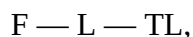


REIVINDICACIONES

1. Un adaptador biespecífico que comprende la siguiente estructura:



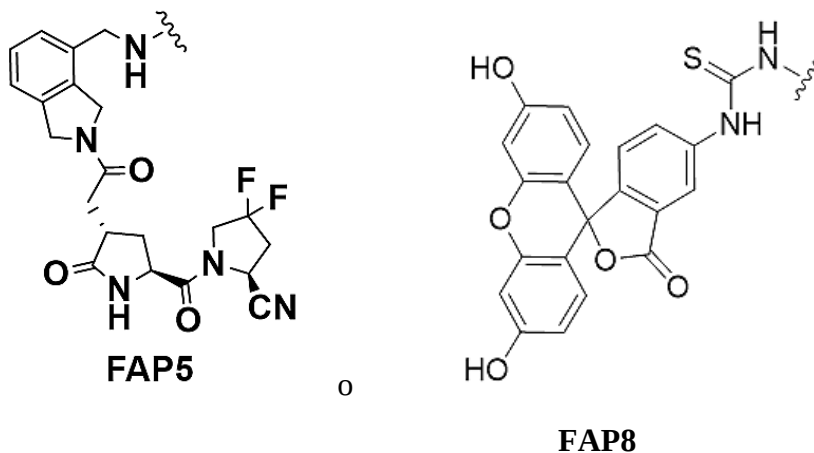
o una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

F comprende una fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína (FITC) o N-hidroxisuccinimida (NHS)-fluoresceína;

L comprende un enlazador (linker); y

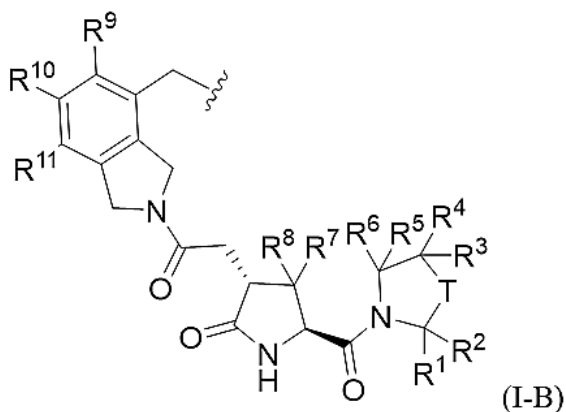
TL comprende un ligando de direccionamiento que comprende un radical de un ligando de la proteína de activación de fibroblastos (FAP) o un radical de un ligando del antígeno prostático específico de membrana (PSMA).

2. El adaptador biespecífico de la reivindicación 1, en donde el ligando de direccionamiento comprende un radical de un ligando de FAP que comprende una estructura de:



en donde es el punto de unión al enlazador.

3. El adaptador biespecífico de la reivindicación 2, en donde el ligando de direccionamiento comprende un radical de un ligando FAP5 que comprende una estructura representada por la fórmula I-B:



en donde:

 es el punto de unión al enlazador;

T es metileno sustituido o no sustituido (-CH₂-), amino sustituido o no sustituido (-NH-), -O-, o -S-;

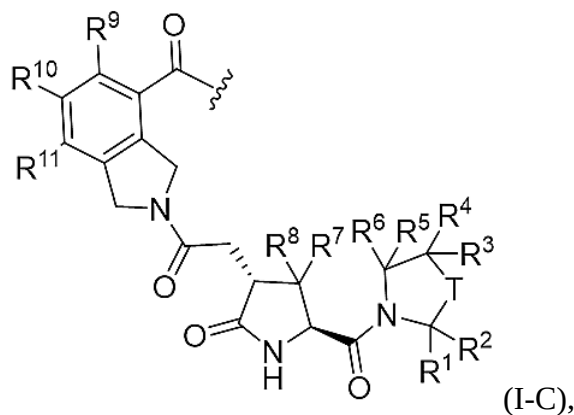
R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -CN, -CHO, -B(OH)₂, -C(O)alquilo, -C(O)arilo-, -C=C-C(O)arilo, -C=C-S(O)₂arilo, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂NH₂, -PO₃H₂, -SO₂F y 5-tetrazolilo;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, F, Cl, Br, I, -C₁-6alquilo, -O-C₁-6alquilo y -S-C₁-6alquilo;

R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno; y

R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -C₁-6alquilo, -O-C₁-6alquilo, -S-C₁-6alquilo, F, Cl, Br e I.

4. El adaptador biespecífico de la reivindicación 2, en donde el ligando de direccionamiento comprende un radical de un ligando FAP5 que comprende una estructura representada por la fórmula I-C:



en donde:

 es el punto de unión al enlazador;

T es metileno sustituido o no sustituido (-CH₂-), amino sustituido o no sustituido (-NH-), -O-, o -S-;

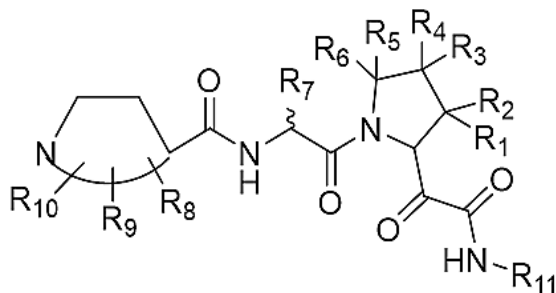
R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -CN, -CHO, -B(OH)₂, -C(O)alquilo, -C(O)arilo-, -C=C-C(O)arilo, -C=C-S(O)₂arilo, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂NH₂, -PO₃H₂, -SO₂F y 5-tetrazolilo;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, F, Cl, Br, I, -C₁-6alquilo, -O-C₁-6alquilo y -S-C₁-6alquilo;

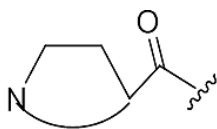
R5, R6, R7 y R8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno; y

R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -C1-6alquilo, -O-C1-6alquilo, -S-C1-6alquilo, F, Cl, Br e I.

