

Reivindicaciones

Lo que se reivindica es:

1. Una célula no natural, que comprende:
 - 5 (a) un componente de señalización que comprende (i) un primer dominio de multimerización que comprende un polipéptido FRB o variante de este o un polipéptido FKBP o variante de este, (ii) un primer enlazador polipeptídico, y (iii) un polipéptido CD3ε o variante de este; y
 - (b) un componente de direccionamiento que comprende (i) un scFv anti-CLL1 o un
10 anticuerpo de dominio único (sdAb), (ii) un scFv anti-CD33 o un anticuerpo de dominio único (sdAb), (iii) un segundo enlazador polipeptídico, (iv) un segundo dominio de multimerización que comprende un polipéptido FRB o variante de este o un polipéptido FKBP o variante de este, (v) un polipéptido bisagra CD4, (vi) un polipéptido transmembrana CD4, y (vii) un polipéptido intracelular CD4 truncado.
- 15 2. La célula no natural de la reivindicación 1, en donde el componente de direccionamiento no comprende un dominio intracelular funcional o dominio coestimulador que tenga capacidades de señalización.
3. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido bisagra CD4 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos
20 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 41.
4. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido bisagra CD4 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 41.

5. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido CD3ε comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 32.
- 5 6. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido CD3ε comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32.
7. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido CD3ε comprende porciones tanto extracelulares como intracelulares.
8. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los
10 polipéptidos FRB y FKBP se localizan extracelularmente cuando se expresan los componentes de señalización y direccionamiento.
9. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el primer y el segundo dominios de multimerización son diferentes.
10. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el primer
15 dominio de multimerización comprende un polipéptido FRB o variante de este, y el segundo dominio de multimerización comprende un polipéptido FKBP12 o variante de este.
11. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el primer dominio de multimerización comprende un polipéptido FKBP12 o variante de este, y el segundo dominio de multimerización comprende un polipéptido FRB o variante de este.
- 20 12. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido FRB es una variante de FRB T2098L.
13. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido FRB comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad, o que comprende una secuencia expuesta como la
25 SEQ ID NO: 1.

14. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido FRB comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad, o que comprende una secuencia expuesta como la SEQ ID NO: 2.
- 5 15. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido FKBP12 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad, o que comprende una secuencia expuesta como la SEQ ID NO: 3.
- 10 16. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido FKBP12 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad, o que comprende una secuencia expuesta como la SEQ ID NO: 4.
- 15 17. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los dominios de multimerización del componente de señalización y el componente de direccionamiento se asocian con un factor de formación de puentes.
- 20 18. La célula no natural de la reivindicación 17, en donde el factor de formación de puentes se selecciona del grupo que consiste en: rapamicina o un rapálogo de esta, giberelina o un derivado de esta, ácido abscísico (ABA) o un derivado de este, metotrexato o un derivado de este, ciclosporina A o un derivado de esta, FK506/ciclosporina A o un derivado de esta, ligando sintético de trimetoprima (Tnp) para la proteína de unión a FK506 (FKBP) (SLF) o un derivado de este, en donde el factor de formación de puentes promueve la formación de un complejo polipeptídico, con el factor de formación de puentes asociado con y dispuesto entre los dominios de multimerización de los componentes de señalización y direccionamiento.

19. La célula no natural de la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en donde el factor de formación de puentes es AP1903, AP20187, AP21967 (también conocido como C16-(S)-7-metilindolrapamicina), everolimus, novolimus, pimecrolimus, ridaforolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus, umirolimus, zotarolimus, o BPC015.
- 5 20. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el primer enlazador polipeptídico es un enlazador de 2 a 40 aminoácidos de longitud.
21. La célula no natural de la reivindicación 20, en donde el primer enlazador polipeptídico se selecciona del grupo que consiste en: GG, GS, SG, SS, GSS, SSG, GSG, SGS, SGG, G4S, 2xG4S, 3xG4S, 4xG4S, 5xG4S, y cualquier combinación de estos.
- 10 22. La célula no natural de la reivindicación 21, en donde el primer enlazador polipeptídico es un enlazador 3xG4S.
23. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el segundo enlazador polipeptídico es un enlazador de 2 a 40 aminoácidos de longitud.
24. La célula no natural de la reivindicación 23, en donde el segundo enlazador polipeptídico se selecciona del grupo que consiste en: GG, GS, SG, SS, GSS, SSG, GSG, SGS, SGG, G4S, 15 2x G4S, 3xG4s, 4xG4S, y cualquier combinación de estos.
25. La célula no natural de la reivindicación 24, en donde el segundo enlazador polipeptídico es un enlazador G4S.
26. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el scFv o 20 sdAb anti-CLL1 y el scFv o sdAb anti-CD33 se separan por un tercer enlazador polipeptídico.
27. La célula no natural de la reivindicación 26, en donde el tercer enlazador polipeptídico es un enlazador de 2 a 40 aminoácidos de longitud.

28. La célula no natural de la reivindicación 27, en donde el tercer enlazador polipeptídico se selecciona del grupo que consiste en: GG, GS, SG, SS, GSS, SSG, GSG, SGS, SGG, G4S, 2x G4S, 3xG4s, 4xG4S, y cualquier combinación de estos.
29. La célula no natural de la reivindicación 28, en donde el tercer enlazador polipeptídico es un
5 enlazador G4S.
30. La célula no natural de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dominio transmembrana CD4 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 45.
31. La célula no natural de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido
10 transmembrana CD4 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 45.
32. La célula no natural de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polipéptido CD4 intracelular truncado comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 48.
- 15 33. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde el polipéptido CD4 intracelular truncado comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 49.
34. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los anticuerpos anti-CLL1 y anti-CD33 son cada uno un sdAb.
- 20 35. La célula no natural de la reivindicación 34, en donde el sdAb es un VHH de camélido, nanocuerpo, o anticuerpo solo de cadena pesada (HcAb).
36. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sdAb es un VHH de camélido.
37. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el scFv o
25 sdAb es humano o humanizado.

38. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el scFv o sdAb anti-CLL1 comprende secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2, y CDR3 como se expone en las SEQ ID NO: 92, 93, y 94, respectivamente.
39. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el scFv o
5 sdAb anti-CLL1 comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 75.
40. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el scFv o sdAb anti-CLL1 comprende una secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 75.
41. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el scFv o
10 sdAb anti-CD33 comprende secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2, y CDR3 como se expone en las SEQ ID NO: 89, 90, y 91, respectivamente.
42. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el scFv o sdAb anti-CD33 comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 72.
- 15 43. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el scFv o sdAb anti-CD33 comprende una secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 72.
44. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de señalización comprende además una secuencia señal.
45. La célula no natural de la reivindicación 44, en donde la secuencia señal es una secuencia
20 señal de CD8.
46. La célula no natural de la reivindicación 45, en donde la secuencia señal de CD8 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 96.
47. La célula no natural de la reivindicación 46, en donde la secuencia señal de CD8 comprende
25 una secuencia de aminoácidos que se expone en la SEQ ID NO: 96.

48. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de direccionamiento comprende además una secuencia señal.
49. La célula no natural de la reivindicación 48, en donde la secuencia señal es una secuencia señal de IgK.
- 5 50. La célula no natural de la reivindicación 49, en donde la secuencia señal de IgK comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 95.
51. La célula no natural de la reivindicación 50, en donde la secuencia señal de IgK comprende una secuencia de aminoácidos que se expone en la SEQ ID NO: 95.
- 10 52. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de señalización comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 111.
53. La célula no natural de la reivindicación 52, en donde el componente de señalización comprende una secuencia que se expone en la SEQ ID NO: 111.
- 15 54. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de direccionamiento comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con una secuencia expuesta como SEQ ID NO: 122.
- 20 55. La célula no natural de la reivindicación 54, en donde el componente de direccionamiento comprende una secuencia que se expone en la SEQ ID NO: 122.
56. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un polipéptido de fusión que comprende el componente de direccionamiento y el componente de señalización.

57. La célula no natural de la reivindicación 56, en donde el polipéptido de fusión comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 151.
58. La célula no natural de la reivindicación 57, en donde el polipéptido de fusión comprende una secuencia que se expone como SEQ ID NO: 151.
59. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula comprende una primera molécula de ácido nucleico que codifica el componente de señalización.
60. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula comprende una segunda molécula de ácido nucleico que codifica el componente de direccionamiento.
61. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula comprende una molécula de ácido nucleico que codifica tanto el componente de señalización como el componente de direccionamiento.
62. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula expresa además un factor coestimulador exógeno, un factor inmunomodulador, un agonista para un factor coestimulador, un antagonista para un factor inmunosupresor, un acoplador de células inmunitarias, un receptor de flip, o cualquier combinación de estos.
63. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula expresa además un receptor o correceptor de linfocitos exógeno.
64. La célula no natural de la reivindicación 63, en donde el receptor o correceptor de linfocitos exógeno se selecciona del grupo que consiste en: TCR alfa (TCR α), TCR beta (TCR β), TCR gamma (TCR γ), TCR delta (TCR δ), CD4, CD8, prerreceptor de células T α (pT α), receptor Fc alfa (FcR α), receptor Fc beta (FcR β), receptor Fc gamma (FcR γ), miembro D del grupo 2 de células asesinas naturales (NKG2D), CD79A, CD79B, y cualquier combinación de estos.

65. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula expresa además un TCR exógeno.

66. La célula no natural de la reivindicación 65, en donde el TCR exógeno se une a un antígeno diana seleccionado del grupo que consiste en: α -fetoproteína (AFP), miembros de la familia

5 de antígenos de melanoma B (BAGE), hermano del regulador de sitios impresos (BORIS), antígenos cancerosos-testiculares, antígeno canceroso-testicular 83 (CT-83), anhidrasa carbónica IX (CA1X), antígeno carcinoembrionario (CEA), antígenos de citomegalovirus (CMV), antígeno reconocido por células T citotóxicas (CTL) en melanoma (CAMEL), antígenos del virus de Epstein-Barr (EBV), antígeno G 1 (GAGE-1), GAGE-2, GAGE-3,
10 GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7B, GAGE-8, glicoproteína 100 (GP100), antígenos del virus de la hepatitis B (HBV), proteína no estructural 3 (NS3) del virus de la hepatitis C (HCV), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2), papilomavirus humano (HPV)-E6, HPV-E7, telomerasa transcriptasa inversa humana (hTERT), IGF2BP3/A3, K-Ras, K-Ras G12C, K-Ras G12D, K-Ras G12V, proteína de membrana
15 latente 2 (LMP2), familia de antígenos del melanoma A 1 (MAGE-A1), MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A6, MAGE-A10, MAGE-A12, antígeno de melanoma reconocido por células T (MART-1), mesotelina (MSLN), mucina 1 (MUC1), mucina 16 (MUC16), carcinoma de células escamosas esofágicas de Nueva York 1 (NYESO-1), P53, miembros de la familia de antígenos P (PAGE), específico de la placenta 1 (PLAC1), antígeno expresado
20 preferencialmente en el melanoma (PRAME), survivina, sarcoma sionvial X 1 (SSX1), sarcoma sionvial X 2 (SSX2), sarcoma sionvial X 3 (SSX3), sarcoma sionvial X 4 (SSX4), sarcoma sionvial X 5 (SSX5), sarcoma sionvial X 8 (SSX8), tiroglobulina, tirosinasa, proteína relacionada con la tirosinasa (TRP)1, TRP2, proteína del tumor de Wilms (WT-1), miembro 1 de la familia de antígenos X (XAGE1), y miembro 2 de la familia de antígenos X (XAGE2).

