

REIVINDICACIONES

1. Un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende: un dominio extracelular que comprende un anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este que se une a uno o más epítopos de un polipéptido MUC16 humano; un dominio transmembrana, uno o más dominios de señalización coestimuladora intracelular y un dominio de señalización primario.
5
2. El CAR de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este se une a un fragmento proximal de membrana de MUC16 que permanece en la superficie celular después de la escisión proteolítica de un polipéptido MUC16 de longitud completa.
- 10 3. El CAR de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el fragmento de MUC16 que permanece en la superficie celular después de la escisión proteolítica comprende la SEQ ID NO: 151.
4. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el polipéptido MUC16 de longitud completa comprende 16 dominios de esperma de erizo de mar, enteroquinasa
15 y agrina (SEA), numerados 1-16 desde el N-terminal al C-terminal, y en donde el fragmento de MUC16 comprende los dominios SEA 12-16.
5. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno que se une al polipéptido MUC16 humano se selecciona del grupo que consiste en: Fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂, un dímero Fab
20 biespecífico (Fab₂), un trímero Fab triespecífico (Fab₃), un Fv, una proteína Fv de cadena única ("scFv"), un bis-scFv, (scFv)₂, un Camel Ig, un VHH, Ig NAR, un minicuerpo, un diacuerpo, un triacuerpo, un tetracuerpo, una proteína Fv estabilizada con disulfuro ("dsFv"), y un anticuerpo de dominio único (sdAb, Nanocuerpo) o fragmento de este.
6. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el anticuerpo

anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este que se une al polipéptido MUC16 humano es un scFv.

7. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende las regiones CDRL1, CDRL2 y CDRL3 dentro de una secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable como se establece en la SEQ ID NO: 7.
8. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende las regiones CDRL1, CDRL2 y CDRL3 dentro de una secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 47, 59, 71, 83, 95, 107, 119, 133 o 145.
9. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende las regiones CDRH1, CDRH2 y CDRH3 dentro de una secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable como se establece en la SEQ ID NO: 8.
10. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende las regiones CDRH1, CDRH2 y CDRH3 dentro de una secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 134 o 146.
11. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende una o más CDR como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-3.
12. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende una o más CDR como se establece en cualquiera de (a) SEQ ID NO: 41-43, (b) SEQ ID NO: 53-55, (c) SEQ ID NO: 65-67,

(d) SEQ ID NO: 77-79, (e) SEQ ID NO: 89-91, (f) SEQ ID NO: 101-103, (g) SEQ ID NO: 113-115, (h) SEQ ID NO: 127-129 o (i) SEQ ID NO: 139-141.

13. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende una o más CDR como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 4-6.

14. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende una o más CDR como se establece en cualquiera de (a) SEQ ID NO: 44-46, (b) SEQ ID NO: 56-58, (c) SEQ ID NO: 68-70, (d) SEQ ID NO: 80-82, (e) SEQ ID NO: 92-94, (f) SEQ ID NO: 104-106, (g) SEQ ID NO: 116-118, (h) SEQ ID NO: 130-132 o (i) SEQ ID NO: 142-144.

15. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad con o comprende la SEQ ID NO: 7.

16. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad o comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 47, 59, 71, 83, 95, 107, 119, 133 o 145.

17. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad o comprende la SEQ ID NO: 8.

18. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el anticuerpo

anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad o comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 134 o 146.

- 5 19. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el dominio transmembrana es de un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en: cadena alfa, beta o zeta del receptor de células T, CD3 ϵ , CD3 ζ , CD4, CD5, CD8 α , CD9, CD 16, CD22, CD27, CD28, CD33, CD37, CD45, CD64, CD80, CD86, CD 134, CD137, CD152, CD 154, y PD1.
- 10 20. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el dominio transmembrana es de un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en: CD8 α , CD4, CD45, PD1 y CD154.
21. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el dominio transmembrana es de CD8 α .
- 15 22. El CAR de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el dominio transmembrana comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 154.
- 20 23. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el uno o más dominios de señalización coestimuladores son de una molécula coestimuladora seleccionada del grupo que consiste en: CARD11, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CD54 (ICAM), CD83, CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD152 (CTLA4), CD223 (LAG3), CD270 (HVEM), CD273 (PD-L2), CD274 (PD-L1), CD278 (ICOS), DAP10, LAT, NKD2C SLP76, TRIM, y ZAP70.
24. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el uno o más dominios de señalización coestimuladores son de una molécula coestimuladora seleccionada del grupo que consiste en: CD28, CD134 y CD137 (4-1BB).

25. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el uno o más dominios de señalización coestimuladores es de CD137 (4-1BB).
26. El CAR de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el dominio de señalización coestimuladora comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 155.
- 5 27. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde el dominio de señalización principal es de CD3 ζ .
28. El CAR de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el dominio de señalización principal comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 156.
29. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, que comprende además
10 un polipéptido de región de bisagra.
30. El CAR de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el polipéptido de región de bisagra comprende una región de bisagra de CD8 α .
31. El CAR de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el polipéptido de región de bisagra comprende la secuencia de SEQ ID NO: 153.
- 15 32. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, que comprende además un polipéptido señal.
33. El CAR de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el polipéptido señal comprende un polipéptido señal de cadena pesada de IgG1, un polipéptido señal del receptor 2 del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSFR2), un polipéptido señal de Igk o
20 un polipéptido señal de CD8 α .
34. El CAR de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el polipéptido señal comprende un polipéptido señal de CD8 α .
35. El CAR de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el polipéptido señal comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 152.

36. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, que comprende además un enlazador polipeptídico entre los dominios de cadena pesada variable y de cadena ligera variable.
37. El CAR de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el enlazador polipeptídico entre los dominios de cadena pesada variable y de cadena ligera variable comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 14-25.
38. El CAR de acuerdo con la reivindicación 37, en donde el enlazador polipeptídico entre los dominios de cadena pesada variable y de cadena ligera variable comprende un enlazador de aminoácidos 3xG4S como se establece en la SEQ ID NO: 24.
39. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, que comprende además un enlazador polipeptídico entre el dominio transmembrana y uno o más dominios de señalización coestimuladora intracelular.
40. El CAR de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el enlazador polipeptídico entre el dominio transmembrana y uno o más dominios de señalización coestimuladora intracelular comprende la secuencia de LYC.
41. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende las regiones CDRL1, CDRL2 y CDRL3 dentro de una secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable como se establece en las SEQ ID NO: 7 y las regiones CDRH1, CDRH2 y CDRH3 dentro de una secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable como se establece en la SEQ ID NO: 8; el dominio transmembrana es de un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en: CD8 α , CD4, CD45, PD1 y CD154; el uno o más dominios de señalización coestimuladores son de una molécula coestimuladora seleccionada del grupo que consiste en: CD28, CD134 y CD137 (4-1BB); y el dominio de señalización principal es de CD3 ζ .

42. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde el anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno de este comprende las regiones CDRL1, CDRL2 y CDRL3 dentro de una secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable como se establece en la SEQ ID NO: 7 y las regiones CDRH1, CDRH2 y CDRH3 dentro de una secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable como se establece en la SEQ ID NO: 8; el dominio transmembrana es de CD8 α ; el uno o más dominios de señalización coestimulantes es de CD137 (4-1BB); y el dominio de señalización principal es de CD3 ζ .
43. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con, o que comprende la SEQ ID NO: 9 o la SEQ ID NO: 11.
44. El CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad o que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 49, 50, 51, 52, 61, 62, 63, 64, 73, 74, 75, 76, 85, 86, 87, 88, 97, 98, 99, 100, 109, 110, 111, 112, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 135, 136, 137, 138, 147, 148, 149 o 150.
45. Un CAR que compite por unirse a uno o más epítomos de un polipéptido MUC16 humano con el CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44.
46. Un polinucleótido que codifica el CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45.
47. Un polinucleótido que codifica un CAR, en donde la secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con, o comprende la SEQ ID NO: 10 o la SEQ ID NO: 12.
48. Un polinucleótido que codifica un CAR, en donde la secuencia de polinucleótidos codifica un polipéptido que tiene al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %

de identidad con, o que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 9, 11, 49, 50, 51, 52, 61, 62, 63, 64, 73, 74, 75, 76, 85, 86, 87, 88, 97, 98, 99, 100, 109, 110, 111, 112, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 135, 136, 137, 138, 147, 148, 149 o 150.