5. El adaptador biespecífico de la reivindicación 2, en donde el ligando de direccionamiento comprende un radical de un ligando FAP8 que comprende una estructura:



en donde:



representa un heterociclo funcionalizado de 5 a 10 miembros que contiene N, aromático o no aromático, mono- o bicíclico, que opcionalmente comprende adicionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -D, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -C1-6 alquilo, -O-C1-6 alquilo y -S-C1-6 alquilo;

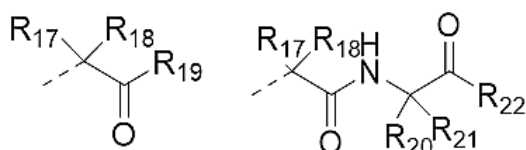
R3 y R4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -C1-6 alquilo, -O-C1-6 alquilo y -S-C1-6 alquilo;

R5 y R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -C1-6 alquilo, -O-C1-6 alquilo y -S-C1-6 alquilo;

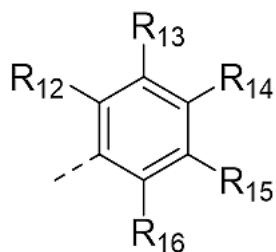
R7 se selecciona del grupo que consiste en -H, -D, OH, CH₂=, -CH₃, CH₃CH₂-, (CH₃)₂CH-, (CH₃)₃C-, -CH₂Ph y -CH₂Ph sustituido;

R8-R10 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -SO₃H, -SO₂NH₂, -NH₂, -N₃, -NH=NH, -C1-6 alquilo, -O-C1-6 alquilo y -S-C1-6 alquilo; y

R11 se selecciona del grupo que consiste en -H, -D, alquilo C1-C10, cicloalquilo C3-



C10, adamantilo, , arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo C7-C20 sustituido o no sustituido, en donde el arilo es:



en donde:

R12 y R16 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -D, halógeno, -C1-C3 alquilo, -C1-C3 alcoxi, -CF3 y -C(=O)-OR23, en donde R23 se selecciona del grupo que consiste en H, D, halógeno, -C1-C4 alquilo y -C1-C3 alcoxi;

R13, R14 y R15 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -D, halógeno, -OMe, -C1-C3 alquilo, -C1-C3 alcoxi, -CF3 y -C(=O)-OR23, en donde R23 se selecciona del grupo que consiste en -H, -D, halógeno, -C1-C4 alquilo y -C1-C3 alcoxi;

R17, R18, R20 y R21 se seleccionan independientemente entre -H y -CH3; y

R19 y R22 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, dimetoxifenilo y arilo.

6. El adaptador biespecífico de la reivindicación 1, en donde el ligando de direccionamiento comprende un radical de un ligando de PSMA y es ácido (((S)-5-amino-1-carboxipentilo)carbamoil)-L-glutámico (PSMAL1) o ácido 2-[3-(1,3-dicarboxipropil)ureido]pentanodioico (DUPA).

7. El adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el enlazador comprende o consiste esencialmente en polietilenglicol (PEG) o un derivado de PEG, tal como, opcionalmente:

PEG3 a PEG16 y, opcionalmente, PEG4 a PEG15 o PEG3 a PEG12;

PEG12, PEG15, PEG16 o PEG18;

PEG4 a PEG16;

PEG16;

PEG3 a PEG15;

PEG15;

PEG3 a PEG12;

PEG6;

PEG3 a PEG8; o

PEG6..

8. El adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso con una célula T con receptor de antígeno quimérico anti-fluoresceína (CAR-T) en el tratamiento del cáncer.

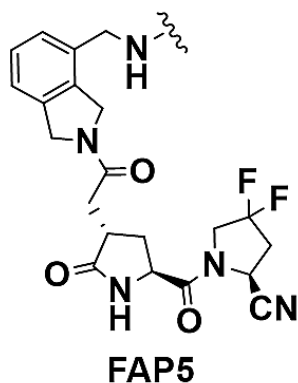
9. El adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para uso con una célula CAR-T anti-fluoresceína en el tratamiento de cáncer que expresa FAP, en donde opcionalmente el enlazador comprende o consiste esencialmente en PEG3 a PEG15 y, opcionalmente, PEG15.

10. El adaptador biespecífico de la reivindicación 1 o de la reivindicación 6 para uso con una célula CAR-T anti-fluoresceína en el tratamiento de cáncer que expresa PSMA, en donde opcionalmente el enlazador comprende o consiste esencialmente en PEG3 a PEG12 y, opcionalmente, PEG6, o PEG3 a PEG8 y, opcionalmente, PEG6.

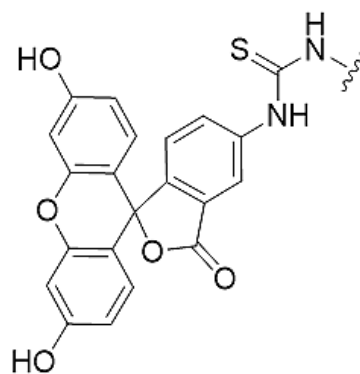
11. Una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende el adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Una combinación de adaptadores biespecíficos para uso con células T con receptor de antígeno quimérico anti-fluoresceína (CAR-T) en el tratamiento del cáncer, que comprende:

(i) un primer adaptador biespecífico que comprende el adaptador biespecífico de la reivindicación 1 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el ligando de direccionamiento del primer adaptador biespecífico comprende un radical de un ligando de FAP que tiene una fórmula de:

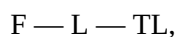


o



En donde  es el punto de unión al enlazador; y

(ii) un segundo adaptador biespecífico que comprende la siguiente estructura::



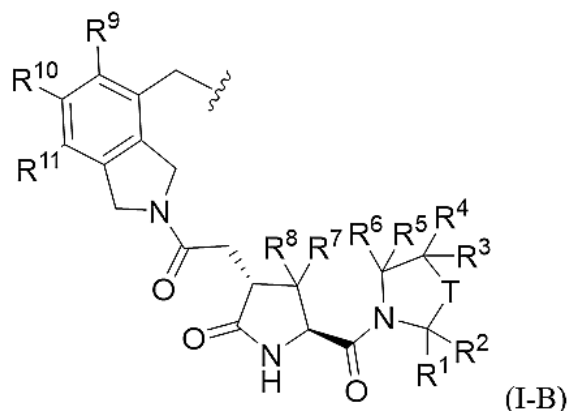
o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

F comprende una fluoresceína, FITC o NHS-fluoresceína,

L comprende un enlazador, y

TL comprende un ligando de direccionamiento que comprende un radical de un ligando del receptor de folato (FR) o un radical de un ligando de PSMA.

13. La combinación de la reivindicación 12, en donde el radical del ligando de FAP del primer adaptador biespecífico tiene una estructura representada por la fórmula I-B:



T es metileno sustituido o no sustituido (-CH₂-), amino sustituido o no sustituido (-NH-), -O-, o -S-;

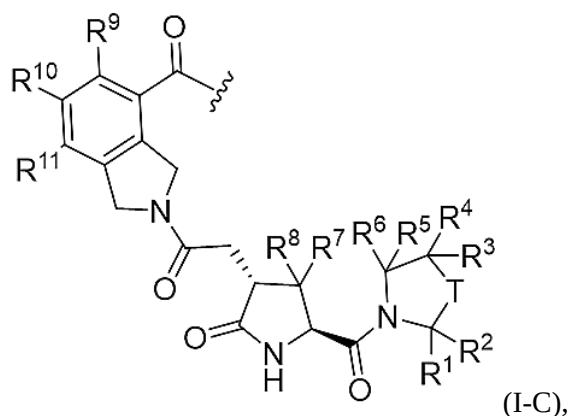
R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -CN, -CHO, -B(OH)₂, -C(O)alquilo, -C(O)arilo-, -C=C-C(O)arilo, -C=C-S(O)₂arilo, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂NH₂, -PO₃H₂, -SO₂F y 5-tetrazolilo;