67. La célula no natural de la reivindicación 65 o la reivindicación 66, en donde el TCR exógeno es un $\alpha\beta$ -TCR o $\gamma\delta$ -TCR.
68. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula expresa además un CAR, CCR, o receptor de flip.
- 5 69. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula expresa además una zetacina, acoplador de células inmunitarias, o BiTE.
70. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula es una célula hematopoyética.
71. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula
10 es una célula T, una célula $\alpha\beta$ -T, o una célula $\gamma\delta$ -T.
72. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula es una célula CD3⁺, CD4⁺, y/o CD8⁺.
73. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula es una célula efectora inmunitaria.
- 15 74. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula es un linfocito T citotóxico (CTL), un linfocito infiltrante de tumor (TIL), o una célula T cooperadora.
75. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula es una célula asesina natural (NK) o una célula T asesina natural (NKT).
- 20 76. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fuente de la célula son las células mononucleares de sangre periférica, la médula ósea, el tejido de los nodos linfáticos, la sangre de cordón, el tejido del timo, el tejido de un sitio de infección, la ascitis, la efusión pleural, el tejido del bazo o los tumores.
77. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula
25 no natural es una célula no natural aislada.

78. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula no natural se obtiene de un sujeto.

79. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la célula no natural es una célula humana.

5 80. Un polipéptido de fusión que comprende:

(a) un componente de señalización que comprende (i) un primer dominio de multimerización que comprende un polipéptido FRB o variante de este o un polipéptido FKBP o variante de este, (ii) un primer

enlazador polipeptídico, y (iii) un polipéptido CD3ε o variante de este; y

10 (b) una señal de escisión polipeptídica; y

(c) un componente de direccionamiento que comprende (i) un scFv anti-CLL1 o un anticuerpo de dominio único (sdAb), (ii) un scFv anti-CD33 o un anticuerpo de dominio único (sdAb), (iii) un segundo enlazador polipeptídico, (iv) un segundo dominio de multimerización que comprende un polipéptido FRB o variante de este o un polipéptido FKBP o variante de este, (v) un polipéptido bisagra CD4, (vi) un polipéptido transmembrana CD4, y (vii) un polipéptido intracelular CD4 truncado.

81. El polipéptido de fusión de la reivindicación 80, en donde el componente de direccionamiento no comprende un dominio intracelular funcional o dominio coestimulador que tenga capacidades de señalización.

20 82. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-81, en donde el polipéptido bisagra CD4 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 41.

83. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-82, en donde el polipéptido bisagra CD4 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la
25 SEQ ID NO: 41.

84. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-83, en donde el polipéptido CD3ε comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 32.
85. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-84, en donde el polipéptido CD3ε comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32.
86. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-85, en donde el polipéptido CD3ε comprende porciones tanto extracelulares como intracelulares.
87. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-86, en donde los polipéptidos FRB y FKBP se localizan extracelularmente cuando se expresan los componentes de señalización y direccionamiento.
88. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-87, en donde el primer y el segundo dominios de multimerización son diferentes.
89. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-88, en donde el primer dominio de multimerización comprende un polipéptido FRB o variante de este, y el segundo dominio de multimerización comprende un polipéptido FKBP12 o variante de este.
90. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-89, en donde el primer dominio de multimerización comprende un polipéptido FKBP12 o variante de este, y el segundo dominio de multimerización comprende un polipéptido FRB o variante de este.
91. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-90, en donde el polipéptido FRB es una variante de FRB T2098L.
92. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-91, en donde el polipéptido FRB comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad con, o que comprende una secuencia expuesta como, la SEQ ID NO: 1.

93. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-92, en donde el polipéptido FRB comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad con, o que comprende una secuencia expuesta como, la SEQ ID NO: 2.
- 5 94. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-93, en donde el polipéptido FKBP12 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad con, o que comprende una secuencia expuesta como, la SEQ ID NO: 3.
- 10 95. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-94, en donde el polipéptido FKBP12 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad con, o que comprende una secuencia expuesta como, la SEQ ID NO: 4.
- 15 96. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-95, en donde los dominios de multimerización del componente de señalización y el componente de direccionamiento se asocian con un factor de formación de puentes.
- 20 97. El polipéptido de fusión de la reivindicación 96, en donde el factor de formación de puentes se selecciona del grupo que consiste en: rapamicina o un rapálogo de esta, giberelina o un derivado de esta, ácido abscísico (ABA) o un derivado de este, metotrexato o un derivado de este, ciclosporina A o un derivado de esta, FK506/ciclosporina A o un derivado de esta, ligando sintético de trimetoprima (Tmp) para la proteína de unión a FK506 (FKBP) (SLF) o un derivado de este, en donde el factor de formación de puentes promueve la formación de un complejo polipeptídico, con el factor de formación de puentes asociado con y dispuesto entre los dominios de multimerización de los componentes de señalización y direccionamiento.