49. Un vector que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 46-48.

50. El vector de acuerdo con la reivindicación 49, en donde el vector es un vector de expresión.

51. El vector de acuerdo con la reivindicación 49, en donde el vector es un vector episomal.

52. El vector de acuerdo con la reivindicación 49, en donde el vector es un vector viral.

53. El vector de acuerdo con la reivindicación 49, en donde el vector es un vector retroviral.

10 54. El vector de acuerdo con la reivindicación 49, en donde el vector es un vector lentiviral.

55. El vector de acuerdo con la reivindicación 49, en donde el vector es un vector viral adenoasociado.

56. El vector de acuerdo con la reivindicación 54, en donde el vector lentiviral se selecciona del grupo que consiste en: virus 1 de la inmunodeficiencia humana (HIV-1); virus 2 de la 15 inmunodeficiencia humana (HIV-2), virus de la visna-maedi (VMV); virus de la artritis caprina-encefalitis (CAEV); virus de la anemia infecciosa equina (EIAV); virus de la inmunodeficiencia felina (FIV); virus de la inmunodeficiencia bovina (BIV); y virus de la inmunodeficiencia simona (SIV).

57. El vector de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 49 a 56, que comprende una 20 LTR retroviral izquierda (5'), una señal de empaquetamiento de Psi (Ψ), una aleta de ADN/trayecto de polipurina central (cPPT/FLAP), un elemento de exportación retroviral; un promotor unido operativamente al polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 26 o la reivindicación 27; y una LTR retroviral derecha (3').

58. El vector de acuerdo con la reivindicación 57, que comprende además una secuencia de

poliadenilación heteróloga.

59. El vector de acuerdo con cualquiera de acuerdo con la reivindicación 58, en donde el promotor de la LTR 5' se reemplaza con un promotor heterólogo.

60. El vector de acuerdo con la reivindicación 59, en donde el promotor heterólogo es un
5 promotor de citomegalovirus (CMV), un promotor de virus del sarcoma Roso (RSV) o un promotor de virus simio 40 (SV40).

61. El vector de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 57 a 60, en donde la LTR 5' o la LTR 3' es una LTR de lentivirus.

62. El vector de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 57 a 61, en donde la LTR 3'
10 comprende una o más modificaciones.

63. El vector de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 57-62, en donde la LTR 3' comprende una o más deleciones.

64. El vector de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 57 a 63, en donde la LTR 3' es una LTR autoinactivable (SIN).

15 65. El vector de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 57 a 64, en donde el promotor unido operativamente al polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47-48 se selecciona del grupo que consiste en: un promotor génico temprano inmediato (CMV) de citomegalovirus, un promotor alfa del factor de alargamiento 1 (EF1- α), un promotor de fosfoglicerato cinasa-1 (PGK), un promotor de ubiquitina-C (UBQ-C), un potenciador de
20 citomegalovirus/promotor de beta-actina de pollo (CAG), potenciador del poliovirus/promotor de la timidina cinasa simple de las hierbas (MC1), un promotor de beta actina (β -ACT), un promotor del virus simio 40 (SV40), y un potenciador del virus del sarcoma mieloproliferativo, región de control negativo eliminada, promotor sustituido por sitio de unión al cebador (MND) d1587rev.

66. El vector de acuerdo con la reivindicación 65, en donde el promotor unido operativamente

al polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 46-48 es un promotor de MND.

67. Una célula que comprende el vector de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 49 a 66.

68. Una célula que comprende el CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45.

69. La célula de acuerdo con la reivindicación 67 o 68, en donde la célula es una célula efectora inmunitaria.

70. La célula de acuerdo con la reivindicación 69, en donde la célula efectora inmunitaria es un linfocito T citotóxico (CTL), un linfocito infiltrante de tumor (TIL) o un linfocito T asistente.