R3 y R4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, F, Cl, Br, I, -C1-6alquilo, -O-C1-6alquilo y -S-C1-6alquilo;

R5, R6, R7 y R8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno; y

R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -C1-6alquilo, -O-C1-6alquilo, -S-C1-6alquilo, F, Cl, Br e I; o

una estructura representada por la fórmula I-C:



En donde:

 es el punto de unión al enlazador;

T es metileno sustituido o no sustituido (-CH₂-), amino sustituido o no sustituido (-NH-), -O-, o -S-;

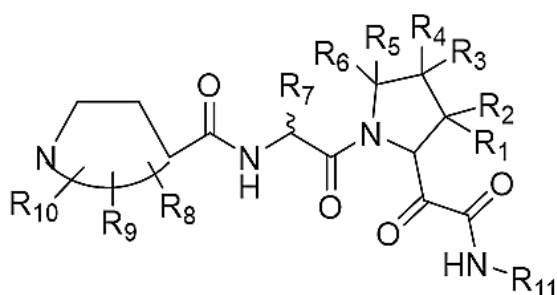
R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -CN, -CHO, -B(OH)₂, -C(O)alquilo, -C(O)arilo-, -C=C-C(O)arilo, -C=C-S(O)₂arilo, -CO₂H, -SO₃H, -SO₂NH₂, -PO₃H₂, -SO₂F y 5-tetrazolilo;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, F, Cl, Br, I, -C₁-6alquilo, -O-C₁-6alquilo y -S-C₁-6alquilo;

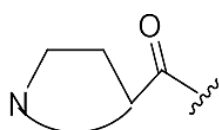
R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno; y

R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -C₁-6 alquilo, -O-C₁-6alquilo, -S-C₁-6alquilo, F, Cl, Br e I; o

una estructura que comprende la siguiente fórmula:



En donde:



representa un heterociclo funcionalizado de 5 a 10 miembros que contiene N, aromático o no aromático, mono- o bicíclico, que opcionalmente comprende adicionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -D, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -C1-6 alquilo, -O-C1-6 alquilo y -S-C1-6 alquilo;

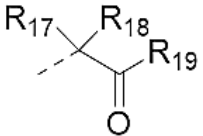
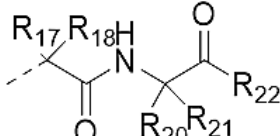
R3 y R4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -C1-6 alquilo, -O-C1-6 alquilo y -S-C1-6 alquilo;

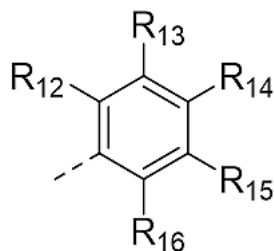
R5 y R6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -C1-6 alquilo, -O-C1-6 alquilo y -S-C1-6 alquilo;

R7 se selecciona del grupo que consiste en -H, -D, OH, CH₂=, -CH₃, CH₃CH₂-, (CH₃)₂CH-, (CH₃)₃C-, -CH₂Ph y -CH₂Ph sustituido;

R8-R10 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -SO₃H, -SO₂NH₂, -NH₂, -N₃, -NH=NH, -C1-6 alquilo, -O-C1-6 alquilo y -S-C1-6 alquilo; y

R11 se selecciona del grupo que consiste en -H, -D, alquilo C1-C10, cicloalquilo

C3-C10, adamantilo, , , arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo C7-C20 sustituido o no sustituido, en donde el arilo es:



En donde:

R12 y R16 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -D, halógeno, -C1-C3 alquilo, -C1-C3 alcoxi, -CF₃ y -C(=O)-OR₂₃, en donde R₂₃ se selecciona del grupo que consiste en H, D, halógeno, -C1-C4 alquilo y -C1-C3 alcoxi;

R13, R14 y R15 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -D, halógeno, -OMe, -C1-C3 alquilo, -C1-C3 alcoxi, -CF₃ y -C(=O)-OR₂₃, en donde R₂₃ se selecciona del grupo que consiste en -H, -D, halógeno, -C1-C4 alquilo y -C1-C3 alcoxi;

R17, R18, R20 y R21 se seleccionan independientemente entre -H y -CH₃; y

R19 y R22 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, dimetoxifenilo y arilo..

14. La combinación de la reivindicación 12, en donde el ligando de direccionamiento del segundo adaptador biespecífico, o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, comprende un radical de un ligando de PSMA.

15. La combinación de la reivindicación 12, en donde el enlazador del primer adaptador biespecífico comprende o consiste esencialmente en polietilenglicol (PEG).

16. La combinación de la reivindicación 14, en donde el ligando de direccionamiento es o comprende (((S)-5-amino-1-carboxipentilo)carbamoil)-L-glutámico (PSMAL1) o ácido 2-[3-(1,3-dicarboxipropil)ureido]pentanodioico (DUPA).

17. La combinación de la reivindicación 12, en donde el ligando de direccionamiento del segundo adaptador biespecífico es un radical de un folato o un fragmento o análogo funcional del mismo.

18. La combinación de la reivindicación 17, en donde el folato es folato, dihidrofolato, tetrahydrofolato, 5,10-metilentetrahydrofolato (5,10-MTHF), 5-metiltetrahydrofolato (5-MTHF) o raltitrexed.

19. La combinación de la reivindicación 16, en donde el ligando de PSMA es DUPA y el enlazador comprende o consiste esencialmente en PEG o un derivado de PEG, tal como, opcionalmente:

PEG3 a PEG12 y, opcionalmente, PEG6;

PEG3 a PEG16 y, opcionalmente, PEG4 a PEG15 o PEG3 a PEG12;

PEG12, PEG15, PEG16 o PEG18;

PEG4 a PEG16 y, opcionalmente, PEG16;

PEG3 a PEG15 y, opcionalmente, PEG15;

PEG3 a PEG8 y, opcionalmente, PEG6.

20. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 12-19 para uso con una célula CAR-T anti-fluoresceína en el tratamiento del cáncer.