98. El polipéptido de fusión de la reivindicación 96 o la reivindicación 97, en donde el factor de formación de puentes es AP1903, AP20187, AP21967 (también conocido como C16-(S)-7-metilindolrapamicina), everolimus, novolimus, pimecrolimus, ridaforolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus, umirolimus, zotarolimus, o BPC015.
- 5 99. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-98, en donde el primer enlazador polipeptídico es un enlazador de 2 a 40 aminoácidos de longitud.
100. El polipéptido de fusión de la reivindicación 99, en donde el primer enlazador polipeptídico se selecciona del grupo que consiste en: GG, GS, SG, SS, GSS, SSG, GSG, SGS, SGG, G4S, 2xG4S, 3xG4S, 4xG4S, 5xG4S, y cualquier combinación de estos.
- 10 101. El polipéptido de fusión de la reivindicación 100, en donde el primer enlazador polipeptídico es un enlazador 3xG4S.
102. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-101, en donde el segundo enlazador polipeptídico es un enlazador de 2 a 40 aminoácidos de longitud.
103. El polipéptido de fusión de la reivindicación 102, en donde el segundo enlazador polipeptídico se selecciona del grupo que consiste en: GG, GS, SG, SS, GSS, SSG, GSG, SGS, SGG, G4S, 2x G4S, 3xG4s, 4xG4S, y cualquier combinación de estos.
- 15 104. El polipéptido de fusión de la reivindicación 103, en donde el segundo enlazador polipeptídico es un enlazador G4S.
105. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-104, en donde el scFv o sdAb anti-CLL1 y el scFv o sdAb anti-CD33 se separan por un tercer enlazador polipeptídico.
- 20 106. El polipéptido de fusión de la reivindicación 105, en donde el tercer enlazador polipeptídico es un enlazador de 2 a 40 aminoácidos de longitud.

107. El polipéptido de fusión de la reivindicación 106, en donde el tercer enlazador polipeptídico se selecciona del grupo que consiste en: GG, GS, SG, SS, GSS, SSG, GSG, SGS, SGG, G4S, 2x G4S, 3xG4s, 4xG4S, y cualquier combinación de estos.
108. El polipéptido de fusión de la reivindicación 107, en donde el tercer enlazador polipeptídico es un enlazador G4S.
109. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-108, en donde el dominio transmembrana CD4 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 45.
110. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-109, en donde el polipéptido transmembrana CD4 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 45.
111. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-110, en donde el polipéptido CD4 intracelular truncado comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 48.
112. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-111, en donde el polipéptido CD4 intracelular truncado comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 49.
113. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-112, en donde los anticuerpos anti-CLL1 y anti-CD33 son cada uno un sdAb.
114. El polipéptido de fusión de la reivindicación 113, en donde el sdAb es un VHH de camélido, nanocuerpo, o anticuerpo solo de cadena pesada (HcAb).
115. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-114, en donde el sdAb es un VHH de camélido.
116. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-115, en donde el scFv o sdAb es humano o humanizado.

117. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-116, en donde el scFv o sdAb anti-CLL1 comprende secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2, y CDR3 como se expone en las SEQ ID NO: 92, 93, y 94, respectivamente.
118. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-117, en donde el
5 scFv o sdAb anti-CLL1 comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 75.
119. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-118, en donde el scFv o sdAb anti-CLL1 comprende una secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 75.
120. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-119, en donde el
10 scFv o sdAb anti-CD33 comprende secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2, y CDR3 como se expone en las SEQ ID NO: 89, 90, y 91, respectivamente.
121. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-120, en donde el scFv o sdAb anti-CD33 comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 72.
- 15 122. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-121, en donde el scFv o sdAb anti-CD33 comprende una secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 72.
123. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-122, en donde el componente de señalización comprende además una secuencia señal.
124. El polipéptido de fusión de la reivindicación 123, en donde la secuencia señal es una
20 secuencia señal de CD8.
125. El polipéptido de fusión de la reivindicación 124, en donde la secuencia señal de CD8 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 96.
126. El polipéptido de fusión de la reivindicación 125, en donde la secuencia señal de CD8
25 comprende una secuencia de aminoácidos que se expone en la SEQ ID NO: 96.

127. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-126, en donde el componente de direccionamiento comprende además una secuencia señal.
128. El polipéptido de fusión de la reivindicación 127, en donde la secuencia señal es una secuencia señal de IgK.
- 5 129. El polipéptido de fusión de la reivindicación 128, en donde la secuencia señal de IgK comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 95.
130. El polipéptido de fusión de la reivindicación 129, en donde la secuencia señal de IgK comprende una secuencia de aminoácidos que se expone en la SEQ ID NO: 95.
- 10 131. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-130, en donde el componente de señalización comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 111.
132. El polipéptido de fusión de la reivindicación 131, en donde el componente de señalización comprende una secuencia que se expone en la SEQ ID NO: 111.
- 15 133. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-132, en donde el componente de direccionamiento comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la secuencia que se expone como SEQ ID NO: 122.
134. El polipéptido de fusión de la reivindicación 133, en donde el componente de
20 direccionamiento comprende una secuencia que se expone en la SEQ ID NO: 122.
135. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-134, que comprende un polipéptido de fusión que comprende el componente de direccionamiento y el componente de señalización.