71. La célula de acuerdo con la reivindicación 67 o 68, en donde la célula es una célula T.

72. La célula de acuerdo con la reivindicación 67 o 68, en donde la célula es una célula T $\alpha\beta$, una célula T $\gamma\delta$, una célula asesina natural (NK) o una célula T asesina natural (NKT).

73. Una composición que comprende la célula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 67 a 72.

74. Una composición farmacéutica que comprende la célula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 67 a 72 y un excipiente fisiológicamente aceptable.

75. Un método para generar una célula efectora inmunitaria que comprende un CAR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45 que comprende introducir en una célula efectora inmunitaria el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 46-48, o el vector de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 49-66.

76. Un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de la composición de acuerdo con la reivindicación 73 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 74.

77. El método de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el cáncer es un cáncer sólido,

opcionalmente en donde el cáncer sólido expresa MUC16.

78. El método de acuerdo con la reivindicación 77, en donde el cáncer sólido se selecciona del grupo que consiste en sarcoma, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de tiroides, cáncer testicular, cáncer renal, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cervical, mesotelioma, 5 cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer bucal, colangiocarcinoma, cáncer de mama, y cáncer de vejiga.
79. El método de acuerdo con la reivindicación 77, en donde el cáncer sólido se selecciona 10 del grupo que consiste en cáncer de ovario, endometrio, cáncer de cuello uterino, mesotelioma, CPNM y SCLC.
80. El método de acuerdo con la reivindicación 77, en donde el cáncer sólido es cáncer de ovario.
81. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 80, en donde la 15 composición se administra en combinación con un agente terapéutico adicional.
82. Un método para tratar un cáncer en un sujeto que ha recibido o recibe un agente terapéutico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de acuerdo con la reivindicación 73 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 74.
- 20 83. El método de acuerdo con la reivindicación 81 u 82, en donde la composición y el agente terapéutico se administran secuencial o simultáneamente.
84. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 83, en donde el agente terapéutico es un inhibidor del punto de control inmunitario, virus oncolítico o anticuerpo coestimulador.

85. El método de acuerdo con la reivindicación 84, en donde el inhibidor del punto de control inmunitario se une a una proteína del punto de control o ligando correspondiente seleccionado del grupo que consiste en: proteína 1 de muerte celular programada (PD-1; PDCD1), proteína del gen 3 de activación linfocitaria (LAG-3), Dominio de inmunoglobulina de células T y proteína 3 del dominio de mucina (TIM-3), antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), atenuador de linfocitos T de banda (BTLA), receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR), Dominio de motivo inhibidor basado en tirosina (TIGIT) de inmunoglobulina de células T e inmunorreceptor Supresor de la activación de células T Ig en el dominio V (VISTA), receptor similar a la inmunoglobulina (KIR) de células asesinas, ICOS, ICOSL, OX40, B7-H3, B7-H4, CD47, 4-1BB, CD27, y CD70.
86. El método de acuerdo con la reivindicación 84 u 85, en donde el inhibidor del punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1 o un inhibidor de PD-L1.
87. El método de acuerdo con la reivindicación 86, en donde el inhibidor de PD-1 o el inhibidor de PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 o fragmento de unión a antígeno de este.
88. El método de acuerdo con la reivindicación 87, en donde el inhibidor de PD-1 se selecciona del grupo que consiste en: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab y cemiplimab.
89. El método de acuerdo con la reivindicación 84, en donde el anticuerpo coestimulador es un anticuerpo biespecífico.
90. El método de acuerdo con la reivindicación 89, en donde el anticuerpo biespecífico se une a un antígeno asociado a un tumor (TAA) y CD3.
91. El método de acuerdo con la reivindicación 89, en donde el anticuerpo biespecífico se une a un TAA y CD28.
92. El método de acuerdo con la reivindicación 90 o la reivindicación 91, en donde el TAA se selecciona del grupo que consiste en AFP, ALK, proteínas BAGE, β -catenina, bcr-abl, BRCA1,