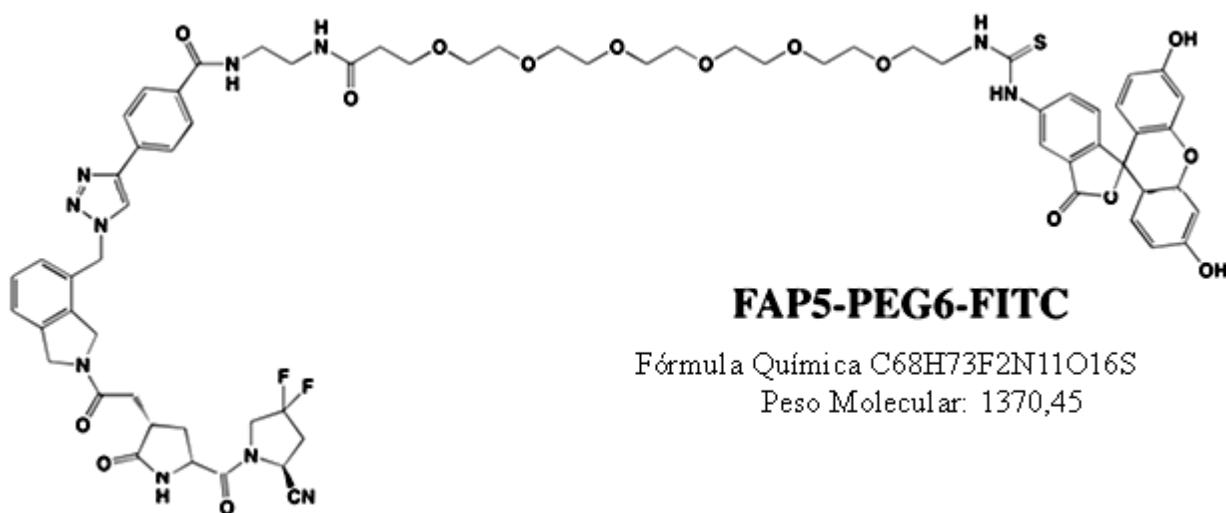
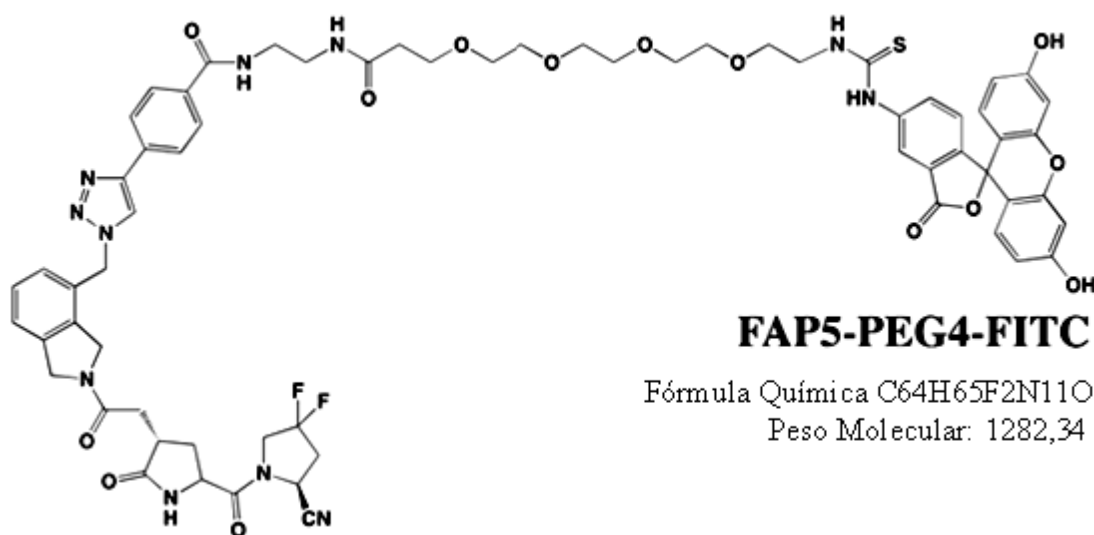
21. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 12-19 para uso con una célula CAR-T anti-fluoresceína en el tratamiento de cáncer que expresa FAP.

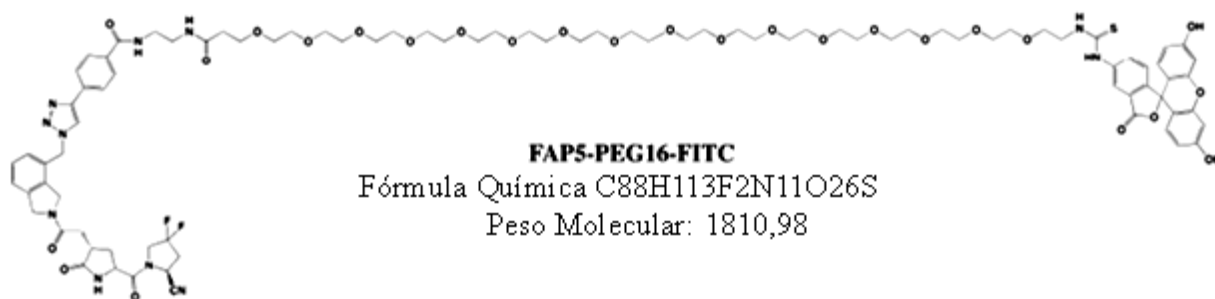
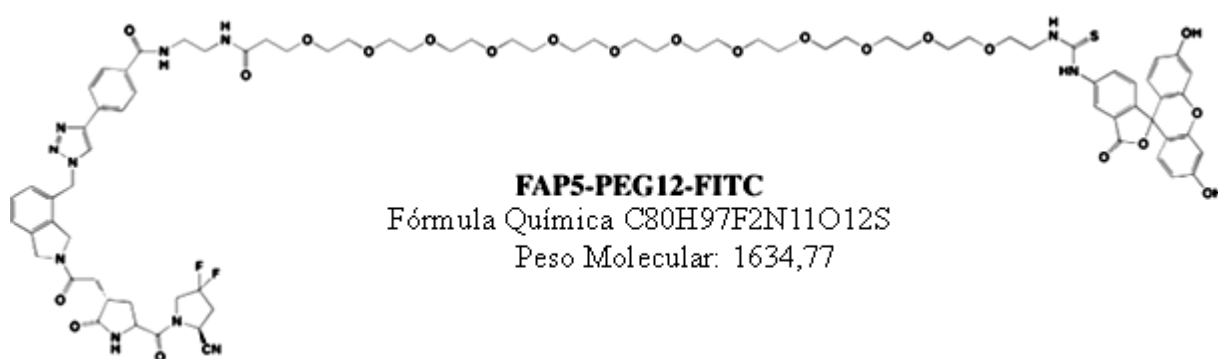
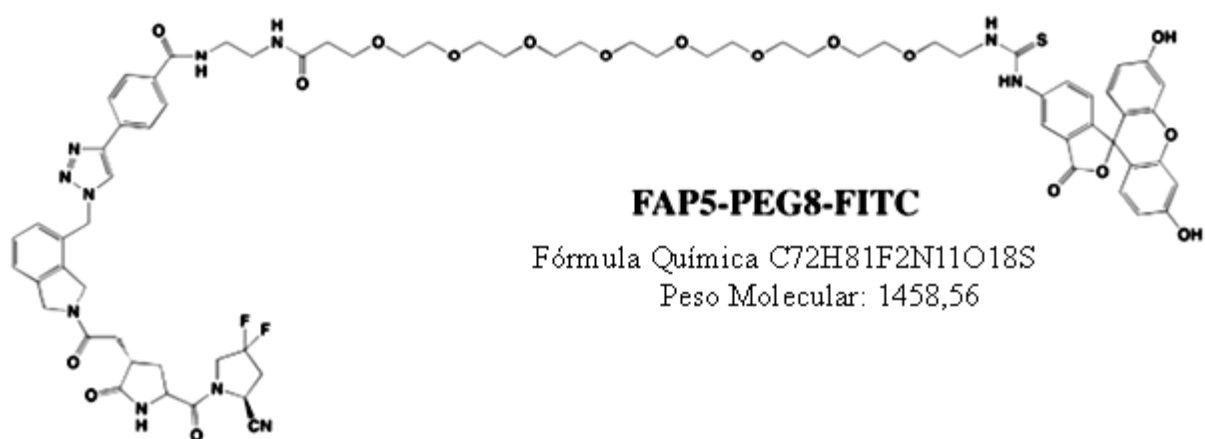
22. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 12-16 y 19 para uso con una célula CAR-T anti-fluoresceína en el tratamiento de cáncer que expresa PSMA.

23. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 12-15, 17 y 18 para uso con una célula CAR-T anti-fluoresceína en el tratamiento de cáncer que expresa el receptor de folato.

24. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 12-19, en donde el primer y el segundo adaptador biespecífico están formulados en composiciones farmacéuticas separadas.

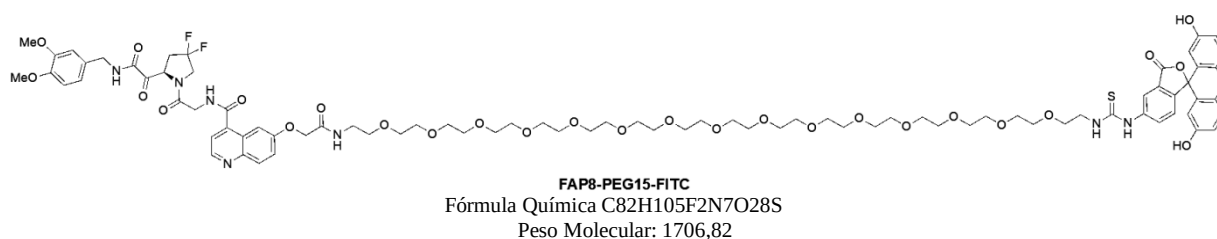
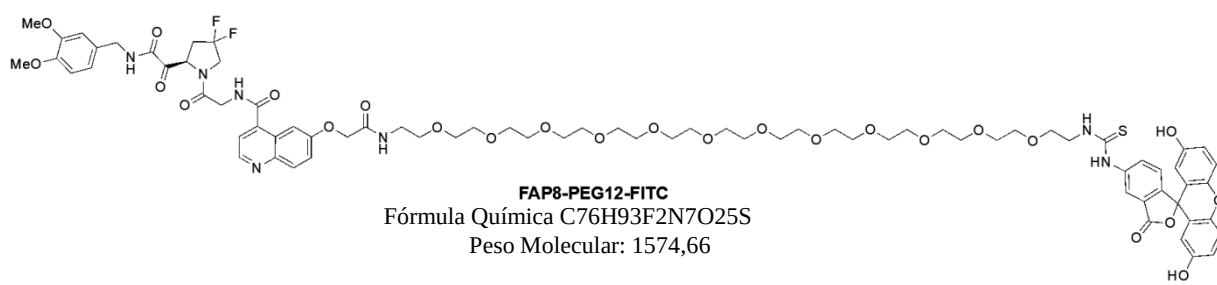
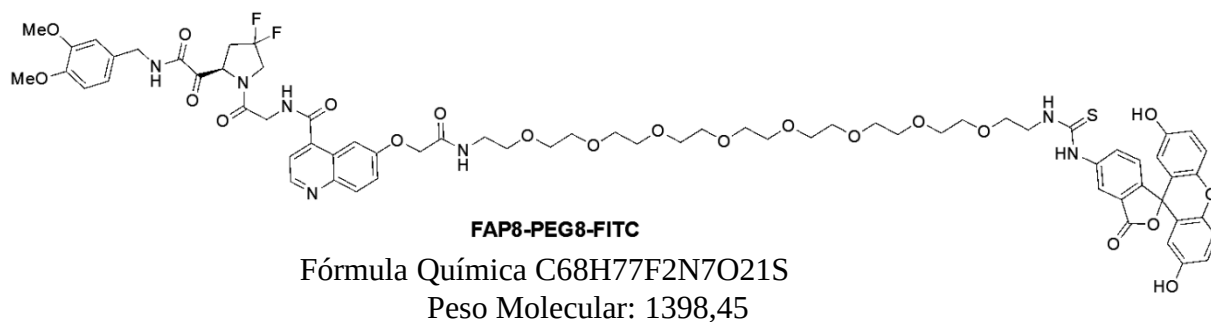
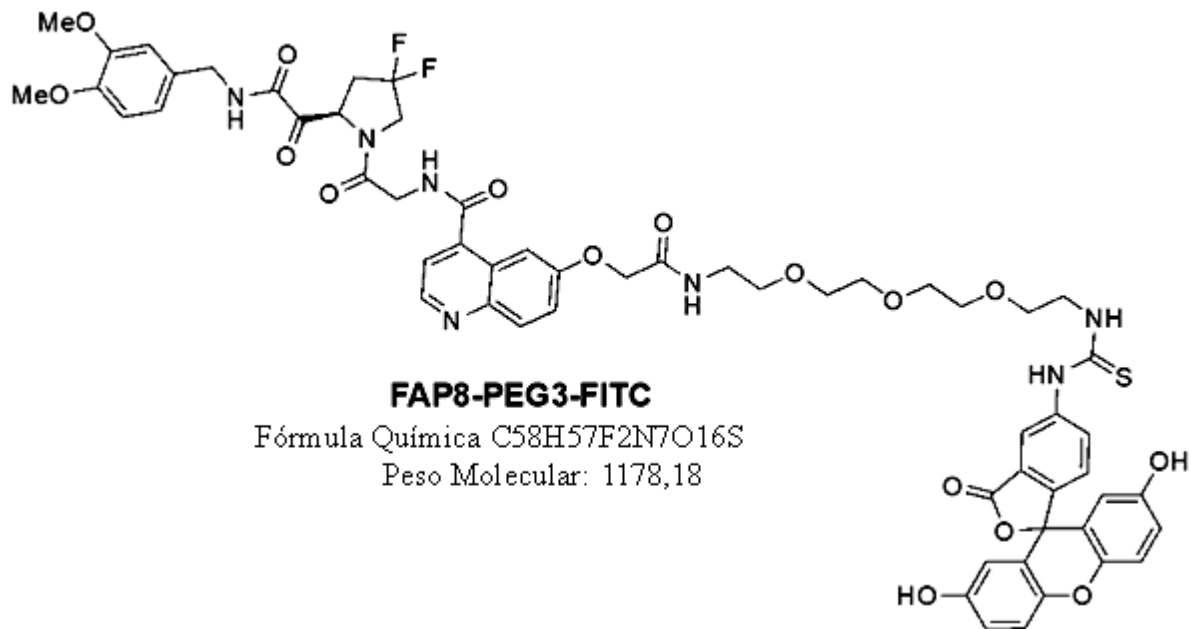
25. Un adaptador biespecífico para uso con una célula T con receptor de antígeno quimérico anti-fluoresceína (CAR-T) en el tratamiento de un cáncer que expresa la proteína de activación de fibroblastos (FAP), cuyo adaptador tiene o comprende una de las siguientes estructuras:



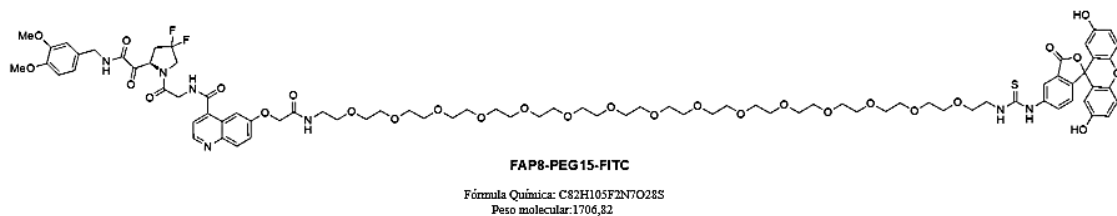


o que comprende una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las estructuras anteriores.

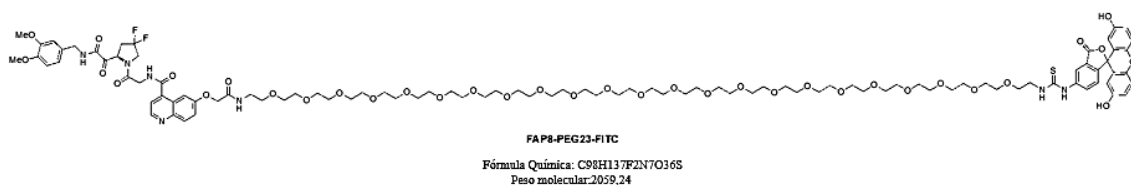
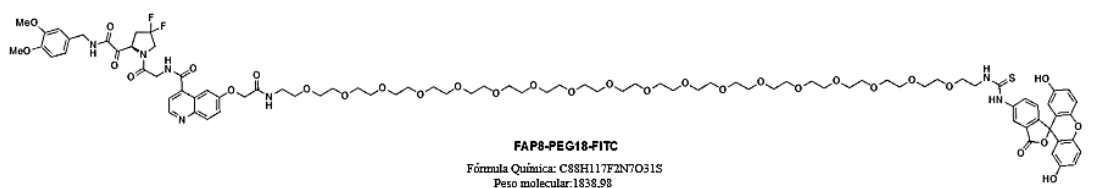
26. Un adaptador biespecífico para uso con una célula T con receptor de antígeno quimérico anti-fluoresceína (CAR-T) en el tratamiento de un cáncer que expresa FAP, cuyo adaptador tiene o comprende una de las siguientes estructuras:



,

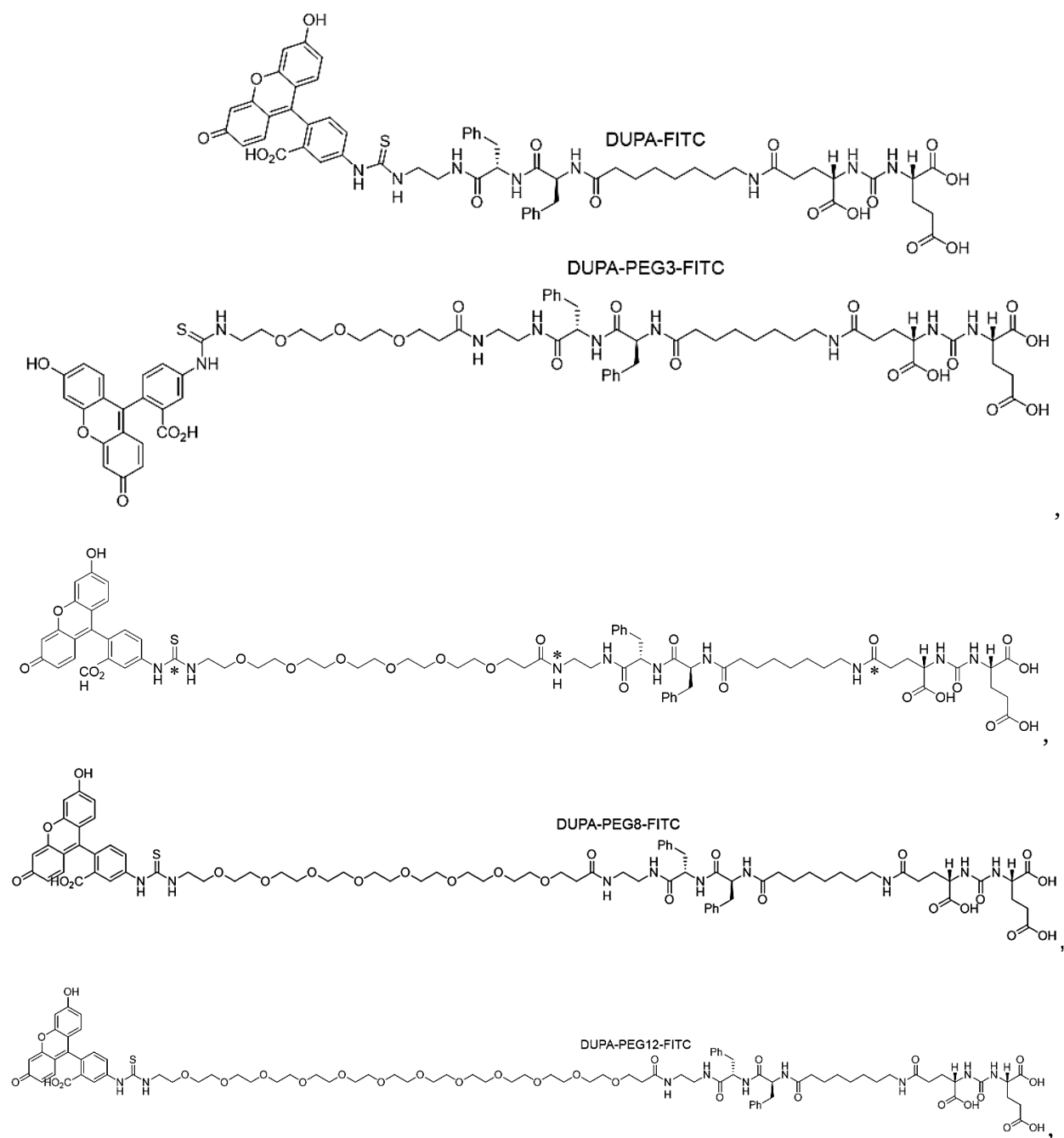


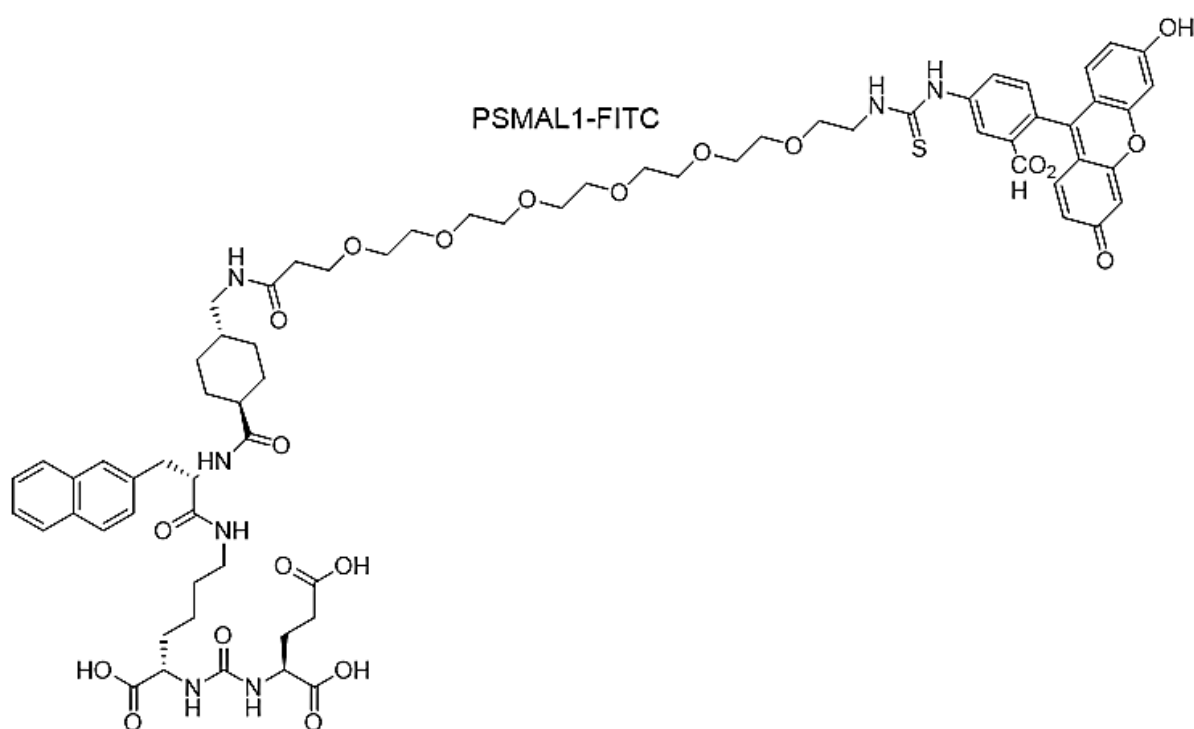
,



, o que comprende una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las estructuras anteriores.

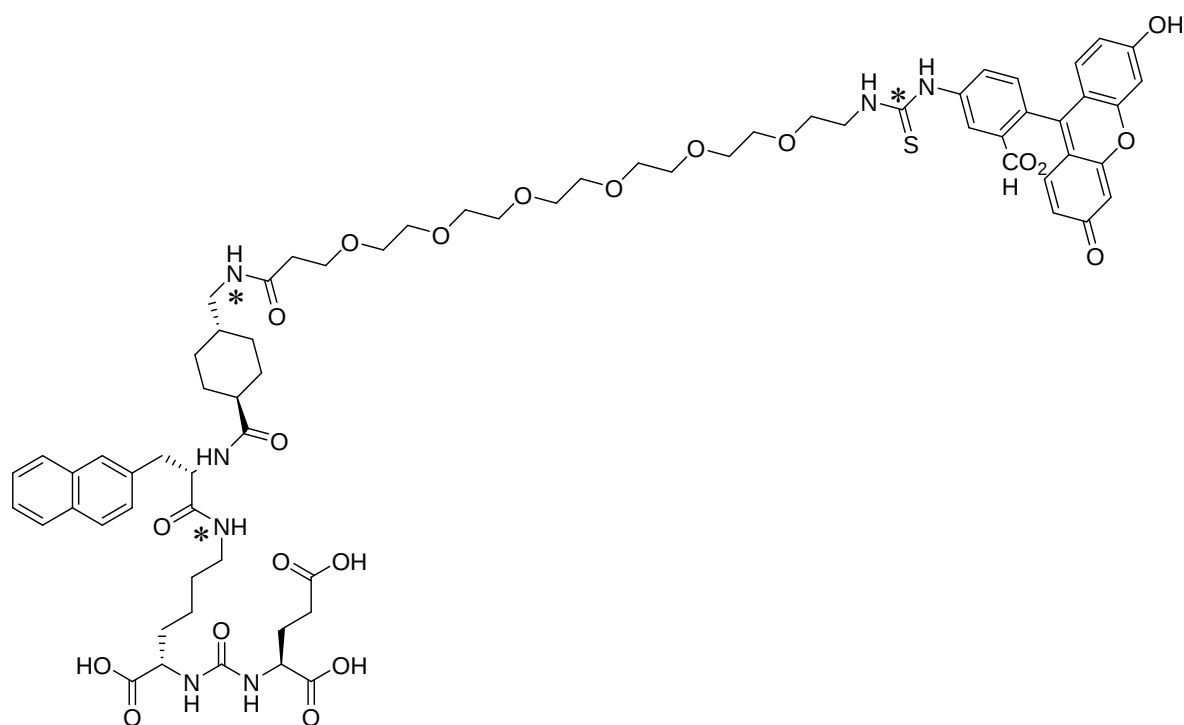
27. Un adaptador biespecífico para uso con una célula T con receptor de antígeno quimérico anti-fluoresceína (CAR-T) en el tratamiento de un cáncer de antígeno prostático específico de membrana (PSMA), cuyo adaptador tiene o comprende una de las siguientes estructuras:





o que comprende una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores.

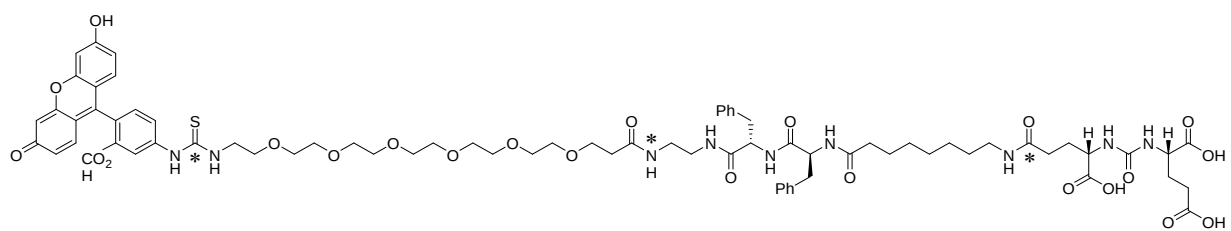
28. Un adaptador biespecífico para uso con una célula T con receptor de antígeno quimérico anti-fluoresceína (CAR-T) en el tratamiento de cáncer que expresa PSMA, cuyo adaptador tiene la estructura:



0

es una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. Un adaptador biespecífico para uso con una célula T con receptor de antígeno quimérico anti-fluoresceína (CAR-T) en el tratamiento de cáncer que expresa PSMA, cuyo adaptador tiene la estructura:



o es una sal o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Un kit que comprende:

- (i) al menos una unidad de dosis de un adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o 25-29, una composición farmacéutica que comprende un adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o 25-29 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una combinación de cualquiera de las reivindicaciones 12-24; y
 - (ii) al menos una unidad de dosis de células T con receptor de antígeno quimérico anti-fluoresceína (CAR-T) o una composición farmacéutica que comprende células CAR-T anti-fluoresceína y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable;
- en donde (i) y (ii) están opcionalmente en recipientes separados.

