

REIVINDICACIONES

1.- Un ácido nucleico, caracterizado porque comprende una primera secuencia de polinucleótidos que codifica para un primer receptor de antígenos quimérico (CAR) que comprende un primer dominio de unión a antígeno que se une a IL13R α 2 humano, un dominio de transmembrana y un dominio intracelular, una segunda secuencia de polinucleótidos que codifica para un segundo CAR que comprende un segundo dominio de unión a antígeno que se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o una isoforma del mismo, un dominio de transmembrana y un dominio intracelular, y una tercera secuencia de polinucleótidos que codifica para un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII).

2.- El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el primer y/o segundo dominio de unión a antígeno se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo de longitud completa o un fragmento de unión a antígeno del mismo, un Fab, un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) o un anticuerpo de un sólo dominio.

3.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el primer dominio de unión a antígeno comprende: una región variable de cadena pesada que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs), en donde HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos TKYGVH (SEQ ID NO: 1), HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos GVKWAGGSTDYNSALMS (SEQ ID NO: 3), y HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos DHRDAMDY (SEQ ID NO: 4); y una región variable de cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDRs), en donde LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos TASLSVSSTYLH (SEQ ID NO: 5), LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos STSNLAS (SEQ ID NO: 6), y LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7).

4.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el primer dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 8; y/o una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 9.

5.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el primer dominio de unión a antígeno es un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 10 u 11.

6.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque la primera secuencia de polinucleótidos codifica para un CAR que

comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 23, 24, 42 o 43.

7.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el segundo dominio de unión a antígeno comprende: una región variable de cadena pesada que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs), en donde HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GYSITSDFAWN (SEQ ID NO: 25), HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos GYISYSGNTRYNPSLK (SEQ ID NO: 26), y HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos VTAGRGFPYW (SEQ ID NO: 27); y una región variable de cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDRs), en donde LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos HSSQDINSNIG (SEQ ID NO: 28), LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos HGTNLDD (SEQ ID NO: 29), y LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos VQYAQFPWT (SEQ ID NO: 30).

8.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el segundo dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 31; y/o una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 32.

9.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el segundo dominio de unión a antígeno es un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 33 o 71.

10.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque la segunda secuencia de polinucleótidos codifica para un CAR que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 35 o 75.

11.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el DN-TGFβRII comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 2.

12.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el ácido nucleico codifica para una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 77 o 79.

13.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el dominio de transmembrana se selecciona del grupo que consiste en una secuencia hidrofóbica artificial, y un dominio de transmembrana de una proteína de transmembrana de tipo I, una cadena alfa, beta o zeta de un receptor de células T, CD28, CD3

épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, OX40 (CD134), 4-1BB (CD137) y CD154, o un dominio de transmembrana derivado de un receptor tipo inmunoglobulina asesina (KIR).

14.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el dominio de transmembrana comprende un dominio de transmembrana de CD8.

15.- El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque el dominio de transmembrana de CD8 es un dominio de transmembrana de CD8 alfa.

16.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el dominio intracelular comprende un dominio de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización intracelular.

17.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el dominio intracelular comprende un dominio co-estimulador de una proteína seleccionada del grupo que consiste en proteínas de la superfamilia del TNFR, CD28, 4-1BB (CD137), OX40 (CD134), PD-1, CD7, LIGHT, CD83L, DAP10, DAP12, CD27, CD2, CD5, ICAM-1, LFA-1, Lck, TNFR-I, TNFR-II, Fas, CD30, CD40, ICOS, NKG2C y B7-H3 (CD276), o una variante de las mismas, o un dominio intracelular derivado de un receptor tipo inmunoglobulina asesina (KIR).

18.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el dominio intracelular comprende un dominio co-estimulador de 4-1BB.

19.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el dominio de señalización intracelular comprende un dominio intracelular seleccionado del grupo que consiste en dominios de señalización citoplásmica de una cadena CD3 zeta humana (CD3 ζ), Fc γ RIII, Fc ϵ RI, una cola citoplásmica de un receptor de Fc, un receptor citoplásmico que posee un motivo de activación inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM), TCR zeta, FcR gamma, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 épsilon, CD5, CD22, CD79a, CD79b y CD66d, o una variante de los mismos.