BORIS, CA9, anhidrasa carbonosa IX, caspase-8, CCR5, CD40, CDK4, CEA, CTLA4, cyclin-B1, CYP1B1, ErbB3, ErbB4, ETV6-AML, Fra-1, FOLR1, Proteínas GAGE (p. ej., GAGE-1, -2), GD2, GloboH, glipicano-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERC, LMP2, MART-1, ML-IAP, Muc1, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16, MUM1, NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, OX40, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PRLR, Proteínas RAGE, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, Steap-1, Steap-2, survivin, TGF- β , TMPRSS2, Tn, TRP-1, TRP-2, tirosinasa, uroplaca-3, receptor de folato alfa (FR α), integrina α v β 6, Antígeno de maduración de células B (BCMA), B7-H3 (CD276), B7-H6, anhidrasa carbonosa IX (CAIX), CCR1, CD16, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD70, CD79a, CD79b, CD123, CD133, CD135 (también conocido como tirosina cinasa similar a fmc 3; FLT3), CD138, CD171, antígeno carcinoembrionario (CEA), Claudin-6 (CLDN6), Molécula similar a la lectina tipo C 1 (CLL-1), Subconjunto 1 de CD2 (CS-1), sulfato de condroitina proteoglicano 4 (CSPG4), antígeno 1 asociado al linfoma de células T cutáneas (CTAGE1), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), variante III del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRvIII), glicoproteína epitelial 2 (EGP2), glicoproteína epitelial 40 (EGP40), molécula de adhesión celular epitelial (EPCAM), receptor 2 de efrina tipo A (EPHA2), proteína de activación de fibroblastos (FAP), Receptor de Fc tipo 5 (FCRL5), receptor de acetilcolinesterasa fetal (AChR), ganglida G2 (GD2), G3 del ganglioide (GD3), Glypican-3 (GPC3), Familia de EGFR, incluido ErbB2 (HER2), IL-11R α , IL-13R α 2, Kappa, cáncer/antígeno 2 del testículo (LAGE-1A), Lambda, Lewis-Y (Ley), Molécula de adhesión celular L1 (L1-CAM), miembro 2 de la subfamilia B del receptor similar a la inmunoglobulina leucocitaria (LILRB2); gen del antígeno del melanoma (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A6, MAGEA10, antígeno de melanoma reconocido por las células T 1 (MelanA o MART1), Mesotelina (MSLN), molécula de adhesión celular neuronal (NCAM), cáncer/antígeno 1 del testículo (NY-ESO-1), ácido polisálico; Específico para placenta

1 (PLAC1), antígeno expresado preferentemente en melanoma (PRAME), antígeno de células madre prostáticas (PSCA), antígeno de membrana específico de próstata (PSMA), receptor receptor similar a tirosina cinasa receptor huérfano 1 (ROR1), sarcoma sinovial, X punto de interrupción 2 (SSX2), glicoproteína 72 asociada a tumor (TAG72), Inmunoglobulina de linfocitos T y dominio mucínico que contiene 3 (TIM-3), marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248), relacionado con el marcador endotelial tumoral 7 (TEM7R), trofoblastos glicoproteína (TPBG), Ligandos NKG2D, receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2), y tumor de Wilms 1 (WT-1).

93. El método de acuerdo con la reivindicación 90 o la reivindicación 91, en donde el TAA es MSLN.

94. El método de acuerdo con la reivindicación 90 o la reivindicación 91, en donde el TAA es un receptor de folato alfa (FR α).

95. El método de acuerdo con la reivindicación 90 o la reivindicación 91, en donde el TAA es MUC16.

96. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 81-83, en donde el agente terapéutico es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

97. El método de acuerdo con la reivindicación 96, en donde el inhibidor de VEGF es bevacizumab.

98. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 81-83, en donde el agente terapéutico es una citocina.

99. El método de acuerdo con la reivindicación 98, en donde la citocina es IL-2 o IL-2 enmascarada.

100. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 81-83, en donde el agente terapéutico es un virus oncolítico.

101. El método de acuerdo con la reivindicación 100, en donde el virus oncolítico seleccionado del grupo que consiste en VSV (Voyager V1), HSV, adenovirus, virus de la maraba, virus del sarampión, NDV, picornavirus, reovirus o virus de la vaccinia.

102. El método de acuerdo con la reivindicación 100, en donde el virus oncolítico es Voyager

5 V1.

10

15

20