

REIVINDICACIONES

1. Un método para obtener células T con CAR anti-CD19 modificadas genéticamente, en donde el método comprende las etapas de:
 - recolectar leucocitos de un paciente;
 - enriquecer las células T CD4+/CD8+ a partir de los leucocitos recolectados;
 - activar las células T con anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28;
 - transducir las células con un vector viral que comprende un ácido nucleico que codifica un CAR anti-CD19 para obtener células T modificadas genéticamente;
 - y
 - propagar las células T modificadas genéticamente.
2. El método de la reivindicación 1, en el que los leucocitos son recolectados mediante leucoféresis.
3. El método de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el vector viral se selecciona de vector retroviral recombinante, vector lentiviral recombinante, vector adenoviral recombinante y vector viral adenoasociado (AAV) recombinante.
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la activación se realiza durante un periodo de 24 a 72 horas.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la activación se realiza a un nivel de CO₂ del 1,0 al 10 %.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la transducción es de un solo ciclo.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el CAR anti-CD19 comprende un fragmento variable de cadena única (scFv) anti-CD19 murino vinculado a los dominios coestimuladores CD28 y CD3-zeta.

8. Una composición farmacéutica que comprende las células obtenidas mediante el método de las reivindicaciones 1 a 7 en una cantidad de aproximadamente 10^4 a 10^{10} células, y un vehículo, diluyente, solubilizante, emulsionante, conservante, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que además comprende un agente terapéutico adicional.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de tocilizumab, esteroides, y globulina antitimocito de conejo.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona de vancomicina y aztreonam.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, donde el agente terapéutico adicional se selecciona de eritropoyetina, darbepoetina alfa, filgrastim, pegfilgrastim y siltuximab.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de CSF1.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, donde el inhibidor es un anticuerpo seleccionado de lenzilumab, namilumab, otilimab, KB002 y KB003 (KaloBios), micromet y nycomed, y gimsilumab.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde el inhibidor se selecciona de:

- 4-[[2-[[[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]amino]-6-benzotiazolil]oxi]-N-metil-2-piridinacarboxamida,
 - PLX7486,
 - N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,
 - 5-[(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metil]-N-{[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil}-2-piridinamina,
 - 5-((5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metil)-N-06-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridin-2-amina,
 - 5-[[3-Metoxi-4-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]metil]-2,4-pirimidinadiazina,
 - N-[4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinil)oxi]-2-metoxifenil]-N'-[1-(2-tiazolil)etil]urea, y
 - AC708 por Ambit Biosciences.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que el agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, donde el agente quimioterapéutico se selecciona de tiotepa, ciclofosfamida, busulfán, improsulfán, pipsulfán, benzodopa, carbocina, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, trimetilolomelamina, clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, aclacinomisin, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinoquina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamina, olivomicinas,

peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, metotrexato, 5-fluorouracilo (5-FU), denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, 5-FU, calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona, aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido frolínico, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestrabucil, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diaziquona, elformitina, acetato de eliptinio, etoglucid, nitrato de galio, hidroxiiurea, lentinan, lonidamina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, phenamet, pirarubicina, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, PSK®, razoxano, sizofiran, espirogermanio, ácido tenuazónico, triaziquona, 2, 2', 2' '- triclorotrietilamina, uretano, vindesina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobroman, gacitosina, arabinósido ("Ara-C"), ciclofosfamida, paclitaxel, doxetaxel, clorambucilo, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptopurina, metotrexato, cisplatino, carboplatino, vinblastina, platino, etopósido, ifosfamida, mitomicina C, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, navelbina, novantrone, tenipósido, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, inhibidor de topoisomerasa RFS2000, difluorometilomitina, bexaroteno, alitretinoína, denileucina diftitox, esperamicinas, capecitabina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

18. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 8 a 17, donde la composición está en una bolsa de infusión y comprende 1×10^6 células suspendidas en 40 mL.