136. El polipéptido de fusión de la reivindicación 135, en donde el polipéptido de fusión comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 151.
137. El polipéptido de fusión de la reivindicación 136, en donde el polipéptido de fusión
5 comprende una secuencia que se expone como SEQ ID NO: 151.
138. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-137, en donde la señal de escisión polipeptídica es un polipéptido de autoescisión viral.
139. El polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-138, en donde la señal de escisión polipeptídica es un polipéptido 2A de autoescisión viral.
- 10 140. Una molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-139.
141. Una célula que comprende el polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-139.
142. Una célula que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 140.
- 15 143. La célula de la reivindicación 140 o la reivindicación 141, que expresa además un factor coestimulador exógeno, un factor inmunomodulador, un agonista para un factor coestimulador, un antagonista para un factor inmunosupresor, un acoplador de células inmunitarias, un receptor de flip, o cualquier combinación de estos.
- 20 144. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-143, en donde la célula expresa además un receptor o correceptor de linfocitos exógeno.
145. La célula de la reivindicación 144, en donde el receptor o correceptor de linfocitos exógeno se selecciona del grupo que consiste en: TCR alfa (TCR α), TCR beta (TCR β), TCR gamma (TCR γ), TCR delta (TCR δ), CD4, CD8, prerreceptor de células T α (pT α), receptor Fc alfa (FcR α), receptor Fc beta (FcR β), receptor Fc gamma (FcR γ), miembro D del grupo 2
25 de células asesinas naturales (NKG2D), CD79A, CD79B, y cualquier combinación de estos.

146. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-145, en donde la célula expresa además un TCR exógeno.

147. La célula de la reivindicación 146, en donde el TCR exógeno se une a un antígeno diana seleccionado del grupo que consiste en: α -fetoproteína (AFP), miembros de la familia de antígenos de melanoma B (BAGE), hermano del regulador de sitios impresos (BORIS), antígenos cancerosos-testiculares, antígeno canceroso-testicular 83 (CT-83), anhidrasa carbónica IX (CA1X), antígeno carcinoembrionario (CEA), antígenos de citomegalovirus (CMV), antígeno reconocido por células T citotóxicas (CTL) en melanoma (CAMEL), antígenos del virus de Epstein-Barr (EBV), antígeno G 1 (GAGE-1), GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7B, GAGE-8, glicoproteína 100 (GP100), antígenos del virus de la hepatitis B (HBV), proteína no estructural 3 (NS3) del virus de la hepatitis C (HCV), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2), papilomavirus humano (HPV)-E6, HPV-E7, telomerasa transcriptasa inversa humana (hTERT), IGF2BP3/A3, K-Ras, K-Ras G12C, K-Ras G12D, K-Ras G12V, proteína de membrana latente 2 (LMP2), familia de antígenos del melanoma A 1 (MAGE-A1), MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A6, MAGE-A10, MAGE-A12, antígeno de melanoma reconocido por células T (MART-1), mesotelina (MSLN), mucina 1 (MUC1), mucina 16 (MUC16), carcinoma de células escamosas esofágicas de Nueva York 1 (NYESO-1), P53, miembros de la familia de antígenos P (PAGE), específico de la placenta 1 (PLAC1), antígeno expresado preferencialmente en el melanoma (PRAME), survivina, sarcoma sionvial X 1 (SSX1), sarcoma sionvial X 2 (SSX2), sarcoma sionvial X 3 (SSX3), sarcoma sionvial X 4 (SSX4), sarcoma sionvial X 5 (SSX5), sarcoma sionvial X 8 (SSX8), tiroglobulina, tirosinasa, proteína relacionada con la tirosinasa (TRP)1, TRP2, proteína del tumor de Wilms (WT-1), miembro 1 de la familia de antígenos X (XAGE1), y miembro 2 de la familia de antígenos X (XAGE2).

148. La célula de la reivindicación 146 o la reivindicación 147, en donde el TCR exógeno es un $\alpha\beta$ -TCR o $\gamma\delta$ -TCR.
149. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-148, en donde la célula expresa además un CAR, CCR, o receptor de flip.
- 5 150. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-149, en donde la célula expresa además una zetacina, acoplador de células inmunitarias, o BiTE.
151. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-150, en donde la célula es una célula hematopoyética.
152. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-151, en donde la célula es una
10 célula T, una célula $\alpha\beta$ -T, o una célula $\gamma\delta$ -T.
153. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-152, en donde la célula es una célula CD3⁺, CD4⁺, y/o CD8⁺.
154. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-153, en donde la célula es una célula efectora inmunitaria.
- 15 155. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-154, en donde la célula es un linfocito T citotóxico (CTL), un linfocito infiltrante de tumor (TIL), o una célula T cooperadora.
156. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-155, en donde la célula es una célula asesina natural (NK) o una célula T asesina natural (NKT).
157. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-156, en donde la fuente de la
20 célula son las células mononucleares de sangre periférica, la médula ósea, el tejido de los nodos linfáticos, la sangre de cordón, el tejido del timo, el tejido de un sitio de infección, la ascitis, la efusión pleural, el tejido del bazo o los tumores.
158. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-157, en donde la célula es una célula aislada.

159. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-158, en donde la célula se obtiene de un sujeto.

160. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 141-159, en donde la célula es una célula humana.

5 161. Un complejo polipeptídico, que comprende:

(a) un componente de señalización que comprende (i) un primer dominio de multimerización que comprende un polipéptido FRB o variante de este o un polipéptido FKBP o variante de este, (ii) un primer enlazador polipeptídico, y (iii) un polipéptido CD3 ϵ o variante de este; y

10 (b) un componente de direccionamiento que comprende (i) un scFv anti-CLL1 o un anticuerpo de dominio único (sdAb), (ii) un scFv anti-CD33 o un anticuerpo de dominio único (sdAb), (iii) un segundo enlazador polipeptídico, (iv) un segundo dominio de multimerización que comprende un polipéptido FRB o variante de este o un polipéptido FKBP o variante de este, (v) un polipéptido bisagra CD4, (vi) un polipéptido transmembrana CD4, y (vii) un polipéptido
15 intracelular CD4 truncado.

162. El complejo polipeptídico de la reivindicación 161, en donde el componente de direccionamiento no comprende un dominio intracelular funcional o dominio coestimulador que tenga capacidades de señalización.

163. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-162, en donde el
20 polipéptido bisagra CD4 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 41.

164. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-163, en donde el polipéptido bisagra CD4 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 41.

165. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-164, en donde el polipéptido CD3ε comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 32.
- 5 166. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-165, en donde el polipéptido CD3ε comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32.
167. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-166, en donde el polipéptido CD3ε comprende porciones tanto extracelulares como intracelulares.
168. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-167, en donde
10 los polipéptidos FRB y FKBP se localizan extracelularmente cuando se expresan los componentes de señalización y direccionamiento.
169. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-168, en donde el primer y el segundo dominios de multimerización son diferentes.
170. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-169, en donde el
15 primer dominio de multimerización comprende un polipéptido FRB o variante de este, y el segundo dominio de multimerización comprende un polipéptido FKBP12 o variante de este.
171. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-170, en donde el primer dominio de multimerización comprende un polipéptido FKBP12 o variante de este, y el segundo dominio de multimerización comprende un polipéptido FRB o variante de este.
- 20 172. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-171, en donde el polipéptido FRB es una variante de FRB T2098L.
173. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-172, en donde el polipéptido FRB comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad con, o que comprende una secuencia expuesta como,
25 la SEQ ID NO: 1.

174. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-173, en donde el polipéptido FRB comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad con, o que comprende una secuencia expuesta como, la SEQ ID NO: 2.
- 5 175. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-174, en donde el polipéptido FKBP12 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad con, o que comprende una secuencia expuesta como, la SEQ ID NO: 3.
- 10 176. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-175, en donde el polipéptido FKBP12 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad con, o que comprende una secuencia expuesta como, la SEQ ID NO: 4.
- 15 177. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-176, en donde los dominios de multimerización del componente de señalización y el componente de direccionamiento se asocian con un factor de formación de puentes.
- 20 178. El complejo polipeptídico de la reivindicación 177, en donde el factor de formación de puentes se selecciona del grupo que consiste en: rapamicina o un rapálogo de esta, giberelina o un derivado de esta, ácido abscísico (ABA) o un derivado de este, metotrexato o un derivado de este, ciclosporina A o un derivado de esta, FK506/ciclosporina A o un derivado de esta, ligando sintético de trimetoprima (Tmp) para la proteína de unión a FK506 (FKBP) (SLF) o un derivado de este, en donde el factor de formación de puentes promueve la formación de un complejo polipeptídico, con el factor de formación de puentes asociado con y dispuesto entre los dominios de multimerización de los componentes de señalización y direccionamiento.

179. El complejo polipeptídico de la reivindicación 177 o la reivindicación 178, en donde el factor de formación de puentes es AP1903, AP20187, AP21967 (también conocido como C16-(S)-7-metilindolrapamicina), everolimus, novolimus, pimecrolimus, ridaforolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus, umirolimus, zotarolimus, o BPC015.
- 5 180. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-179, en donde el primer enlazador polipeptídico es un enlazador de 2 a 40 aminoácidos de longitud.
181. El complejo polipeptídico de la reivindicación 180, en donde el primer enlazador polipeptídico se selecciona del grupo que consiste en: GG, GS, SG, SS, GSS, SSG, GSG, SGS, SGG, G4S, 2xG4S, 3xG4S, 4xG4S, 5xG4S, y cualquier combinación de estos.
- 10 182. El complejo polipeptídico de la reivindicación 181, en donde el primer enlazador polipeptídico es un enlazador 3xG4S.
183. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-182, en donde el segundo enlazador polipeptídico es un enlazador de 2 a 40 aminoácidos de longitud.
184. El complejo polipeptídico de la reivindicación 183, en donde el segundo enlazador polipeptídico se selecciona del grupo que consiste en: GG, GS, SG, SS, GSS, SSG, GSG, SGS, SGG, G4S, 2x G4S, 3xG4s, 4xG4S, y cualquier combinación de estos.
- 15 185. El complejo polipeptídico de la reivindicación 184, en donde el segundo enlazador polipeptídico es un enlazador G4S.
186. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-185, en donde el scFv o sdAb anti-CLL1 y el scFv o sdAb anti-CD33 se separan por un tercer enlazador polipeptídico.
- 20 187. El complejo polipeptídico de la reivindicación 186, en donde el tercer enlazador polipeptídico es un enlazador de 2 a 40 aminoácidos de longitud.

188. El complejo polipeptídico de la reivindicación 187, en donde el tercer enlazador polipeptídico se selecciona del grupo que consiste en: GG, GS, SG, SS, GSS, SSG, GSG, SGS, SGG, G4S, 2x G4S, 3xG4s, 4xG4S, y cualquier combinación de estos.
189. El complejo polipeptídico de la reivindicación 188, en donde el tercer enlazador polipeptídico es un enlazador G4S.
190. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-189, en donde el dominio transmembrana CD4 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 45.
191. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-190, en donde el polipéptido transmembrana CD4 comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 45.
192. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-191, en donde el polipéptido CD4 intracelular truncado comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 48.
193. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-191, en donde el polipéptido CD4 intracelular truncado comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 49.
194. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-193, en donde los anticuerpos anti-CLL1 y anti-CD33 son cada uno un sdAb.
195. El complejo polipeptídico de la reivindicación 194, en donde el sdAb es un VHH de camélido, nanocuerpo, o anticuerpo solo de cadena pesada (HcAb).
196. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-195, en donde el sdAb es un VHH de camélido.
197. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-196, en donde el scFv o sdAb es humano o humanizado.

198. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-197, en donde el scFv o sdAb anti-CLL1 comprende secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2, y CDR3 como se expone en las SEQ ID NO: 92, 93, y 94, respectivamente.
199. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-198, en donde el
5 scFv o sdAb anti-CLL1 comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 75.
200. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-199, en donde el scFv o sdAb anti-CLL1 comprende una secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 75.
201. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-200, en donde el
10 scFv o sdAb anti-CD33 comprende secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2, y CDR3 como se expone en las SEQ ID NO: 89, 90, y 91, respectivamente.
202. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-201, en donde el scFv o sdAb anti-CD33 comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 72.
- 15 203. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-202, en donde el scFv o sdAb anti-CD33 comprende una secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 72.
204. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-203, en donde el componente de señalización comprende además una secuencia señal.
205. El complejo polipeptídico de la reivindicación 204, en donde la secuencia señal es una
20 secuencia señal de CD8.
206. El complejo polipeptídico de la reivindicación 205, en donde la secuencia señal de CD8 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 96.
207. El complejo polipeptídico de la reivindicación 206, en donde la secuencia señal de CD8
25 comprende una secuencia de aminoácidos que se expone en la SEQ ID NO: 96.

208. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-207, en donde el componente de direccionamiento comprende además una secuencia señal.
209. El complejo polipeptídico de la reivindicación 208, en donde la secuencia señal es una secuencia señal de IgK.
- 5 210. El complejo polipeptídico de la reivindicación 209, en donde la secuencia señal de IgK comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 95.
211. El complejo polipeptídico de la reivindicación 210, en donde la secuencia señal de IgK comprende una secuencia de aminoácidos que se expone en la SEQ ID NO: 95.
- 10 212. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-211, en donde el componente de señalización comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 111.
213. El complejo polipeptídico de la reivindicación 212, en donde el componente de señalización comprende una secuencia que se expone en la SEQ ID NO: 111.
- 15 214. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-213, en donde el componente de direccionamiento comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la secuencia que se expone como SEQ ID NO: 122.
- 20 215. El complejo polipeptídico de la reivindicación 214, en donde el componente de direccionamiento comprende una secuencia que se expone en la SEQ ID NO: 122.
216. El complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-215, que comprende un polipéptido de fusión que comprende el componente de direccionamiento y el componente de señalización.

217. El complejo polipeptídico de la reivindicación 216, en donde el polipéptido de fusión comprende una secuencia que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 151.
218. El complejo polipeptídico de la reivindicación 217, en donde el polipéptido de fusión
5 comprende una secuencia que se expone como SEQ ID NO: 151.
219. Una molécula de ácido nucleico que codifica tanto el componente de señalización como el componente de direccionamiento del complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-218.
220. Una célula que comprende el complejo polipeptídico de una cualquiera de las
10 reivindicaciones 161-219.
221. Una célula que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 220.
222. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220 o 221, en donde la célula expresa además un factor coestimulador exógeno, un factor inmunomodulador, un agonista para un factor coestimulador, un antagonista para un factor inmunosupresor, un acoplador
15 de células inmunitarias, un receptor de flip, o cualquier combinación de estos.
223. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-222, en donde la célula expresa además un receptor o correceptor de linfocitos exógeno.
224. La célula de la reivindicación 223, en donde el receptor o correceptor de linfocitos exógeno se selecciona del grupo que consiste en: TCR alfa (TCR α), TCR beta (TCR β), TCR
20 gamma (TCR γ), TCR delta (TCR δ), CD4, CD8, prerreceptor de células T α (pT α), receptor Fc alfa (FcR α), receptor Fc beta (FcR β), receptor Fc gamma (FcR γ), miembro D del grupo 2 de células asesinas naturales (NKG2D), CD79A, CD79B, y cualquier combinación de estos.
225. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-224, en donde la célula expresa además un TCR exógeno.

226. La célula de la reivindicación 225, en donde el TCR exógeno se une a un antígeno diana seleccionado del grupo que consiste en: α -fetoproteína (AFP), miembros de la familia de antígenos de melanoma B (BAGE), hermano del regulador de sitios impresos (BORIS), antígenos cancerosos-testiculares, antígeno canceroso-testicular 83 (CT-83), anhidrasa carbónica IX (CA1X), antígeno carcinoembrionario (CEA), antígenos de citomegalovirus (CMV), antígeno reconocido por células T citotóxicas (CTL) en melanoma (CAMEL), antígenos del virus de Epstein-Barr (EBV), antígeno G 1 (GAGE-1), GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7B, GAGE-8, glicoproteína 100 (GP100), antígenos del virus de la hepatitis B (HBV), proteína no estructural 3 (NS3) del virus de la hepatitis C (HCV), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2), papilomavirus humano (HPV)-E6, HPV-E7, telomerasa transcriptasa inversa humana (hTERT), IGF2BP3/A3, K-Ras, K-Ras G12C, K-Ras G12D, K-Ras G12V, proteína de membrana latente 2 (LMP2), familia de antígenos del melanoma A 1 (MAGE-A1), MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A6, MAGE-A10, MAGE-A12, antígeno de melanoma reconocido por células T (MART-1), mesotelina (MSLN), mucina 1 (MUC1), mucina 16 (MUC16), carcinoma de células escamosas esofágicas de Nueva York 1 (NYESO-1), P53, miembros de la familia de antígenos P (PAGE), específico de la placenta 1 (PLAC1), antígeno expresado preferencialmente en el melanoma (PRAME), survivina, sarcoma sionvial X 1 (SSX1), sarcoma sionvial X 2 (SSX2), sarcoma sionvial X 3 (SSX3), sarcoma sionvial X 4 (SSX4), sarcoma sionvial X 5 (SSX5), sarcoma sionvial X 8 (SSX8), tiroglobulina, tirosinasa, proteína relacionada con la tirosinasa (TRP)1, TRP2, proteína del tumor de Wilms (WT-1), miembro 1 de la familia de antígenos X (XAGE1), y miembro 2 de la familia de antígenos X (XAGE2).

