA); antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAcα-Ser/Thr)); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA); receptor huérfano 1 similar a la tirosina quinasa (ROR1); tirosina quinasa 3 similar a Fms (FLT3); glicoproteína 72 asociada a tumores (TAG72); CD38; CD44v6; epítopo CD43 glicosilado expresado en leucemias o linfomas agudos pero no en progenitores hematopoyéticos, epítopo CD43 glicosilado expresado en cánceres no hematopoyéticos, antígeno carcinoembrionario (CEA); molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); Subunidad alfa-2 del receptor de la interleucina 13 (IL-13Ra2 o CD213A2); Mesotelina; Receptor alfa de la interleucina 11 (IL-llRa); Antígeno de células madre prostáticas (PSCA); Proteasa Serina 21 (Testisina o PRSS21); Receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2); Antígeno Lewis(Y); CD24; Receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); Antígeno embrionario específico de estadio-4 (SSEA-4); CD20; Receptor de folato alfa; Receptor tirosina-proteína quinasa ERBB2 (Her2/neu); Mucina 1, asociada a la

superficie celular (MUC1); Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); Molécula de adhesión celular neural (NCAM); Prostasa; Fosfatasa ácida prostática (PAP); factor de elongación 2 mutado (ELF2M); efrina B2; proteína de activación de fibroblastos alfa (FAP); receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (receptor IGF-I), anhidrasa carbónica IX (CAlX); subunidad del proteasoma (prosoma, macropaína), tipo beta, 9 (LMP2); glicoproteína 100 (gpl00); proteína de fusión oncogénica formada por la región del clúster de puntos de ruptura (BCR) y el oncogén viral 1 de la leucemia murina de Abelson (Abl) (bcr-abl); tirosinasa; efrina receptor tipo A 2 (EphA2); fucosil GM1; molécula de adhesión sialil Lewis (sLe); gangliósido GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(l-4)bDGlcp(l-1)Cer); transglutaminasa 5 (TGS5); antígeno de alto peso molecular asociado al melanoma (HMWMAA); gangliósido o-acetil-GD2 (OAcGD2); marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); marcador endotelial tumoral 7-related (TEM7R); claudina 6 (CLDN6); receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSHR); receptor acoplado a proteína G clase C grupo 5, miembro D (GPRC5D); marco abierto de lectura 61 del cromosoma X (CXORF61); CD97; CD179a; quinasa del linfoma anaplásico (ALK); ácido polisialico; placenta-específico 1 (PLAC1); porción hexasacárida de la glicoceramida globoH (GloboH); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); uroplakina 2 (UPK2); receptor celular 1 del virus de la hepatitis A (HAVCR1); adrenoceptor beta 3 (ADRB3); pannexina 3 (PANX3); receptor 20 acoplado a proteína G (GPR20); complejo antígeno linfocitario 6, locus K 9 (LY6K); receptor olfativo 51E2 (OR51E2); proteína del marco de lectura alternativo de TCR gamma (TARP); proteína del tumor de Wilms (WT1); antígeno cáncer/testículo 1 (NY-ES0-1); antígeno cáncer/testículo 2 (LAGE-1a); antígeno 1 asociado a melanoma (MAGE-A1); gen ETS translocación-variante 6, localizado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); proteína espermática 17 (SPA17); Familia de antígenos X, miembro lA (XAGEl); receptor 2 de la superficie celular de unión a angiopoyetina (Tie 2); melanoma cáncer testículo antígeno-1 (MAD-CT-1); antígeno testicular de cáncer de melanoma-2 (MAD-CT-2); antígeno relacionado con Fos 1; proteína tumoral p53 (p53); mutante de p53; prostein; superviviente; telomerasa; antígeno tumoral de carcinoma de próstata-1 (PCT A-1 o Galectina 8), antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MARTI); mutante de sarcoma de rata (Ras); transcriptasa inversa de la telomerasa humana (hTERT); puntos de rotura de translocación del sarcoma; inhibidor de la apoptosis del melanoma (ML-IAP); ERG (proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) gen de fusión ETS); N-acetil glucosaminil-transferasa V (NA17); proteína de caja emparejada Pax-3 (PAX3); receptor de andrógenos; ciclina Bl; homólogo derivado de neuroblastoma de oncogén viral de mielocitomatosis aviar v-myc (MYCN); Miembro de la familia Ras Homolog C (RhoC); Proteína 2 relacionada con tirosinasa (TRP-2); Citocromo P450 lB 1 (CYPlB 1); Factor de unión a CCCTC (proteína de dedo de zinc) similar (BORIS o hermano del regulador de sitios impresos), antígeno de