20.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el dominio de señalización intracelular comprende un dominio intracelular de CD3 ζ .

21.- Un ácido nucleico, caracterizado porque comprende una primera secuencia de polinucleótidos que codifica para un receptor de antígenos quimérico (CAR) capaz de unirse a IL13R α 2, y una segunda secuencia de polinucleótidos que codifica para un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde el CAR comprende un dominio de unión a antígeno, un dominio de transmembrana y un dominio intracelular, en donde el dominio de unión a antígeno comprende: una región variable de cadena pesada que comprende tres regiones

determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs), en donde HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos TKYGVH (SEQ ID NO: 1), HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos GVKWAGGSTDYNSALMS (SEQ ID NO: 3), y HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos DHRDAMDY (SEQ ID NO: 4); y una región variable de cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDRs), en donde LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos TASLSVSSTYLH (SEQ ID NO: 5), LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos STSNLAS (SEQ ID NO: 6), y LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7).

22.- El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 8; y/o una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 9.

23.- El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque el dominio de unión a antígeno es un scFv que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 10 u 11.

24.- El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque el CAR comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 23, 24, 42 o 43.

25.- El ácido nucleico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, caracterizado además porque el DN-TGFβRII comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 2.

26.- Un ácido nucleico, caracterizado porque comprende una primera secuencia de polinucleótidos que codifica para un CAR que comprende un dominio de unión a antígeno que se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o una isoforma del mismo, un dominio de transmembrana y un dominio intracelular, y una segunda secuencia de polinucleótidos que codifica para un receptor de tipo II de TGFβ negativo dominante (DN-TGFβRII).

27.- El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque el dominio de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 31; y/o una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 32.

28.- El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque el dominio de unión a antígeno es un scFv que comprende una secuencia de aminoácidos por

lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 33 o 71.

29.- El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque el CAR comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 23, 24, 35, 42, 43 o 75.

30.- El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque el DN-TGFβRII comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 2.

31.- El ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque el ácido nucleico codifica para una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 81, 83 u 85.

32.- Un ácido nucleico, caracterizado porque comprende una primera secuencia de polinucleótidos que codifica para un primer CAR capaz de unirse a IL13Rα2, y una segunda secuencia de polinucleótidos que codifica para un segundo CAR capaz de unirse al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o una isoforma del mismo, y una tercera secuencia de polinucleótidos que codifica para un receptor de tipo II de TGFβ negativo dominante (DN-TGFβRII), en donde: el primer CAR comprende un dominio de unión a antígeno que comprende: una región variable de cadena pesada que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs), en donde HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos TKYGVH (SEQ ID NO: 1), HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos GVKWAGGSTDYNSALMS (SEQ ID NO: 3), y HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos DHRDAMDY (SEQ ID NO: 4); y una región variable de cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDRs), en donde LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos TASLSVSSTYLH (SEQ ID NO: 5), LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos STSNLAS (SEQ ID NO: 6), y LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7), y en donde el segundo CAR comprende un dominio de unión a antígeno que comprende: una región variable de cadena pesada que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs), en donde HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GYSITSDFAWN (SEQ ID NO: 25), HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos GYISYSGNTRYNPSLK (SEQ ID NO: 26), y HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos VTAGRGFPYW (SEQ ID NO: 27); y una región variable de cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDRs), en donde LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos HSSQDINSNIG (SEQ ID NO: 28), LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos HGTLNDD (SEQ ID NO: 29), y LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos VQYAQFPWT (SEQ ID NO: 30), y en donde el DN-TGFβRII comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 2.

33.- Un ácido nucleico, caracterizado porque comprende una primera secuencia de

polinucleótidos que codifica para un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, una segunda secuencia de polinucleótidos que codifica para un segundo CAR capaz de unirse al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o una isoforma del mismo, y una tercera secuencia de polinucleótidos que codifica para un DN-TGF β RII, en donde: el primer CAR comprende: una región variable de cadena pesada codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 44 o 54; y una región variable de cadena ligera codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 48 o 58; y el segundo CAR comprende: una región variable de cadena pesada codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 73; y una región variable de cadena ligera codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 74.