31. Un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto cantidades eficaces para el tratamiento del cáncer de:

(i) células T con receptor de antígeno quimérico anti-fluoresceína (CAR-T) o una composición farmacéutica que comprende células CAR-T anti-fluoresceína y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(ii) un adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 25-29, una composición farmacéutica de la reivindicación 11, o una combinación de cualquiera de las reivindicaciones 12-24;

tras lo cual el sujeto es tratado contra el cáncer.

32. El método de la reivindicación 31, en donde la CAR comprende:

una región de reconocimiento que comprende una región de fragmento de anticuerpo de cadena sencilla (scFv) de un anticuerpo anti-fluoresceína;

un dominio de coestimulación y el dominio de coestimulación es CD28, CD137 (4-1BB), CD134 (OX40) o CD278 (ICOS); y/o

un dominio de señalización de activación que es una cadena CD3 ζ de células T o un receptor Fc γ .

33. El método de la reivindicación 31, en donde la fluoresceína del adaptador biespecífico se une con afinidad a la célula CAR-T anti-fluoresceína al exponerse a esta, y el ligando de direccionamiento del adaptador biespecífico enlaza la célula CAR-T anti-fluoresceína unida a una célula cancerosa objetivo o a un fibroblasto asociado a cáncer (CAF) cuando el ligando de direccionamiento del adaptador biespecífico se une con afinidad a un receptor presente en dicha célula cancerosa objetivo o CAF.

34. El método de la reivindicación 33, en donde el receptor en la célula cancerosa objetivo o en el CAF es una FAP sobreexpresada, un PSMA sobreexpresado y/o un receptor de folato (FR).

35. El método de la reivindicación 31, en donde (i) y (ii) se administran simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden, por las mismas o diferentes vías.

36. El método de la reivindicación 31, en donde (ii) comprende la combinación de cualquiera de las reivindicaciones 25-29 y el primer y segundo adaptador biespecífico se administran al sujeto simultáneamente por las mismas o diferentes vías.

37. El método de la reivindicación 31, en donde (ii) comprende la combinación de cualquiera de las reivindicaciones 25-29 y el primer y segundo adaptador biespecífico se administran al sujeto secuencialmente, en cualquier orden, por las mismas o diferentes vías.

38. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31-37, en donde (i) y (ii) se administran cada uno por vía intravenosa.

39. El método de la reivindicación 31, en donde el cáncer es un cáncer que expresa FAP y al menos un adaptador biespecífico de (ii) comprende un radical de un ligando de FAP.

40. El método de la reivindicación 31, en donde el cáncer es un cáncer que expresa PSMA y al menos un adaptador biespecífico de (ii) comprende un radical de un ligando de PSMA.

41. El método de la reivindicación 31, en donde el cáncer es un cáncer que expresa el receptor de folato y (ii) comprende una combinación de cualquiera de las reivindicaciones 12-15, 17 y 18.

42. Un método de tratamiento de cáncer que expresa FAP en un sujeto, que comprende administrar al sujeto cantidades eficaces para el tratamiento del cáncer de

(i) células T con receptor de antígeno quimérico anti-fluoresceína (CAR-T) o una composición farmacéutica que comprende células CAR-T anti-fluoresceína y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(ii) el adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una composición farmacéutica que comprende el mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, tras lo cual el sujeto es tratado contra el cáncer.

43. El método de la reivindicación 42, en donde la CAR tiene una región de reconocimiento y la región de reconocimiento es una región scFv de un anticuerpo anti-fluoresceína.

44. El método de la reivindicación 42 o 43, en donde la CAR comprende:
un dominio de coestimulación y el dominio de coestimulación es CD28, CD137 (4-1BB), CD134 (OX40) o CD278 (ICOS); y/o

un dominio de señalización de activación y el dominio de señalización de activación es una cadena CD3ζ de células T o un receptor Fc γ.

45. Un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto cantidades eficaces para el tratamiento del cáncer de:

(i) células T con receptor de antígeno quimérico anti-fluoresceína (CAR-T) o una composición farmacéutica que comprende células CAR-T anti-fluoresceína y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(ii) una combinación de cualquiera de las reivindicaciones 12-24;
tras lo cual el sujeto es tratado contra el cáncer.

46. El método de la reivindicación 45, en donde la CAR comprende:
una región de reconocimiento que comprende una región scFv de un anticuerpo anti-fluoresceína;

un dominio de coestimulación y el dominio de coestimulación es CD28, CD137 (4-1BB), CD134 (OX40) o CD278 (ICOS); y/o

un dominio de señalización de activación que es una cadena CD3ζ de células T o un receptor Fc γ.

47. El método de la reivindicación 45, en donde (i) y (ii) se administran simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden, por las mismas o diferentes vías.

48. El método de la reivindicación 45, en donde el primer y el segundo adaptador biespecífico de la combinación se administran al sujeto simultáneamente por las mismas o diferentes vías.

49. El método de la reivindicación 45, en donde el primer y el segundo adaptador biespecífico de la combinación se administran al sujeto secuencialmente, en cualquier orden, por las mismas o diferentes vías.

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 45-49, en donde (i) y (ii) se administran cada uno por vía intravenosa.

51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31-49 que además comprende la obtención de imágenes del cáncer en el sujeto.

52. El método de la reivindicación 51, en donde la obtención de imágenes del cáncer comprende imagen óptica, tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).

53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31-49, en donde el cáncer es cáncer de ovario, endometrio, mama, glioma (tal como, opcionalmente, glioma en estadio 3-4) o carcinoma de células renales claras (tal como, opcionalmente, estadio 3-4).

54. Un método para mejorar la activación de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) que comprende:

proporcionar un adaptador biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 25-29, una composición farmacéutica de la reivindicación 11, o una combinación de cualquiera de las reivindicaciones 12-24; y

exponer células CAR-T anti-fluoresceína o una composición farmacéutica que comprende células CAR-T anti-fluoresceína y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable al adaptador biespecífico, a la composición farmacéutica o a la combinación;

en donde la célula CAR-T experimenta una activación aumentada tras la exposición en comparación con una célula CAR-T no expuesta al adaptador biespecífico.

55. El método de la reivindicación 54, en donde las células CAR-T anti-fluoresceína están en la circulación sistémica en un sujeto cuando se exponen al adaptador biespecífico.