carcinoma de células escamosas reconocido por células T 3 (SART3); proteína de caja emparejada Pax-5 (PAX5); proteína de unión a proacrosina sp32 (OY-TESl); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); proteína de anclaje de quinasa 4 (AKAP-4); sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2 (SSX2); receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE-1); ubicuo renal 1 (RUl); ubicua renal 2 (RU2); legumina; virus del papiloma humano E6 (VPH E6); virus del papiloma humano E7 (VPH E7); carboxilesterasa intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; receptor 1 similar a la inmunoglobulina asociada a leucocitos (LAIRl); Fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); Receptor de inmunoglobulina similar a leucocitos subfamilia A miembro 2 (LILRA2); Molécula CD300 similar a miembro de la familia f (CD300LF); Dominio de lectina tipo C familia 12 miembro A (CLEC12A); Antígeno de células estromales de médula ósea 2 (BST2); Receptor de hormona similar a mucina 2 que contiene un módulo similar a EGF (EMR2); antígeno linfocitario 75 (LY75); Glypican-3 (GPC3); Fc receptor-like 5 (FCRL5); e polipéptido de inmunoglobulina lambda 1 (IGLLl), MPL, Biotina, Etiqueta epítopo c-MYC, CD34, LAMP1 TROP2, GFRalpha4, CDH17, CDH6, NYBR1, CDH19, CD200R, Slea (CA19. 9; antígeno de Sialil Lewis) Fucosyl-GM1, PTK7, gpNMB, CDH1-CD324, DLL3, CD276/B7H3, IL11Ra, IL13Ra2, CD179b-IGLl1, ALK TCRgamma-delta, NKG2D, CD32 (FCGR2A), CSPG4-HMW-MAA, Tim1-/HVCR1, CSF2RA (GM-CSFR-alfa), TGFbetaR2, VEGFR2/KDR, Lews Ag, cadena TCR-beta1, cadena TCR-beta2, cadena TCR-gamma, cadena TCR-delta, FITC, receptor de la hormona luteinizante (LHR), receptor de la hormona foliculoestimulante (FSHR), receptor de la hormona gonadotropina coriónica (CGHR), CCR4, SLAMF6, SLAMF4, glicoproteína de la envoltura del VIH1, HTLV1-Tax, CMV pp65, EBV-EBNA3c, hemaglutinina (HA) de la gripe A, GAD, PDL1, guanilil ciclasa C (GCC), proteína KSHV-K8. 1, proteína KSHV-gH, autoanticuerpo contra desmogleína 3 (Dsg3), autoanticuerpo contra desmogleína 1 (Dsg1), HLA, HLA-A, HLA-A2, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-G, IGE, CD99, RAS G12V, factor tisular 1 (TF1), AFP, GPRC5D, claudina18. 2 (CLD18A2 O CLDN18A.2), glicoproteína P, STEAP1, LIV1, NECTIN-4, CRIPTO, MPL, GPA33, BST1/CD157, canal de cloruro de baja conductancia, integrina B7, Muc17, C16ORF54, VISTA, Muc5Ac, FCRH5, CLDN6, MMP16, UPK1B, BMPR1B, Ly6E, WISP1 y SLC34A2.

16. El polipéptido o dímero polipeptídico de la reivindicación 15, en donde dichos fragmentos vL y vH comprenden un vH que tiene una secuencia como se establece en cualquiera de los SEQ ID NOs: 229; 230; 231; 232; 233; 235; 238; 261; 262; 301; 8038; 8039; 8040; 8041; 8042; 8043; 8044; 8045; 8055; 12684; 12685; 12687; 12693; 12700; 12701; and 12702 y un vL que comprende una secuencia como se establece en cualquiera de los SEQ ID NOs: 155; 156; 157; 158; 159; 161; 164; 187; 188; 227; 8007; 8008; 8009;

8010; 8011; 8012; 8013; 8014; 8024; 12653; 12654; 12656; 12662; 12669; 12670; and 12671.

17. Uno o más vectores que comprenden el polinucleótido recombinante de la reivindicación 9, en donde el vector se selecciona del grupo que consiste en un cósmido, un plásmido, un vector de ARN, un vector lentivirus, un vector retroviral, un vector adenoviral, un vector viral adeno-asociado, un virus pox, un virus herpes y un vector transposón de la bella durmiente.

18. Una célula recombinante que comprende:

i. un polipéptido o dímero polipeptídico de la reivindicación 14; y/o
ii. un polinucleótido recombinante de la reivindicación 9; y/o
iii. uno o más vectores de la reivindicación 17.