227. La célula de la reivindicación 225 o la reivindicación 226, en donde el TCR exógeno es un $\alpha\beta$ -TCR o $\gamma\delta$ -TCR.

228. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-227, en donde la célula expresa además un CAR, CCR, o receptor de flip.
229. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-228, en donde la célula expresa además una zetacina, acoplador de células inmunitarias, o BiTE.
- 5 230. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-229, en donde la célula es una célula hematopoyética.
231. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-230, en donde la célula es una célula T, una célula $\alpha\beta$ -T, o una célula $\gamma\delta$ -T.
232. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-231, en donde la célula es una
10 célula CD3⁺, CD4⁺, y/o CD8⁺.
233. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-232, en donde la célula es una célula efectora inmunitaria.
234. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-233, en donde la célula es un linfocito T citotóxico (CTL), un linfocito infiltrante de tumor (TIL), o una célula T cooperadora.
- 15 235. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-234, en donde la célula es una célula asesina natural (NK) o una célula T asesina natural (NKT).
236. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-235, en donde la fuente de la célula son las células mononucleares de sangre periférica, la médula ósea, el tejido de los nodos linfáticos, la sangre de cordón, el tejido del timo, el tejido de un sitio de infección, la
20 ascitis, la efusión pleural, el tejido del bazo o los tumores.
237. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-236, en donde la célula es una célula aislada.
238. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-237, en donde la célula se obtiene de un sujeto.

239. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 220-238, en donde la célula es una célula humana.
240. Un polinucleótido que codifica el componente de señalización y de direccionamiento del polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-139 o el complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-219.
- 5 241. Un ADNc que codifica el componente de señalización y de direccionamiento del polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-139 o el complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-219.
242. Un ARN que codifica el componente de señalización y de direccionamiento de una
10 cualquiera de las reivindicaciones 1-79, 141-160, o 220-239, o el polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-139, o el complejo polipeptídico de una cualquiera de las reivindicaciones 161-218.
243. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 240.
244. El vector de la reivindicación 243, en donde el vector es un vector de expresión.
- 15 245. El vector de la reivindicación 243, en donde el vector es un transposón.
246. El vector de la reivindicación 243, en donde el vector es un transposón piggyBAC o un transposón Sleeping Beauty.
247. El vector de acuerdo con la reivindicación 243, en donde el vector es un vector viral.
248. El vector de la reivindicación 247, en donde el vector es un vector adenoviral, un vector
20 viral adenoasociado (AAV), un vector del virus del herpes, un vector del virus vaccinia, o un vector retroviral.
249. El vector de la reivindicación 248, en donde el vector retroviral es un vector lentiviral.
250. El vector de la reivindicación 249, en donde el vector lentiviral se selecciona del grupo que consiste en: virus 1 de la inmunodeficiencia humana (VIH-1); virus 2 de la
25 inmunodeficiencia humana (VIH-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 del simio (SIV).

251. Una célula que comprende el polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 80-139, el polinucleótido de la reivindicación 240, o el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 243-250.

252. La célula de la reivindicación 251, en donde la célula es una célula hematopoyética.

253. La célula de la reivindicación 251 o 252, en donde la célula es una célula efectora inmunitaria.

254. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 251-253, en donde la célula es una célula T, una célula $\alpha\beta$ -T, o una célula $\gamma\delta$ -T.

255. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 251-244, en donde la célula expresa CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, o una combinación de estos.

256. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 251-255, en donde la célula es un linfocito T citotóxico (CTL), un linfocito infiltrante de tumor (TIL), o una célula T cooperadora.

257. La célula de una cualquiera de las reivindicaciones 251-266, en donde la célula es una célula asesina natural (NK) o una célula T asesina natural (NKT).

258. Una composición que comprende una célula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, 141-160, 220-239, o 251-257, o el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 243-250.

259. Una composición que comprende un portador fisiológicamente aceptable y una célula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, 141-160, 220-239, o 251-257, o el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 243-250.

260. Un método para tratar a un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la composición de la reivindicación 258 o la reivindicación 259.

261. Un método para tratar, prevenir, o mejorar al menos un síntoma de un cáncer, enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria, e inmunodeficiencia, o afección asociada con la misma, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la composición de la reivindicación 258 o la reivindicación 259.
- 5 262. Un método para tratar un cáncer sólido que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la composición de la reivindicación 258 o la reivindicación 259.
263. El método de la reivindicación 262, en donde el cáncer sólido se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de pulmón, carcinoma de células escamosas, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de cuello
10 uterino, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de endometrio, o cáncer de cerebro.
264. El método de la reivindicación 262 o la reivindicación 263, en donde el cáncer sólido es un carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de
15 tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de endometrio, gliomas, glioblastomas, o oligodendroglioma.
265. Un método para tratar una neoplasia maligna hematológica que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la composición de la reivindicación 258 o la reivindicación 259.
- 20 266. El método de la reivindicación 265, en donde la neoplasia maligna hematológica es una leucemia, linfoma, o mieloma múltiple.
267. El método de la reivindicación 265, en donde la neoplasia maligna hematológica es una leucemia mielógena aguda (AML).

268. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde la célula comprende además un polipéptido que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 137.

5 269. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde la célula comprende además un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 137.

270. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde la célula comprende además un polipéptido que tiene al menos 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad con la SEQ ID NO: 138.

10 271. La célula no natural de una cualquiera de las reivindicaciones 1-79, en donde la célula comprende además un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 138.