34.- Un ácido nucleico, caracterizado porque comprende una primera secuencia de polinucleótidos que codifica para un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, y una segunda secuencia de polinucleótidos que codifica para un segundo CAR capaz de unirse al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o una isoforma del mismo, y una tercera secuencia de polinucleótidos que codifica para un DN-TGF β RII, en donde: el primer CAR comprende un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) codificado por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 64, 65, 66 o 69; y el segundo CAR comprende un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) codificado por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 70.

35.- Un ácido nucleico, caracterizado porque comprende una primera secuencia de polinucleótidos que codifica para un primer receptor de antígenos quimérico capaz de unirse a IL13R α 2, una segunda secuencia de polinucleótidos que codifica para un segundo receptor de antígenos quimérico (CAR) capaz de unirse al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o una isoforma del mismo, y una tercera secuencia de polinucleótidos que codifica para un DN-TGF β RII, en donde: la primera secuencia de polinucleótidos comprende una secuencia por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 52 o SEQ ID NO: 53 o SEQ ID NO: 62 o SEQ ID NO: 63; y la segunda secuencia de polinucleótidos comprende una secuencia por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 34.

36.- El ácido nucleico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, caracterizado además porque el DN-TGF β RII comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 2, o es codificado por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o

100% idéntica a SEQ ID NO: 14.

37.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque la primera secuencia de polinucleótidos y la segunda secuencia de polinucleótidos están separadas por un enlazador.

38.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque la segunda secuencia de polinucleótidos y la tercera secuencia de polinucleótidos están separadas por un enlazador.

39.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el ácido nucleico comprende de 5' a 3' la segunda secuencia de polinucleótidos, un enlazador y la primera secuencia de polinucleótidos.

40.- El ácido nucleico de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el ácido nucleico comprende de 5' a 3' la segunda secuencia de polinucleótidos, un enlazador, la primera secuencia de polinucleótidos, un enlazador y la tercera secuencia de polinucleótidos.

41.- Un vector, caracterizado porque comprende el ácido nucleico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

42.- El vector de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque el vector es un vector de expresión.

43.- El vector de conformidad con la reivindicación 41 o 42, caracterizado además porque el vector se selecciona del grupo que consiste en un vector de ADN, un vector de ARN, un plásmido, un vector lentiviral, un vector adenoviral, un vector viral adeno-asociado y un vector retroviral.

44.- El vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, caracterizado además porque comprende adicionalmente un promotor EF-1a.

45.- El vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, caracterizado además porque comprende adicionalmente un elemento regulador post-transcripción del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE).

46.- El vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 45, caracterizado además porque comprende adicionalmente un elemento de respuesta rev (RRE).

47.- El vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 46, caracterizado además porque comprende adicionalmente una secuencia de cPPT.

48.- El vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 47, caracterizado además porque el vector es un vector de auto-inactivación.

49.- Una célula inmune modificada o una célula precursora de la misma, caracterizada porque comprende el ácido nucleico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, o el vector de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 48.

50.- Una célula inmune modificada o una célula precursora de la misma, caracterizada porque comprende: un primer receptor de antígenos quimérico (CAR) que comprende un primer dominio de unión a antígeno capaz de unirse a IL13R α 2; y un segundo receptor de antígenos quimérico (CAR) que comprende un segundo dominio de unión a antígeno capaz de unirse al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o una isoforma del mismo; y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII).

51.- Una célula inmune modificada o una célula precursora de la misma, caracterizada porque comprende un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde: el primer CAR comprende: una región variable de cadena pesada que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs), en donde HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos TKYGVH (SEQ ID NO: 1) o SRNGMS (SEQ ID NO: 12), HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos GVKWAGGSTDYNSALMS (SEQ ID NO: 3) o TVSSGGSYIYYADSVKG (SEQ ID NO: 13), y HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos DHRDAMDY (SEQ ID NO: 4) o QGTTALATRFFDV (SEQ ID NO: 15); y una región variable de cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDRs), en donde LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos TASLSVSSTYLH (SEQ ID NO: 5) o KASQDVGTAVA (SEQ ID NO: 16), LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos STSNLAS (SEQ ID NO: 6) o SASYST (SEQ ID NO: 17), y LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7) o QHHYSAPWT (SEQ ID NO: 18); y el segundo CAR comprende: una región variable de cadena pesada que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs), en donde HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GYSITSDFAWN (SEQ ID NO: 25), HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos GYISYSGNTRYNPSLK (SEQ ID NO: 26), y HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos VTAGRGFPYW (SEQ ID NO: 27); y una región variable de cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDRs), en donde LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos HSSQDINSNIG (SEQ ID NO: 28), LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos HGTLNDD (SEQ ID NO: 29), y LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos VQYAQFPWT (SEQ ID NO: 30).

52.- Una célula inmune modificada o una célula precursora de la misma, caracterizada porque comprende un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde: el primer CAR comprende: una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 8 o 19; y/o una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 9 o 20; y el segundo CAR comprende: una región variable de cadena pesada

que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 31; y/o una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 32.

53.- Una célula inmune modificada o una célula precursora de la misma, caracterizada porque comprende un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde: el primer CAR comprende un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 10 u 11; y el segundo CAR comprende un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 33 o 71.

54.- Una célula inmune modificada o una célula precursora de la misma, caracterizada porque comprende un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde: el primer CAR comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 23, 24, 42 o 43; y el segundo CAR comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 35 o 75.

55.- Una célula inmune modificada o una célula precursora de la misma, caracterizada porque comprende un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde: el primer CAR comprende: una región variable de cadena pesada codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 44 o 54; y una región variable de cadena ligera codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 48 o 58; y el segundo CAR comprende: una región variable de cadena pesada codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 73; y una región variable de cadena ligera codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 74.

56.- Una célula inmune modificada o una célula precursora de la misma, caracterizada porque comprende un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde: el primer CAR comprende un scFv codificado por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ

ID NO: 64, 65, 66 o 69; y el segundo CAR comprende un scFv codificado por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 70.

57.- Una célula inmune modificada o una célula precursora de la misma, caracterizada porque comprende un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde: la primera secuencia de polinucleótidos comprende una secuencia por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 52 o SEQ ID NO: 53 o SEQ ID NO: 62 o SEQ ID NO: 63; y la segunda secuencia de polinucleótidos comprende una secuencia por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 34.

58.- La célula inmune modificada o célula precursora de la misma de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 57, caracterizada porque el DN-TGF β RII comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 2, o es codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 14.

59.- La célula modificada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49 a 58, caracterizada porque el segundo CAR es capaz de unirse a una isoforma del EGFR seleccionada del grupo que consiste en EGFR de tipo silvestre (wtEGFR), EGFR mutado, EGFR^{A289V}, EGFR^{A289D}, EGFR^{A289T}, EGFR^{A289T}, EGFR^{R108K}, EGFR^{R108G}, EGFR^{G598V}, EGFR^{D126Y}, EGFR^{C628F}, EGFR^{R108K/A289V}, EGFR^{R108K/D126Y}, EGFR^{A289V/G598V}, EGFR^{A289V/C628F} y variante II del EGFR, o cualquier combinación de los mismos.

60.- La célula modificada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49 a 59, caracterizada además porque la célula modificada es una célula T modificada.

61.- La célula modificada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49 a 60, caracterizada además porque la célula modificada es una célula autóloga.

62.- La célula modificada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49 a 61, caracterizada además porque la célula modificada es una célula autóloga obtenida de un sujeto humano.

63.- La célula modificada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49 a 62, caracterizada además porque el DN-TGF β RII comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 2.

64.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la célula modificada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49 a 63.

65.- Un método para tratar una enfermedad en un sujeto en necesidad del mismo,

caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la célula modificada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 49 a 63, o la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 64.

66.- El método de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado además porque la enfermedad es un cáncer.

67.- El método de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado además porque el cáncer es un glioma.

68.- El método de conformidad con la reivindicación 65 o 66, caracterizado además porque el cáncer es un astrocitoma.

69.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 68, caracterizado además porque el cáncer es un astrocitoma de alto grado.

70.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 68, caracterizado además porque el cáncer es glioblastoma.

71.- Un método para tratar el glioblastoma en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una célula T modificada que comprende: un primer receptor de antígenos quimérico (CAR) que comprende un primer dominio de unión a antígeno capaz de unirse a IL13R α 2; y un segundo receptor de antígenos quimérico (CAR) que comprende un segundo dominio de unión a antígeno capaz de unirse al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o una isoforma del mismo; y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII).

72.- Un método para tratar el glioblastoma en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una célula T modificada que comprende: un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde el primer CAR comprende: una región variable de cadena pesada que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs), en donde HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos TKYGVH (SEQ ID NO: 1) o SRNGMS (SEQ ID NO: 12), HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos GVKWAGGSTDYNSALMS (SEQ ID NO: 3) o TVSSGGSYIYYADSVKG (SEQ ID NO: 13), y HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos DHRDAMDY (SEQ ID NO: 4) o QGTTALATRFFDV (SEQ ID NO: 15); y el segundo CAR comprende: una región variable de cadena pesada que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs), en donde HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos GYSITSDFAWN (SEQ ID NO: 25), HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos GYISYSGNTRYNP SLK (SEQ ID NO: 26), y HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos VTAGRGFPYW (SEQ ID NO: 27); y una región variable de cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDRs), en donde LCDR1 comprende la

secuencia de aminoácidos HSSQDINSNIG (SEQ ID NO: 28), LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos HGTNLDD (SEQ ID NO: 29), y LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos VQYAQFPWT (SEQ ID NO: 30).

73.- Un método para tratar el glioblastoma en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una célula T modificada que comprende: un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde: el primer CAR comprende: una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 8 o 19; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 9 o 20; y el segundo CAR comprende: una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 31; y/o una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 32.

74.- Un método para tratar el glioblastoma en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una célula T modificada que comprende: un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde: el primer CAR comprende un scFv que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 10 o SEQ ID NO: 11 o SEQ ID NO: 21 o SEQ ID NO: 22, y el segundo CAR comprende un scFv que comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 33 o 71.

75.- Un método para tratar el glioblastoma en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una célula T modificada que comprende: un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde: el primer CAR comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 24 o SEQ ID NO: 42 o SEQ ID NO: 43; y el segundo CAR comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 35 o 75.

76.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 71 a 75, caracterizado además porque el DN-TGF β RII comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 2, o es codificada por

una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 2.

77.- Un método para tratar el glioblastoma en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una célula T modificada que comprende: un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde: el primer CAR comprende: una región variable de cadena pesada codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 44 o 54; y una región variable de cadena ligera codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 48 o 58; y el segundo CAR comprende: una región variable de cadena pesada codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 73; y una región variable de cadena ligera codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 74.

78.- Un método para tratar el glioblastoma en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una célula T modificada que comprende: un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde: el primer CAR comprende un scFv codificado por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 64, 65, 66 o 69; y el segundo CAR comprende un scFv codificado por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 70.

79.- Un método para tratar el glioblastoma en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una célula T modificada que comprende: un primer CAR capaz de unirse a IL13R α 2, un segundo CAR capaz de unirse al EGFR o una isoforma del mismo, y un receptor de tipo II de TGF β negativo dominante (DN-TGF β RII), en donde: el primer CAR comprende una secuencia por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 52 o SEQ ID NO: 53 o SEQ ID NO: 62 o SEQ ID NO: 63; y el segundo CAR comprende una secuencia por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 34.

80.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 77 a 79, caracterizado porque el DN-TGF β RII comprende una secuencia de aminoácidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 2, o es codificada por una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%

idéntica a SEQ ID NO: 14.

81.- Un método para tratar el glioblastoma en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una célula T modificada que comprende una secuencia de polinucleótidos por lo menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a SEQ ID NO: 76 o 78.